



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1315482 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/62 (2006.01) **A61K 31/575** (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.08.30**

(30) Prioridade(s): **2000.09.01 GB 0021498**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.06.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
002/2007

(73) Titular(es):

FORBES MEDI-TECH INC.

SUITE 200, 750 WEST PENDER STREET

VANCOUVER, BRITISH COLUMBIA V7Y 1K2 CA

(72) Inventor(es):

NICOLAS AURIUO

CH

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA

R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **ESTERÓIS ENCAPSULADOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Esteróis encapsulados dispersíveis em água"

É descrito um processo para a produção de um pó dispersível em água, contendo um ou mais esteróis. Este processo envolve a criação de micelas compreendendo esterol e tensioactivo num meio aquoso, e o revestimento destas micelas com uma mistura de amido e amido modificado num passo de secagem. O pó seco pode ser convenientemente adicionado a formulações baseadas em água, comestíveis ou bebíveis, permitindo desse modo a administração do esterol de redução do colesterol juntamente com uma dieta restritiva em gordura.

DESCRIÇÃO

"Esteróis encapsulados dispersíveis em água"

Introdução

O invento refere-se a um processo para o fabrico de formas encapsuladas de esteróis (tais como fitosteróis, estanois, e seus ésteres ou outros derivados) que são dispersíveis em água, e aos próprios pós de esterol encapsulados. O invento também se refere à utilização de tais fitosteróis encapsulados na preparação de produtos farmacêuticos ou nutricionais, incluindo produtos alimentares e bebidas, e às aplicações medicinais de tais produtos.

Antecedentes do invento

O benefício para a saúde cardiovascular do consumo de esteróis provenientes de fontes vegetais tem sido reconhecido desde há muitos anos. Os óleos e gorduras são capazes numa extensão limitada de dissolver fitosteróis livres, mas a natureza altamente hidrófoba dos fitosteróis torna-os insolúveis e pouco dispersíveis em meios aquosos. Como tal, para facilitar a dissolução de fitosteróis na fase micelar no tracto digestivo, e assim deslocar o colesterol das micelas, é habitual formular fitosteróis em produtos alimentares baseados em gordura ou óleo. Por razões de solubilidade, tais produtos são também mais fáceis de fabricar que os veículos de entrega não oleaginosos. Contudo, isto coloca as pessoas que sofrem de hipercolesterolemia num dilema: o conselho médico dita limitações à ingestão de gordura na dieta mas, para beneficiarem dos efeitos redutores do colesterol de esteróis derivados de plantas, têm de os consumir sob a forma de alimentos funcionais ricos em gordura.

Claramente, o consumidor preferiria ingerir fitosteróis na forma de alimentos de baixa gordura, ou até isentos de gordura, e em resposta a indústria de processamento alimentar tem concentrado os seus esforços no desenvolvimento de vias para proporcionar esteróis em formatos alternativos não baseados em gordura.

São conhecidos na arte meios para dispersar moléculas do tipo esterol em soluções aquosas; por exemplo, a emulsificação para criar micelas de esteróis num meio aquoso pode ser conseguida utilizando tensioactivos ou emulsionantes padronizados de qualidade alimentar. Contudo, as emulsões são frequentemente instáveis, e o produto final tende a ser pouco disperso e deixa uma sensação cerosa na boca.

Em US-A-3881005, Exemplo 1, divulga-se um pó de sitosterol que é produzido através dos passos de dissolução de monoestearato de sorbitano em água, adição de hidrolisado de amido e amido, adição de sitosterol, homogeneização, desarejamento, pasteurização e secagem da mistura por aspersão.

Em EP-A-0947197 divulga-se um pó de fitosterol que é produzido através dos passos de mistura de um tensioactivo, maltodextrina, amido e fitosterol em água e secagem da mistura por aspersão.

Em Database Biosis [on-line] Biosciences Information Service, Philadelphia, PA, US, Outubro 1999 (10) Viswanathan, Arvind, descreve-se o efeito do grau de substituição de octenilsuccinato de amido sobre a sua actividade de emulsificação.

Em WO-A-9918977 descreve-se a utilização de macromoléculas para solubilizar glicósidos de esterilo. As macromoléculas incluem amido e amido modificado, assim como outros componentes. O exemplo utiliza uma macromolécula de um único componente, que é amido.

Em EP-A-0289636 utilizam-se tensioactivos para emulsionar esteróis em composições aquosas.

O presente invento refere-se a um processo para otimizar a dispersão de fitosterol num meio aquoso, que ultrapassa as desvantagens das técnicas de arte anterior e que envolve a emulsificação da solução de fitosterol com um tensioactivo para criar micelas ou vesículas, as quais são encapsuladas com uma mistura de amido e amido modificado.

Sumário do invento

De acordo com um aspecto do invento, é proporcionado um processo para a preparação de um pó dispersível em água contendo fitosterol encapsulado, processo de compreende os passos de:

- (a) num meio aquoso, mistura do fitosterol com amido, amido modificado e tensioactivo; e
- (b) secagem do produto do passo (a) para obter um pó dispersível em água onde o fitosterol é encapsulado, em que o amido modificado é um alcenilsuccinato de amido.

De acordo com um segundo aspecto do invento, é proporcionada uma composição que compreende um fitosterol, amido e amido modificado, em que o amido modificado é um alcenilsuccinato de amido e o fitosterol é encapsulado.

De acordo com um terceiro aspecto do invento, é proporcionado um produto ou bebida alimentar que compreende a nova composição, e opcionalmente compreendendo ainda um ou mais ingredientes activos seleccionados entre: ácidos gordos ómega-3, ómega-6 e ómega-9, polifenóis, antioxidantes solúveis em lípido (e.g. tocoferol, tocotrienóis, licopeno), antioxidantes solúveis em água (e.g. ascorbato), aminoácidos (e.g. arginina), fibras dietéticas, vitaminas e minerais.

De acordo com outro aspecto do invento, é proporcionada uma composição que compreende um fitosterol, amido e amido modificado, para utilização como medicamento, em que o amido modificado é um alcenilsuccinato de amido e o fitosterol é encapsulado. Num aspecto adicional do invento é proporcionada a utilização de uma composição dispersível em água que compreende um fitosterol, amido e amido modificado, na preparação de um medicamento ou formulação nutricional para o tratamento ou prevenção de qualquer de: níveis elevados de colesterol no sangue, hipertrigliceridemia, doença coronária cardíaca, diabetes, aterosclerose, inflamação, osteoartrite, cancro da mama, cancro do cólon, e hiperplasia benigna da próstata, em que o amido modificado é alcenilsuccinato de amido e o fitosterol é encapsulado.

Descrição detalhada do invento

Os emulsionantes como ésteres de ácido gordo de sacarose são conhecidos por direito próprio por serem capazes de emulsionar esteróis, e têm sido utilizados em vesículas de lípido encapsulando fitosteróis (e.g. US 5405615). Os alcenilésteres de amido, que são uma forma de amido modificado, são conhecidos como estabilizantes de emulsionante e também são utilizados na indústria alimentar para encapsular óleos, gorduras e aromas. Contudo, foi observada uma marcada e surpreendente melhoria na dispersibilidade e redução do sabor ceroso quando estes componentes foram usados em conjunto para criar uma dispersão aquosa de um fitosterol. Como estes componentes não foram previamente utilizados em combinação, o grau de melhoria observado em termos de dispersão e propriedades organolépticas não poderia ter sido previsto. Além disso, é surpreendente que o processo de emulsão/encapsulação do invento permita que os fitosteróis sejam concentrados numa forma em pó, abrindo desse modo novas possibilidades para o desenvolvimento de produtos e bebidas alimentares de baixa ou nenhuma gordura contendo maiores quantidades de fitosterol do que era previamente exequível.

No contexto presente, o termo genérico “esterol” ou “fitosterol” pretende englobar qualquer membro da família dos fitosteróis, fitostanóis, e seus ésteres ou outros derivados, e qualquer sua mistura ou combinação. Os fitostanóis são os derivados 5-alfa-saturados dos fitosteróis, os quais podem ser sintetizados a partir de fitosteróis por hidrogenação. Os fitosteróis podem ser esterificados com ácidos gordos, com glicósidos, com aminoácidos de acilo e com aminoácidos. De facto, observa-se que a esterificação de fitosteróis é supérflua no contexto do presente invento, dado que os fitosteróis encapsulados aqui descritos são biologicamente activos e facilmente incorporados em materiais alimentares.

Os fitosteróis podem ser sintetizados quimicamente, ou podem ser derivados de fontes naturais, incluindo fontes de plantas tais como abacate, soja, farelo de arroz, pez ou sabão de talóleo, noz de carité, côco, e óleos de plantas, por exemplo óleos de colza, soja, milho, girassol e sésamo, assim como óleos de peixe e outros óleos de animais marinhos.

Alguns óleos de gérmen são muito ricos em fitosteróis, sendo o gérmen de trigo e aveia bons exemplos. Exemplos não exaustivos de esteróis de plantas incluem sitosterol, estigmasterol, campesterol, brassicasterol, desmosterol, calinosterol, poriferasterol, avenasterol e clionasterol, e os seus estanóis correspondentes.

Exemplos representativos de esteróis mistos são os que possuem as composições seguintes: 90-100% de fitosterol + 0-10% de fitostanol; 60-75% de fitosterol + 25-40% de fitostanol; 10-20% de fitosterol + 80-90% de fitostanol. Os preferidos produtos de fitosterol dos tipos A, B e C possuem a composição seguinte (concentração em % do peso total de esterol):

Tipo de fitosterol:	A (e.g. Becel®)	B (e.g. Phytrol®)	C (e.g. Benecol®)
Sitosterol	30-65%	45-60%	2-5%
Campesterol	10-40%	10-14%	1-5%
Estigmasterol	6-30%	---	---
Brassicasterol	0-9%	---	---
Sitostanol (estigmastanol)	0-10%	18-30%	60-70%
Campestanol	0-6%	2-6%	20-30%
Esterol vestigiário	6-10%	6-10%	4-8%

A composição em pó do invento pode conter de cerca de 25 a cerca de 95% em peso de fitosteróis, preferivelmente cerca de 60 a 90%, e muito preferivelmente cerca de 70 a 80% em peso. Para facilitar a exposição a sais da biliar, os fitosteróis são administrados preferivelmente numa forma dividida muito finamente. Quanto menor o tamanho da partícula melhor será a dispersão obtida, e menor a sensação "arenosa" na boca. Um baixo tamanho médio de partícula (e.g. entre 10 e 100 micron, preferivelmente inferior a 50 micron) pode ser conseguido por trituração e peneiração, ou seguindo a técnica das "forças de impacto" descrita em WO 00/45648.

Numa concretização do invento, o único componente fisiologicamente activo do pó dispersível em água é o componente de esterol. Noutra concretização, as micelas de

fitosterol podem também conter quantidades significativas de outras moléculas bioativas, especialmente hidrófobas, que podem ser benéficas na prevenção ou tratamento de doença cardiovascular ou outras condições médicas. As moléculas candidatas adequadas incluem PUFAs, carotenóides (e.g. licopeno), tocoferóis e tocotrienóis.

O tensioactivo (emulsionante) usado no invento pode ser qualquer tipo de emulsionante iónico ou não iónico de qualidade alimentar, ou suas misturas. No contexto do presente invento, é geralmente preferido que o equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB) seja elevado (mais hidrófilo), i.e. entre 8 e 18, preferivelmente de 10 a 17, e muito preferivelmente cerca de 15 a 16, para assegurar uma boa formação de micelas. Os emulsionantes não iónicos tais como os ésteres de ácido gordo de sacarose (ésteres de açúcar ou sucro-ésteres, E473) que compreendem mono-, di- ou tri-ésteres são um grupo de tensioactivos que satisfazem este critério. O HLB dos ésteres de ácido gordo de sacarose está correlacionada com o teor de monoéster e pode variar até cerca de 18. Os ésteres de ácido gordo de sacarose são sintetizados por esterificação de ácidos gordos provenientes de triglicéridos naturais e sacarose. Como a sacarose possui 8 grupos hidroxilo, podem ser produzidos compostos variando de mono- a octa-ésteres. Geralmente, os ésteres de ácidos gordos de sacarose com mais grupos hidroxilo e menos ácidos gordos (e.g. monoésteres) são mais hidrófilos (HLB elevado). São preferidos ácidos gordos de sacarose possuindo um teor de monoéster de cerca de 45 a 80% em peso do éster de açúcar total.

Embora os ácidos gordos na gama C₈ a C₂₄ sejam adequados para esterificar a sacarose, são preferidos ácidos gordos saturados ou insaturados de cadeia de C₁₄ ou mais longa. Os ácidos gordos de cadeia longa incluem ácidos láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, beénico, erúxico, elaidico, araquídico, araquidónico, linoleico e linolénico. Os ésteres de laurato e estearato são preferidos. Ésteres de açúcar disponíveis comercialmente incluem misturas de ésteres de açúcar com diferentes graus de esterificação. Por exemplo, misturas de ácidos palmítico e esteárico foram aprovadas para utilização alimentar na UE e nos EUA. Em alguns países, o

teor total de mono-, di- e triésteres tem de ser um mínimo de 80% para seguir os regulamentos alimentares.

Os ésteres de sacarose são prontamente hidrolisados por enzimas digestivas e metabolizados pelo corpo. Sem querer estar ligado a teoria, a hidrólise dos ésteres de sacarose podem libertar moléculas de fitosterol a partir das micelas encapsuladas *in situ* no intestino, onde são concentradas e eficazes para o deslocamento do colesterol das micelas biliares.

O éster de ácido gordo de sacarose é preferivelmente utilizado numa quantidade de cerca de 0,01 a 10% em peso da composição em pó total, preferivelmente numa quantidade de 0,1% a 5%, e muito preferivelmente numa quantidade de 1 a 4%, especialmente cerca de 2% em peso.

Embora numa concretização preferida do invento ésteres de ácido gordo de sacarose sejam os únicos emulsionantes utilizados na preparação do pó de fitosterol dispersível em água, também é possível utilizar emulsionantes suplementares. Emulsionantes adicionais que podem ser empregues no invento incluem: tensioactivos aniónicos tais como étersulfatos de álcool, sulfatos de alquilo, sabões e sulfosuccinatos, dodecilsulfato de sódio (SDS), mono- e di-acilglicéridos e seus derivados, e.g. Acetem®, Lactem®, Citrem®, Datem®; tensioactivos catiónicos tais como compostos de amónio quaternário; tensioactivos zwitteriónicos tais como derivados de betaína de alquilo; tensioactivos anfotéricos tais como sulfatos de amina gorda, derivados de dialquil-trietanolamina gorda, fosfolípidos, lecitinas, lisolecitinas; e tensioactivos não iónicos tais como os derivados de éter poliglicólico de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos, ácidos gordos saturados e alquilfenóis, aductos de polietilenoxi solúveis em água sobre polipropilenoglicol e alquil-polipropilenoglicol, polietoxietanóis de nonilfenol, éteres poliglicólicos de óleo de rícino, aductos de polipropileno/óxido de polietileno, tributilfenoxi-polietoxietanol, polietilenoglicol, octilfenoxi-polietoxietanol, álcoois de lanolina, alquil-fenóis polietoxilados (POE), amidas gordas de POE, éteres alcoólicos gordos de POE, aminas gordas de POE, ésteres gordos de POE, poloxameros (7-19), monoéteres glicólicos de POE (13-16),

polisorbatos e ésteres de sorbitano, e gliceroglicolípidos.

Como estabilizantes da emulsão, é possível usar quaisquer produtos utilizados para esta finalidade em produtos alimentares. Estabilizantes de emulsão apropriados incluem, mas não estão limitados a, colóides liofílicos tais como polissacáridos (e.g. goma arábica, ágar, ácido algínico, carragenina, goma de guar, goma de karaya, goma adragante, goma de alfarroba, goma xantana, gomas de celulose, amidos modificados alimentares, celulose e seus derivados metilados, celulose microcristalina), anfóteros (e.g. gelatina) e polímeros sintéticos ou semi-sintéticos (e.g. resinas de carbómero, éteres de celulose, carboximetilcelulose, carboximetilquitina, polietilenoglicol-n(polímero de óxido de etileno $H(OCH_2CH_2)_nOH$); sólidos finamente divididos, incluindo argilas (e.g. atapulgite, bentonite, hectorite, caulino, aluminossilicato de magnésio e montmorillonite), óxidos e hidróxidos de celulose microcristalina (e.g. hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e sílica); e promotores/gelantes cibotácticos incluindo aminoácidos, péptidos, proteínas, lecitina e outros fosfolípidos e poloxameros.

Quando o fitosterol é tensioactivo, mais quaisquer emulsionantes adicionais, estão completamente misturados a velocidade elevada, é possível criar micelas possuindo um diâmetro de cerca de 1 a cerca de 400 micron, preferivelmente de cerca de 10 a 100 micron. O tamanho das partículas pode ser medido utilizando um Turbimeter, e quantificado em termos de unidades de turbidez nefelométrica (NTU). Os níveis preferidos de turbidez são superiores a 2000 NTU. Alternativamente, o tamanho da partícula pode ser avaliado por meio de dispersão de luz laser, ou utilizando um espectrofotómetro.

O amido é conhecido como um excipiente para pós dispersíveis de sitosteróis (US 3881005), e é um componente da composição do presente invento. O teor de amido no produto de pó seco está na gama de 1 a 50% em peso, preferivelmente de 2 a 20%, e mais preferivelmente cerca de 5 a 10% em peso. Excipientes opcionais podem ser seleccionados a partir dos utilizados convencionalmente na preparação de composições

farmacêuticas, em especial hidrolisado de amido, celulose, celulose microcristalina, dextrose, frutose, lactose, maltose, sacarose, manitol, sorbitol, sacarose, sólidos de xarope de milho, sólidos de leite seco não gordo, caseína, caseinato de sódio, ácido esteárico, estearato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício fumado, e óleos vegetais. A fluidez do pó pode ser melhorada através da utilização de condicionadores de escoamento ou agentes anti-entorramento, por exemplo fosfato tricálcico, talco, ácido esteárico e seus sais, polietilenoglicol ou dióxido de silício fumado.

No contexto do presente invento, os amidos modificados são alcenilsuccinatos de amido, particularmente quando o grupo alcenilo possui 3 a 12 átomos de carbono. O alcenilsuccinato de amido é obtenível por tratamento de amido com anidrido alcenilsuccínico sob condições de pH controlado. A forma mais preferida de éster alcenílico de amido é octenilsuccinato de amido (OSA), também conhecido como E1450, e aprovado para utilização alimentar na sua forma de sal de sódio. Este composto é produzido por reacção de amido com anidrido n-octenilsuccínico a pH 8-8,5. O amido pode ser derivado de qualquer fonte vegetal, incluindo milho, trigo, batata, mandioca, arroz, sagu e sorgo em grão. Os amidos reticulados podem ser obtidos por tratamento químico ou por extracção a partir de fontes vegetais de amido naturalmente reticulado, tais como milho ceroso. O OSA é preferivelmente obtido a partir de amido de milho ceroso.

O amido modificado constitui preferivelmente até 30% em peso, preferivelmente 1 a 25%, mais preferivelmente 2 a 10% em peso da emulsão antes da secagem por aspersão, e até 60% em peso, preferivelmente 5 a 40%, mais preferivelmente 10 a 25% em peso do produto final em pó seco por aspersão.

Se desejado, podem ser incluídos no produto de fitosterol encapsulado um ou mais agentes quelantes, tais como ácido cítrico, EDTA, fenilalanina, ácido fosfórico, ácido tartárico e triptofano. Os antioxidantes que são adequados para inclusão no produto do invento incluem agentes solúveis em água e solúveis em lípido seleccionados de ácido ascórbico, bissulfito de sódio, sulfito de sódio, galatos de

alquilo, palmitato de ascorbilo, t-butil-hidroquinona, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, hidroquinona, ácido nordi-hidroguaiarético, alfa-tocoferol e tocotrienóis. Conservantes que podem ser utilizados no processo do invento são opcionalmente seleccionados entre os parabenos (etil-, metil- ou propil-parabeno), ácido sórbico, tiomersal, sais de amónio quaternário, álcool benzílico, ácido benzóico, clorexidina e feniletanol. Aditivos opcionais são agentes osmóticos (electrólitos monovalentes, divalentes e trivalentes, monossacáridos e dissacáridos); tampões ou agentes para ajuste de pH (e.g. ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido clorídrico, sais de qualquer destes ácidos, hidróxido de sódio e bicarbonato de sódio; corantes e aromatizantes.

Um processo adequado para a preparação de produtos de fitosterol dispersível em água é levado a cabo em várias etapas. Num primeiro passo, o tensioactivo é adicionado a um primeiro volume de água quente (60 a 65°C), e após dissolução a mistura é arrefecida a aproximadamente 30°C. Depois o fitosterol é adicionado e a mistura agitada para assegurar a criação de uma emulsão de micelas contendo fitosterol. A emulsão pode ser preparada por mistura com corte, vórtice, sujeição a ultrassons, microfluidização ou utilização de uma prensa francesa. O amido e o amido modificado são depois misturados com a solução micelar. O amido e amido modificado podem ser adicionados como uma "pré-mistura" ou podem ser misturados simultânea ou separadamente com a solução de tensioactivo. A mistura é agitada vigorosamente para promover a dispersão, e a mistura é continuada até não haver mais agregações ou torrões. Opcionalmente, a ordem de adição de fitosterol e amido/amido modificado ao tensioactivo pode ser invertida.

Na segunda etapa, a mistura aquosa é seca por aspersão (temperatura de entrada cerca de 160°C, temperatura de saída cerca de 80°C) ou criodessecada, ou seca por evaporação rotativa ou secagem sob vácuo, para criar um pó de fitosterol encapsulado em amido/amido modificado. A secagem por aspersão é o processo preferido para remoção de água da composição de esterol. Durante a secagem por aspersão, a emulsão é quebrada em gotículas de um tamanho desejado por meio de um bico

pulverizador, disco rotativo, ou atomizador centrífugo de orifício. A humidade é depois removida num ambiente de secagem para solidificar o material de revestimento em redor das gotículas, para formar partículas sólidas (pó). O produto em pó produzido por atomização de acordo com o invento possui uma distribuição de tamanho de partícula que promove a dispersão em líquidos aquosos. O teor de humidade do produto em pó final deveria ser baixo, *i.e.* cerca de 3% ou inferior, preferivelmente entre cerca de 0,5% e 1% em peso, de modo a assegurar um bom escoamento do pó.

A homogeneização (em dois passos, a 250 e 50 bar), desarejamento e esterilização (*e.g.* pasteurização) podem ser realizados sobre a mistura aquosa após todos os componentes terem sido completamente misturados, antes do passo de secagem. A homogeneização é realizada preferivelmente sob uma pressão de cerca de 5000 psig (35 MPa manométricos). O desarejamento ou desgaseificação é conseguido permitindo que a mistura repouse, ou por intervenção mecânica. Um procedimento preferido consiste em lentamente escoar a dispersão num filme fino sobre uma placa dentro de um recipiente em que o vácuo foi levado a uma pressão de 30 polegadas (763 mm) de mercúrio ou mais. A dispersão desarejada é sujeita a uma operação de pasteurização a uma temperatura de 63°C a 69°C durante um período de aproximadamente 6 horas ou mais. Opcionalmente, o produto seco por aspersão ou criodessecado é esterilizado por aquecimento ou outros meios convencionais.

As propriedades de dispersabilidade em água da composição em pó do invento são evidenciadas pela facilidade e rapidez da dispersão, ausência de sedimentação e flutuação, e baixa opacidade (aspecto leitoso) da solução resultante, como pode ser observado a olho nu. Em alternativa, pode adoptar-se o processo para teste da dispersibilidade aquosa divulgado em WO 99/63841. O produto hidratado também apresenta uma excelente palatabilidade e sensação na boca (ausência de sensação cerosa), que é facilmente discernível em comparações de sabor com misturas de fitosteróis não encapsulados com água, e com pós de fitosterol alegadamente dispersíveis em água que são obteníveis por técnicas convencionais.

Este invento torna possível proporcionar fitosteróis em formas de dosagem farmacêutica oral, em particular formas sólidas, incluindo comprimidos, cápsulas, drageias, grânulos, peletes, formas de dosagem mastigáveis, soluções, xaropes, pastilhas e pós. Podem ser empregues os excipientes, diluentes e estabilizantes farmacêuticos habituais.

Os aglutinantes farmacêuticos úteis para fabricar núcleos de comprimidos ou drageias incorporando o produto em pó encapsulado do invento incluem pastas de amido (amido de milho, trigo, arroz ou batata), gelatina, goma adragante, metilcelulose e polivinilpirrolidona (PVP). Também podem ser incorporados desintegrantes nas formulações farmacêuticas sólidas, sendo exemplos amidos, carboximetil-amido, PVP reticulada, ágar, ácido algínico e seus sais. Os núcleos de drageias são proporcionados com revestimentos adequados, opcionalmente entéricos, sendo utilizadas *inter alia* soluções concentradas de açúcar que podem conter goma arábica, talco, PVP, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.

Outras composições farmacêuticas administráveis oralmente que compreendem o produto do invento são cápsulas de gelatina dura e também mole, cápsulas seladas consistindo em gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de gelatina dura podem compreender o ingrediente activo na forma de grânulos, por exemplo em mistura com cargas inertes, tais como lactose, dextrose, manitol, ligantes tais como amidos e/ou lubrificantes, tais como talco, sílica coloidal ou estearato de magnésio e estabilizantes, se desejado. Em cápsulas moles o ingrediente activo é preferivelmente dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos, sendo opcionais estabilizantes adicionais.

Os componentes do pó não são tóxicos e são seguros para utilização alimentar. O produto seco por aspersão contendo fitosterol pode ser incluído em qualquer formulação de bebida

ou alimento hidrófila ou baseada em água, em especial produtos de baixa gordura ou isentos de gordura. Por “produto de baixa gordura” pretende referir-se um produto em que menos de 5%, preferivelmente menos de 2% das calorias totais são contributo de lípidos. Por “produto isento de gordura” pretende referir-se um produto em que os lípidos são praticamente indetectáveis, i.e. contribuem com menos de 1%, ou até menos de 0,5% das calorias totais.

A contribuição nutricional dos produtos alimentares e bebidas pode variar de acordo com a natureza do produto. Em geral, os hidratos de carbono e/ou as proteínas contribuem com o grosso do teor calórico do produto.

Por exemplo, pode desejar-se incluir fitosterol disperso em bebidas doces (em especial bebidas de baixa gordura ou baixas calorias) como leite, sumos, água mineral aromatizada ou não, bebidas carbonatadas, bebidas para desportistas, bebidas baseadas em soja, bebidas substitutas de refeições, bebidas de iogurte e batidos. Convenientemente, o pó de fitosterol encapsulado do invento possui menor tendência para formar espuma quando agitado numa bebida do que os pós de esterois conhecidos, o que permite que as formulações bebíveis sejam dispensadas em diversas formas de embalagem.

Como o esterois encapsulado é proporcionado numa forma em pó, está idealmente adequado a ser introduzido em produtos alimentares sólidos (pós, comprimidos, barras, e similares), assim como em líquidos comestíveis. Os esteróis em emulsões líquidas são menos flexíveis a este respeito. Produtos alimentares sugeridos incluem alimentos de baixa gordura ou isentos de gordura de qualquer tipo, em especial produtos de amido como pão, bolachas, biscoitos, tostas, cereais de pequeno-almoço, barras de cereais, barras de muesli, produtos de arroz processado, pasta, outros produtos cozidos, artigos de pastelaria, chocolate e similares. Produtos fermentados sólidos ou líquidos também podem incorporar fitosteróis encapsulados. Prefere-se que no produto final alimentar ou bebida, o teor de fitosterol não exceda 20% em peso do produto, e seja preferivelmente de 0,1 a 8% em peso.

Os produtos farmacêuticos, alimentares ou bebidas podem ser suplementados com outros ingredientes promotores de saúde, em particular ingredientes conhecidos por serem benéficos para o sistema cardiovascular. Exemplos não limitativos são ácidos gordos ômega-3, ômega-6 ou ômega-9, polifenóis, antioxidantes solúveis em lípido (e.g. tocoferol, tocotrienóis, licopeno), antioxidantes solúveis em água (e.g. ascorbato), aminoácidos (e.g. arginina), fibras dietéticas, vitaminas, minerais e similares.

Os produtos farmacêuticos, alimentares ou bebidas que incorporam fitosteróis dispersíveis em água podem ser consumidos com segurança por todos, mas convenientemente formam parte da dieta dos que são propensos a ter elevados níveis de colesterol no sangue. De acordo com um aspecto do invento, é proporcionado um método para evitar ou tratar níveis elevados de colesterol no sangue, que compreende a administração a uma pessoa com necessidade de um tal tratamento de um pó dispersível em água que compreende um ou mais fitosteróis numa quantidade eficaz para reduzir o colesterol no sangue, em que o pó dispersível em água compreende fitosterol(s), amido e amido modificado. Por "elevado colesterol no sangue" pretende referir-se: mais de 200 mg/dl, em especial mais de 240 mg de colesterol/dl de sangue; e/ou uma razão de colesterol total/HDL de 5:1 ou superior; e/ou uma concentração de LDL no sangue superior a 130 mg/dl, em especial acima de 160 mg/dl. Os produtos farmacêutico e nutricionais do invento desempenham um papel na redução dos níveis de colesterol no sangue e portanto na prevenção de doença cardiovascular e doença cardíaca.

Além da hipercolesterolemia, outras indicações para as quais os fitosteróis em forma encapsulada podem proporcionar um benefício salutar incluem: hipertrigliceridemia, doença cardíaca coronária, diabetes, aterosclerose, inflamação, osteoartrite, cancro da mama, cancro do cólon, e hiperplasia benigna da próstata.

Exemplos

Exemplo 1

Um pó de fitosterol encapsulado dispersível em água fabricado de acordo com o invento possui a seguinte

composição:

Ingrediente	% do peso total
Fitosterol *	74,3
OSA **	15,8
Amido de milho	6,4
Éster de açúcar ***	2
Fosfato tricálcico	1
Água	0,5
* A matéria-prima de fitosterol está numa mistura de beta-sitosterol (58% em peso), sitostanol (20% em peso), campesterol (11% em peso) e campestanol (3% em peso), mais um teor vestigiário de outros fitosteróis. ** Octenilsuccinato de amido sódico comercializado por Roquette, Lestrem, França. *** S 1670: um éster de estearato de sacarose de Ryoto, disponível em Mitsubishi-Kagaku Foods	

Exemplo 2

Protocolo detalhado para fabrico do pó encapsulado dispersível em água do Exemplo 1

Juntaram-se 70 g de éster de açúcar S 1670 (Ryoto) a 3 litros de água pré-aquecida a 60°C. A mistura foi agitada até todo o éster de açúcar ter passado para a solução. A mistura foi depois arrefecida por adição de 3,5 litros de água fria (aprox. 15°C). Juntaram-se 560 g de octenilsuccinato de amido (OSA) a esta combinação de tensioactivo-água fria. A combinação resultante foi depois misturada vigorosamente até se completar a dissolução. Depois, adicionaram-se 52,5 g de fosfato tricálcico e 176 g de amido de milho em conjunto à solução de tensioactivo e OSA. A dispersão resultante foi agitada vigorosamente até todos os ingredientes estarem em suspensão e uniformemente misturados.

Adicionaram-se à mistura 2638 g de fitosterol finamente dividido, e manteve-se a agitação vigorosa até o fitosterol estar completamente disperso e uniformemente suspenso.

A suspensão aquosa foi desarejada fazendo passar a dispersão num filme fino sobre uma placa plana dentro de uma câmara de vácuo.

A suspensão desarejada foi posteriormente homogeneizada utilizando um homogeneizador Rannie num processo em dois

passos a 250/50 bar.

A pasteurização da suspensão desarejada foi realizada sujeitando a suspensão de fitosterol a uma temperatura de 63 a 69°C durante 6 horas.

Por fim, a suspensão de fitosterol foi seca por aspersão a uma taxa de 20 litros por hora. A temperatura de ar de entrada para o secador por aspersão foi mantida a cerca de 160°C e a acompanhante temperatura do ar de saída era de cerca de 80°C.

O pó dispersível em água preparado desta maneira dispersou prontamente em todos os formatos farmacêuticos e nutricionais, sólidos e líquidos, testados.

Exemplo 3

Protocolos para teste do pó do Exemplo 1 (dispersibilidade em água, sensação na boca)

A hidrofília e capacidade de dispersão em meios aquosos dos pós dispersíveis em água do invento podem ser determinadas através de testes laboratoriais simples.

A. Por exemplo, é possível medir o tempo necessário para uma hidratação total do pó deitando 0,5 g do pó sobre a superfície de 50 ml de água fria (25°C) num copo graduado. Por inspecção visual, a hidratação é avaliada como completa quando existe uma mudança de cor de branco para acinzentado-branco.

No mesmo conjunto experimental, as características de sedimentação do pó podem ser determinadas medindo o tempo decorrido antes de ser possível observar um fluxo regular de partículas de pó em direcção à base do copo (numa profundidade de 2 cm de água, sem agitação).

A eficiência de encapsulação pode ser avaliada medindo a área superficial das partículas flutuantes sobre a superfície da água. Como partículas hidrófobas, as partículas de fitosterol necessitam ser revestidas em compostos hidrófilos e molhantes de modo a permitir a sedimentação num meio

aquoso. Partículas insuficientemente revestidas flutuam sobre a superfície.

(Nota: o fitosterol não encapsulado não hidrata, e flutua sobre a superfície da água fria, mesmo após mistura).

Resultados do teste comparativos:

Propriedade da água	Amostra do Exemplo 1	Amostra de US 3881005 **
Hidratação (seg)	14	13
Sedimentação (seg)	62	50
Flutuação (cm ²)	<2	≥2
** Esta amostra foi produzida de acordo com o método explicado no Exemplo 1 de US 3881005, mas utilizando o fitosterol descrito em relação ao Exemplo 1 anterior.		

De forma clara, o pó produzido de acordo com o presente invento tem uma menor tendência para flutuar do que os da arte anterior (US 3881005), indiciando as suas superiores propriedades de hidratação e dispersão aquosa.

B. A turbidez das dispersões testadas na parte A foi avaliada a tempos de 2 horas e 24 horas. Removeram-se 2 ml de tensioactivo do copo, e a percentagem de transmissão de luz (%T) a 400 nm foi medida utilizando um espectrofotómetro. Quando a %T é 100, a solução é totalmente límpida e transparente, ao passo que um valor de 0 indica opacidade.

Transmissão (%T)	Amostra do Exemplo 1	Amostra de US 3881005 **
após 2 h	45,8	37,6
após 24 h	69,1	65,1

É evidente que o pó do presente invento é disperso mais rapidamente e de modo mais eficaz (na ausência de agitação) do que o pó do Exemplo 1 de US 3881005.

C. Uma consideração adicional a respeito de formulação de bebidas é a geração de espuma como resultado da mistura vigorosa. A extensão da formação de espuma pode ser avaliada medindo a espessura da camada de espuma criada após a mistura de 1 g de pó em 100 ml de água desionizada utilizando agitação magnética a 25°C.

	Amostra do Exemplo 1	Amostra de US 3881005 **
Formação de espuma (mm)	3	10
Estabilidade da espuma (min)	<1	>1

Pode ser observado que o pó encapsulado do invento reivindicado produz menos espuma, e espuma menos duradoura, que o pó do Exemplo 1 de US 3881005.

D. Dispersões em água do pó do Exemplo 1, e do produzido de acordo com o método do Exemplo 1 de US 3881005 foram comparadas por um painel de provadores. Os provadores detectaram menos uma sensação na boca desagradável e cerosa com o pó do presente invento, quando comparado com o pó da arte anterior.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de um pó dispersível em água compreendendo fitosterol encapsulado, o qual compreende os passos de:

- (a) num meio aquoso, mistura do fitosterol com amido, amido modificado e tensioactivo; e
- (b) secagem do produto do passo (a) para obter um pó dispersível em água no qual o fitosterol está encapsulado, em que o amido modificado é um alcenilsuccinato de amido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o amido modificado é octenilsuccinato de amido.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o referido tensioactivo possui um valor de HLB entre 8 e 18.

4. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido tensioactivo compreende um éster de ácido gordo de sacarose.

5. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a mistura no passo (a) é conseguida por agitação vigorosa.

6. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, que compreende os passos de dissolução do tensioactivo no meio aquoso para formar uma solução, seguida do passo de adição do amido e amido modificado à referida solução para formar uma mistura, seguido da adição do fitosterol à mistura.

7. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o passo (b) é um passo de secagem por aspersão.

8. Processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, que compreende uma série de passos de intervenção entre os passos (a) e (b), sendo os referidos passos de intervenção os passos de homogeneização, desarejamento e

pasteurização.

9. Composição que compreende um fitosterol, amido e amido modificado, em que o amido modificado é um alcenil-succinato de amido e o fitosterol está encapsulado.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, que compreende micelas contendo o fitosterol e um tensioactivo, sendo as referidas micelas revestidas com o amido e amido modificado.

11. Composição de acordo com a reivindicação 9 ou reivindicação 10, em que o amido modificado é octenil-succinato de amido.

12. Composição de acordo com a reivindicação 10 ou reivindicação 11, em que o tensioactivo possui um Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (HLB) na gama de 8 a 18.

13. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 12, em que o referido tensioactivo é um éster de ácido gordo de sacarose.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, em que o referido éster de ácido gordo de sacarose é estearato de sacarose.

15. Produto alimentar ou bebida que compreende a composição de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 14.

16. Produto alimentar ou bebida de acordo com a reivindicação 15, que compreende adicionalmente um ou mais ingredientes activos seleccionados de entre: ácidos gordos ómega-3, ómega-6 e ómega-9, polifenóis, antioxidantes solúveis em lípido (e.g. tocoferol, tocotrienóis, licopeno), antioxidantes insolúveis em água (e.g. ascorbato), aminoácidos (e.g. arginina), fibras dietéticas, vitaminas, e minerais.

17. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 14, para utilização como medicamento.

18. Utilização de uma composição dispersível em água que compreende um fitosterol, amido e amido modificado, na preparação de um medicamento ou formulação nutricional para o tratamento ou prevenção de qualquer de: níveis elevados de colesterol no sangue, hipertrigliceridemia, doença cardíaca coronária, diabetes, aterosclerose, inflamação, osteoartrite, cancro da mama, cancro do cólon e hiperplasia benigna da próstata, em que o amido modificado é alcenilsuccinato de amido e o fitosterol está encapsulado.

Lisboa,