

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 869 457**

51 Int. Cl.:

A23C 9/13	(2006.01) A23L 33/19	(2006.01)
A23C 9/137	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A23C 21/08	(2006.01) A61K 38/01	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01) A61K 35/20	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 31/718	(2006.01)	
A61K 31/723	(2006.01)	
A61K 31/731	(2006.01)	
A61K 31/732	(2006.01)	
A61K 31/734	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2015 PCT/EP2015/076074**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16078952**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2015 E 15791612 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021 EP 3220752**

54 Título: **Uso de micelas y polisacáridos de proteína de suero de leche para mejorar el perfil de insulina**

30 Prioridad:

19.11.2014 EP 14193824

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2021

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**SCHMITT, CHRISTOPHE JOSEPH ETIENNE;
POUTEAU, ETIENNE;
POPA NITA, SIMINAFLORENTINA;
DONATO-CAPEL, LAURENCE y
BOVETTO, LIONEL JEAN RENÉ**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 869 457 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

Uso de micelas y polisacáridos de proteína de suero de leche para mejorar el perfil de insulina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno ligado a un aumento de insulina posprandial en plasma en un sujeto. Otro aspecto de la invención es un proceso para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.

Antecedentes de la invención

Se estima que globalmente hay aproximadamente 280 millones de personas con diabetes tipo 2. La incidencia varía sustancialmente en diferentes partes del mundo, casi con certeza debido a factores genéticos, nutricionales, ambientales y de estilo de vida. En los EE. UU., aproximadamente 21 millones de pacientes están diagnosticados con diabetes, el 90% de los cuales son de tipo 2, y se estima que otros 8,1 millones de personas padecen diabetes no diagnosticada. La diabetes es la séptima causa principal de muerte en los EE. UU. El costo total de la diabetes en los Estados Unidos fue de 245 mil millones de dólares en 2012. Tradicionalmente considerada una enfermedad de adultos, la diabetes tipo 2 se diagnostica cada vez más en niños en paralelo al aumento de las tasas de obesidad debido a alteraciones en los patrones dietéticos y en los estilos de vida durante la infancia.

El desarrollo temprano primario de la diabetes puede aparecer cuando la respuesta de la insulina a una comida, o más específicamente la liberación de insulina en la primera fase, se vuelve anormal (Gerich JE, 2002, Diabetes, 51: S117-S121) y la glucosa en sangre elevada se vuelve inevitable a lo largo del tiempo. Posteriormente, la hiperglucemia crónica genera una mayor demanda de insulina y, finalmente, una disfunción secretora de las células beta que provoca el agotamiento de las células beta en el páncreas (Porte DJ, 2001, Diabetes Metab Res Rev, 17 (3): 181-188). Se cree que esta disfunción de la secreción de insulina aparece en paralelo a un defecto de la acción de la insulina hepática y periférica, identificado como la resistencia a la insulina que induce un aumento de la insulina en sangre en ayunas. La secreción de insulina mejorada y la resistencia a la insulina cooperan para aumentar la insulinemia y favorece el desarrollo de diabetes tipo 2. Como consecuencia, una respuesta disminuida y adecuada de la insulinemia después de una comida podría ser el signo de una adecuada secreción y utilización de insulina por parte del organismo en sujetos sanos o prediabéticos. Esta insulinemia posprandial disminuida debería preservar la función pancreática y, al mismo tiempo, mejorar la sensibilidad a la insulina. A largo plazo, reducir la demanda de insulina después de una comida puede reducir (1) el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en sujetos prediabéticos y (2) el deterioro del control glucémico en la diabetes tipo 2.

Se sabe que las proteínas estimulan la secreción de insulina y una dieta rica en proteínas tiene el potencial de reducir la glucosa plasmática y los triglicéridos en ayunas en sujetos diabéticos tipo 2 [Van Loon LJ et al., 2000, Am J Clin Nutr 72: 96-105; Gannon MC y col., 2003, Am J Clin Nutr 78: 734-741]. Un estudio reciente evaluó los efectos agudos de diferentes tipos de proteínas sobre la lipemia posprandial después de una comida de prueba rica en grasas en sujetos diabéticos tipo 2 [Mortensen LS et al., 2009, Am J Clin Nutr. 90: 41-48]. De este modo, se compararon 4 comidas isocalóricas con diferentes fuentes de proteínas, es decir, suero, caseína, gluten y proteína de bacalao. Se concluyó que las proteínas del suero fueron más efectivas para reducir la lipemia posprandial en esos pacientes. Otro estudio publicado por Shertzer HG et al. [2011, J Nutr 141: 582-587] reveló que los aislados de proteína de suero de leche dietéticos administrados a ratones redujeron el riesgo de enfermedad metabólica y de desarrollar diabetes asociada con el consumo de una dieta alta en grasas.

El documento WO2011/112695 describe que los beneficios para la salud proporcionados por las proteínas del suero incluyen el control de la glucosa en sangre de manera que sean adecuadas para los diabéticos. El documento WO2013/057232 describe que las micelas de proteína de suero de leche se pueden usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con un aumento de la insulina posprandial en plasma en un sujeto. AU 2014 253 468 A1 describe el uso de micelas de proteína de suero de leche en composiciones alimentarias para el control de los niveles de glucosa en sangre (diabetes). Dicha composición comprende además gomas, como alginatos, pectinas y carragenina.

Existe una necesidad persistente en la industria alimentaria de mejorar aún más las soluciones nutricionales proporcionadas a los sujetos diabéticos, los sujetos con riesgo de desarrollar diabetes y los sujetos con alteración del metabolismo de la glucosa.

El objeto de la presente invención es mejorar el estado de la técnica y proporcionar una nueva y mejor solución nutricional para mejorar el perfil de insulina posprandial en un sujeto, particularmente en un sujeto diabético o prediabético.

El objeto de la presente invención se consigue mediante el objeto de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes desarrollan más la idea de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona en un primer aspecto una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno ligado a un incremento en plasma de insulina posprandial seleccionada del grupo que consiste en diabetes, por ejemplo diabetes gestacional; deterioro del metabolismo de la glucosa; hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, en un sujeto; en el que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el intervalo de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1; las micelas de proteína de suero de leche se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas, y los polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche están en forma de complejos de micelas de proteína de suero de leche de polisacáridos.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche que comprende las etapas de, (a) formar micelas de proteína de suero de leche ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas, (b) combinar polisacáridos con una dispersión acuosa de micelas de proteína de suero de leche para formar una composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche, en donde los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el rango de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; y la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1, (c) si el pH de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche no está ya entre 2,5 y 4,5, entonces se ajusta el pH de la composición entre 2,5 y 4,5 para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.

Las "micelas de proteína de suero de leche" se definen en el presente documento como se describe en el documento EP1839492A1. En particular, las "micelas de proteína de suero de leche" son las micelas comprendidas en el concentrado de micelas de proteína de suero de leche que se puede obtener mediante el proceso descrito en el documento EP1839492A1. Allí, el proceso para la producción de concentrado de micelas de proteína de suero de leche comprende los pasos de: a) ajustar el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche a un valor entre 3,0 y 8,0; b) someter la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C; y c) concentrar la dispersión obtenida en el paso b). Por tanto, las micelas producidas tienen una distribución de tamaño extremadamente marcada, de modo que más del 80% de las micelas producidas tienen un tamaño menor de 1 micra de diámetro y preferiblemente tienen un tamaño de entre 100 nm y 900 nm. Las "micelas de proteína de suero de leche" pueden estar en forma líquida o en polvo. Es importante destacar que la estructura micelar básica de las proteínas del suero se conserva, en el concentrado en polvo y se reconstituye a partir del polvo, por ejemplo, en agua. Las "micelas de proteína de suero de leche" son físicamente estables en dispersión, como polvo, así como durante el secado por pulverización o la liofilización.

La "insulina" es una hormona secretada por las células beta del páncreas en respuesta a una comida. La insulina es fundamental para regular el metabolismo de los carbohidratos y las grasas en el cuerpo. Una alta nutrición insulínogénica representa un estímulo crónico para las células beta que puede inducir una hipertrofia adaptativa y una disregulación progresiva de las células, dando como resultado hiperinsulinemia posprandial. La hiperinsulinemia posprandial puede promover el aumento de peso, la deposición de grasa y el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Kopp W., Metabolism. 2003, Jul; 52 (7): 840-844).

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto sorprendentemente que el consumo de composiciones que comprenden polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche disminuye la respuesta de insulina plasmática posprandial en comparación con el consumo de composiciones isocalóricas e isonitrogenadas que solo tienen aislado de proteína de suero de leche (WPI) o micelas de proteína de suero de leche (WPM) sin polisacáridos. Los resultados de un estudio preclínico cruzado, aleatorizado, doble ciego, se describen en la sección de Ejemplos. Estudios previos han demostrado que las proteínas de suero en forma de WPI o WPM son efectivas para reducir la insulina posprandial y reducir el riesgo de desarrollar diabetes. Aquí, los inventores encontraron una solución nutricional incluso mejor proporcionando las proteínas de suero en forma de composiciones que comprenden polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para el beneficio de salud deseado. En consecuencia, las concentraciones de insulina en plasma posprandial se pueden reducir en comparación con WPI y WPM proporcionando composiciones que comprenden una dispersión de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche como un beneficio adicional para los sujetos diabéticos y prediabéticos.

Aunque no desee estar obligado en la teoría, los inventores piensan que las micelas de proteína de suero de leche junto con polisacáridos inducen un vaciado gástrico retardado o se digieren más lentamente que las micelas de proteína de suero de leche solas.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Variación de la carga superficial (potencial ζ) como función del pH para WPM y pectina en soluciones de concentración 0,1% en peso y a $T = 25^\circ\text{C}$.

Figura 2: Distribución del tamaño de partícula en sistemas WPM/pectina (a $\text{pH} = 4$) de concentración de proteína de 1% en peso y diferentes concentraciones de pectina (proporciones de peso WPM: pectina entre 1:1 y 10:1). Los resultados se presentan como intensidad de luz dispersa frente al diámetro de las partículas en volumen.

Figura 3: Distribución del tamaño de partícula en sistemas WPM/pectina (a $\text{pH} = 4$) de concentración de proteína de 1% en peso y diferentes concentraciones de pectina (proporciones de peso WPM: pectina entre 1:1 y 10:1). Los resultados se presentan como porcentaje del volumen total frente al diámetro de partícula.

Figura 4: Variación del potencial ζ de micelas de proteína de suero de leche al 0,1% en peso y λ -carragenina en función del pH medido a 25°C . Las barras verticales representan la desviación estándar. La línea discontinua horizontal representa la electroneutralidad de las partículas.

Figura 5: diámetro z-promedio de complejos de 0,1% en peso WPM/ λ -carragenina en función del pH a 25°C .

Figura 6: Concentraciones plasmáticas de insulina de aorta después de la ingestión de comida por minicerdos.

Figura 7: Concentraciones plasmáticas de glucosa en la aorta después de la ingestión de comida por minicerdos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno ligado a un aumento de insulina posprandial plasmática seleccionada del grupo que consiste en diabetes, por ejemplo diabetes gestacional; deterioro del metabolismo de la glucosa; hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, en un sujeto; en el que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el intervalo de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1; las micelas de proteína de suero de leche se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98°C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas, y los polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche están en forma de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche. Las micelas de proteína de suero de leche en la composición de la invención se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98°C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

La invención proporciona el uso de una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con un aumento de la insulina posprandial plasmática en un sujeto, seleccionada del grupo que consiste en diabetes, por ejemplo diabetes gestacional; deterioro del metabolismo de la glucosa; hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, en un sujeto; en el que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el intervalo de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1; las micelas de proteína de suero de leche se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98°C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas, y los polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche están en forma de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.

Los polisacáridos que tienen un potencial zeta (ζ) negativo tienen una carga superficial negativa. Los polisacáridos que tienen un potencial zeta negativo incluyen alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina. La carga superficial correspondiente a la movilidad electroforética, el potencial zeta (ζ), de las partículas puede medirse con un instrumento de distribución de la movilidad de partículas como un Zetasizer suministrado por Malvern. Los polisacáridos en la composición de la invención pueden tener un potencial zeta negativo medido en ausencia de cloruro de sodio. A valores de pH en el rango de 2,5 a 4,5, las micelas de proteína de suero de leche tienen un potencial zeta positivo (carga superficial positiva) y, por lo tanto, a estos valores de pH, las micelas y polisacáridos de proteína de suero de leche tienen cargas opuestas y pueden formar complejos electrostáticos. El rango de pH encontrado durante la digestión gástrica está entre 2,5 y 4,0 y, por lo tanto, cuando se consume la composición de la invención que no está ya en un pH dentro de este rango, los complejos de proteína de suero de leche de polisacárido se forman durante la digestión gástrica. Alternativamente, se pueden formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche ajustando el pH de la composición entre 2,5 y 4,5 (por ejemplo, entre 3,8 y 4,2) antes del consumo. Los polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche comprendidos dentro de la composición de la invención están en forma de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche. Los complejos de micelas de

polisacárido-proteína de suero de leche pueden ser complejos electrostáticos. Los polisacáridos que tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el intervalo de 2,5 a 4,5 comprendidos dentro de la composición de la invención se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábiga y carragenina. Los polisacáridos comprendidos en la composición de la invención pueden ser pectina (por ejemplo, pectina altamente esterificada con metilesterina) o carragenina (por ejemplo, λ -carragenina).

La composición de la invención puede contener al menos 0,1% en peso de micelas de proteína de suero de leche. La relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido en la composición de la invención está entre 30:1 y 0,8:1, por ejemplo, puede estar entre 10:1 y 1:1. La composición de la invención puede tener un contenido de proteína de entre 0,1 y 22% en peso, por ejemplo un contenido de proteína de suero de leche de entre 0,1 y 22% en peso. Por lo general, la hiperinsulinemia posprandial puede promover el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 [Kopp W., Metabolism. 2003, julio; 52 (7): 840-844]. Sin embargo, reducir la demanda de insulina después de una comida puede reducir, por un lado, el deterioro del control glucémico en la diabetes tipo 2 y, por otro lado, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en sujetos predispuestos. Por tanto, ventajosamente, las micelas de proteína de suero de leche se utilizan en el tratamiento o prevención de la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional), alteración del metabolismo de la glucosa, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina.

En una realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención es para uso en un paciente diabético o prediabético. Un "paciente prediabético" es un sujeto que muestra resistencia a la insulina o alteración en el metabolismo de la glucosa y está predispuesto, por ejemplo, por antecedentes familiares, estilo de vida o genética, a desarrollar diabetes más adelante en la vida. La reducción de la secreción de insulina reduce el riesgo de que el páncreas se agote a largo plazo, por lo que es beneficioso para el manejo del páncreas en pacientes con prediabetes o con trastornos metabólicos. El uso de una composición que comprenda polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche reduciría en consecuencia el riesgo y/o el desarrollo de diabetes, alteración en el metabolismo de la glucosa, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina en esos sujetos.

La prevalencia de diabetes, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa se observa principalmente en humanos adultos. Sin embargo, cada vez hay más niños afectados, predispuestos o en riesgo de desarrollar tal trastorno en el futuro. Por lo tanto, de manera ventajosa, la prevención y/o el tratamiento de esos trastornos se inicia ya a una edad temprana. Alternativamente, y de manera similar a como se observa en humanos; La diabetes, la hiperinsulinemia o la resistencia a la insulina están cada vez más extendidas entre los animales, en particular entre los animales que se mantienen como animales de compañía. Por tanto, la invención también se aplica a perros y gatos.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede estar en cualquier formato adecuado, por ejemplo, la composición puede estar en forma de barra, copos o gránulos. La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser una composición líquida. Los líquidos proporcionan un formato de dosis conveniente, especialmente para pacientes que tienen dificultades para masticar y tragar alimentos sólidos. La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser un líquido con una viscosidad dinámica de menos de 1 Pa.s a 20 °C. Por ejemplo, la composición de la invención puede ser un líquido con una viscosidad dinámica inferior a 0,5 Pa.s, para un ejemplo adicional inferior a 0,3 Pa.s a 20°C.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede proporcionarse en forma de bebida, por ejemplo, una bebida líquida, un batido, una composición nutricional o un sustituto de comida líquido. Las micelas de proteína de suero de leche tienen un aspecto más "lechoso" en comparación con los aislados de proteína de suero de leche. Esto puede mejorar la apariencia de bebidas líquidas o sustitutos de comidas. La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser un producto lácteo fermentado tal como un yogur, por ejemplo, un yogur que se puede tomar con cuchara, un yogur para beber o un yogur colado. En el contexto de la presente invención, el término yogur puede incluir, pero no se limita a, materiales que cumplan con las regulaciones locales de etiquetado de alimentos con respecto al término "yogur".

Se esperará que las composiciones que comprenden polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche en forma sólida formen complejos en el ambiente acuoso ácido del sistema digestivo, pero la formación de complejos se favorece al proporcionar una composición en la que los polisacáridos y las micelas de proteína de suero de leche son una dispersión acuosa. La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser una composición líquida que comprende una dispersión acuosa de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.

Un método importante para controlar los riesgos de higiene de los alimentos es tratar con calor las composiciones comestibles que pueden albergar patógenos alimentarios u organismos de descomposición. Ejemplos bien conocidos de tales tratamientos térmicos son la pasteurización, por ejemplo, calentar un material comestible a 72 °C durante 15 segundos, y el tratamiento a temperatura ultra alta (UHT), por ejemplo, calentar un material comestible por encima de 135 °C durante al menos 2 segundos. Es ventajoso que una composición líquida que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche permanecerá líquida después de ser tratada con calor. El tratamiento térmico puede ser crítico cuando la composición se va a administrar a un sujeto con una inmunidad debilitada a la infección, como una persona mayor o un paciente en un hospital. Generalmente, el contenido de proteína que puede incluirse en las composiciones líquidas esterilizadas por calor es muy limitado. Las composiciones

con alto contenido de proteína forman geles espesos al calentarlas y, por lo tanto, no proporcionan un formato líquido conveniente una vez tratadas térmicamente. Por ejemplo, una dispersión de proteína de suero de leche nativa forma un gel en presencia de 0,1 M de cloruro de sodio a una concentración de proteína de solo 4% después de un tratamiento térmico a 85 °C durante 15 min. Se esperaría que la adición de un polisacárido empeorará el problema de la gelificación. Por ejemplo, se ha encontrado que la adición de un polisacárido tal como pectina o carragenina a la proteína de suero de leche disminuye la concentración de gelificación de la proteína o el tiempo de gelificación tras el tratamiento térmico [J.C. Harrington et al., Food Hydrocolloids, 23, 468-489 (2009)] [S.L. Turgeon et al., Food Hydrocolloids, 15, 583-591 (2001)]. El sorprendente hallazgo de que las micelas de proteína de suero de leche se pueden tratar térmicamente en presencia de polisacáridos y aún permanecen líquidas, por lo tanto, permite proporcionar una composición líquida ventajosa. La composición para uso de acuerdo con la invención permite administrar una gran cantidad de proteína en un volumen relativamente pequeño sin mal sabor o textura. La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser una composición líquida y tener un contenido de proteína entre 0,1 y 22% en peso y ser una composición tratada térmicamente. Por ejemplo, la composición para usar de acuerdo con la invención puede ser una composición líquida tratada térmicamente y tener un contenido de proteína entre 5 y 20% en peso, para un ejemplo adicional la composición para usar de acuerdo con la invención puede ser una composición líquida tratada térmicamente y tienen un contenido de proteínas entre el 10 y el 15% en peso.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede ser un sustituto de comida líquido, por ejemplo, en el que las micelas de proteína de suero de leche están presentes en una cantidad de al menos 1% en peso, por ejemplo, al menos 10% en peso, un ejemplo adicional al menos el 15% en peso del peso seco total de dicho sustituto de comida líquido. El sustituto de comida líquido puede usarse en nutrición enteral. Por lo tanto, de manera ventajosa, un sustituto de comidas de este tipo se puede usar, por ejemplo, en unidades de cuidados intensivos u hospitales, donde los pacientes, por ejemplo, debido a su trauma son resistentes a la insulina, pero requieren una dieta alta en proteínas para recuperarse. Por tanto, un sustituto de comida líquido es muy conveniente y proporciona las cantidades necesarias de proteínas en una formulación bien adaptada. La "nutrición enteral" se define aquí como una forma de proporcionar alimento o nutrición a través de un tubo colocado en la nariz, el estómago o el intestino delgado. La nutrición enteral a menudo también se denomina alimentación por sonda. La composición puede comprender además lípidos y carbohidratos para proporcionar una nutrición adecuada.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede administrarse en una dosis diaria para proporcionar entre 0,10 g y 0,75 g de peso seco de micelas de proteína de suero de leche por 1 kg de peso corporal, por ejemplo, entre 0,15 g y 0,5 g de peso seco de micelas de proteína de suero de leche por 1 kg de peso corporal. Esas dosis deberían asegurar una cantidad diaria suficiente para proporcionar el efecto deseado a un sujeto en al menos un período de tiempo a medio plazo.

La composición para su uso de acuerdo con la invención puede proporcionarse como parte o al final de una comida habitual. Por ejemplo, la composición se puede proporcionar como parte o al final de una comida para conferir sus beneficios al reducir la respuesta postprandial de la insulina en combinación con esa comida. Se puede esperar un efecto mejorado proporcionando la composición directamente al final de la comida, por ejemplo, como parte del postre.

Es ventajoso que también se pueda administrar una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche a sujetos, por ejemplo, sujetos sanos, que pueden tener riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa en algún momento posterior. Una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche, como se describe en el presente documento, proporciona un nivel de insulina reducido después del consumo. Este efecto es más favorable para limitar la demanda de insulina y el potencial agotamiento del páncreas, proporcionando al mismo tiempo una cantidad suficiente de una proteína de alta calidad (es decir, suero) para mejorar el estado de salud general de esos sujetos.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche (por ejemplo, un proceso de fabricación de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche) que comprende las etapas de;

a. formar micelas de proteína de suero de leche ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

b. combinar polisacáridos con una dispersión acuosa de micelas de proteína de suero de leche para formar una composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche, en la que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el rango de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste de alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábiga y carragenina; y la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1

c. si el pH de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacárido y micelas de proteína de suero de leche no está ya entre 2,5 y 4,5 (por ejemplo, si el pH no está ya entre 3,8 y 4,2), ajustando después el pH de la composición entre 2,5 y 4,5 (por ejemplo, entre 3,8 y 4,2) para formar un complejo de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.

La formación de micelas de proteína de suero de leche en el proceso de la invención se realiza ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.

La composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche que se combina con polisacáridos puede contener al menos 0,1% en peso de micelas de proteína de suero de leche. La relación en peso de micelas de proteína de suero de leche respecto a polisacáridos en la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche puede estar, por ejemplo, entre 10:1 y 1:1. Los polisacáridos en la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche pueden tener un potencial zeta negativo medido en ausencia de cloruro de sodio. La composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche se puede homogeneizar a presión para asegurar una buena dispersión.

El pH de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche se puede ajustar mediante cualquier método conocido, por ejemplo, el pH se puede ajustar mediante la adición de ácidos, bases (por ejemplo, en forma de tampones) a la composición. La formación previa de complejos de esta manera conduce a un mejor control y puede aumentar la cantidad de complejo formado.

El pH de la composición también puede ajustarse mediante el acto de consumir la composición, por lo que encontrará entornos entre pH 2,5 y 4,5, por ejemplo, en la parte inferior del estómago humano. El pH de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche se puede ajustar entre 2,5 y 4,5 (por ejemplo, entre 3,8 y 4,2) pasando la composición al tracto digestivo de un mamífero. El complejo polisacárido-proteína de suero de leche puede ser un complejo electrostático. Los polisacáridos pueden ser pectina o carragenina.

El contenido de proteína de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche en el proceso de la invención puede estar entre 0,1 y 22% en peso, por ejemplo, el contenido de proteína de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y las micelas de proteína de suero de leche en el proceso de la invención pueden estar entre 5 y 20% en peso. El contenido de proteína puede ser superior al 10% en peso, por ejemplo, entre el 10 y el 15% en peso.

El proceso de la invención puede comprender además el paso de tratamiento térmico. Por ejemplo, el proceso de la invención puede comprender además calentar la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacárido y micelas de proteína de suero de leche a una temperatura por encima de 72 °C durante un período de al menos 3 segundos, por ejemplo, por encima de 135 °C durante al menos 3 segundos. Los polisacáridos combinados con una dispersión acuosa de micelas de proteína de suero de leche en el proceso de la invención se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica, carrageninas y combinaciones de estos. Los polisacáridos pueden ser pectina o carragenina.

Los expertos en la técnica comprenderán que pueden combinar libremente todas las características de la presente invención descritas en el presente documento. Además, se pueden combinar las características descritas para diferentes realizaciones de la presente invención. Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de las figuras y ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de complejos de micelas de pectina-proteína de suero de leche

Formación de complejos electrostáticos

El polvo de micelas de proteína de suero de leche (WPM) se produjo mediante tratamiento térmico a 85 °C/15 min de una dispersión de aislado de proteína de suero de leche (Prolacta 90) al 4% en peso de proteína a pH 5,89, luego concentración por microfiltración hasta 22% en peso total sólido y secado por pulverización.

Se preparó una solución madre de pectina (pectina esterificada con alto contenido de metilo, Classic CU201, Herbstreith & Fox KG) al 5% en peso en agua desionizada agitando durante 2-3 horas a 60°C. Para permitir la completa hidratación de las cadenas, la solución se agitó durante la noche a 4°C. Se preparó una solución madre en WPM al 15% en peso y pH 3,5. En primer lugar, se dispersó el polvo en una solución de HCl 135 mM, durante la noche a 4°C. A continuación, la dispersión se homogeneizó a 250 bares, 2 pases y a 50 bares, 1 pase. La materia seca final y la concentración de proteína subsiguiente se verificaron usando un analizador halógeno de humedad HR73 (Mettler Toledo) y el tamaño de partícula se verificó mediante dispersión de luz dinámica (Zetasizer Nanoseries, Malvern, Reino Unido). Los valores típicos fueron: diámetro hidrodinámico D_h = 300 nm, índice de polidispersidad pdl = 0,15. Se obtuvieron mezclas de diferentes concentraciones de proteína (rango 0,1 - 10% en peso) y relaciones en peso de WPM/pectina (rango 1:1 - 10:1) mezclando las dos soluciones (y agregando agua si fuese necesario). A continuación, la mezcla se homogeneizó a 500 bares durante 2 pases a 25 °C. El pH final del sistema se ajustó a pH 4,0 usando NaOH 1M.

Caracterización fisicoquímica de los sistemas:

- Carga superficial

La carga superficial correspondiente a la movilidad electroforética, el potencial ζ de las partículas se midió con un instrumento de distribución de movilidad de partículas (Zetasizer Nanoseries, Malvern, Reino Unido). Se utilizó una unidad de valoración multipropósito (MPT 2, Malvern) con soluciones de valoración de HCl 1 M y NaOH para variar el pH de 8 a 2 con un incremento de 0,5 y un objetivo de precisión de pH de 0,3. Se utilizó una célula DTS1060C y las mediciones se realizaron a 25 °C. Se emplearon 15 ml de una solución al 0,1% en peso. El procesamiento de datos se realizó de forma automática.

- Distribución de tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula se midió usando dispersión de luz estática de múltiples ángulos con un Mastersizer S de banco largo (Malvern, Reino Unido). En el cálculo se utilizaron índices de refracción de 1,36 para la fase dispersa y 1,33 para la fase continua y un índice de retrodispersión de 0,1 (presentación 3JHD). Los valores residuales siempre fueron inferiores a 1,5. Teniendo en cuenta la elección arbitraria del índice de refracción de la fase dispersa y el modelo matemático utilizado (que asume que las partículas son esféricas), las mediciones actuales solo proporcionan una indicación cualitativa de la agregación en los sistemas en lugar de una determinación cuantitativa del tamaño de las partículas.

Resultados

I. Identificación de las condiciones de pH que permiten la formación de complejos electrostáticos WPM/pectina

La carga superficial (potencial ζ) de WPM y pectina como función del pH se ilustra en la Figura 1. A medida que el pH aumentó de 2 a 8, el potencial ζ de la pectina disminuyó de neutral a -45 mV. Esta variación puede estar relacionada con los grupos carboxilo en la estructura de la pectina. A pH bajo, la neutralización de estos grupos indujo valores de potencial ζ cercanos a cero. Para WPM, el potencial ζ varió de 20 mV a pH 2 a 40 mV a pH 3,8 y disminuyó a -45 mV a pH 8 con electroneutralidad medida a pH 4,6. Este último puede estar relacionado con el punto isoeléctrico de la β -lactoglobulina, la principal proteína constitutiva de la WPM.

Estos resultados mostraron que en el intervalo de pH de 2,5 a 4,5 los dos componentes portaban cargas opuestas y, por tanto, son susceptibles de formar complejos electrostáticos.

II. Distribución de tamaño de partícula

Para evaluar las variaciones inducidas por la adición de pectina a WPM, se midió la distribución del tamaño de partícula y las Figuras 2 y 3 presentan los resultados obtenidos para sistemas que contienen 1% en peso de WPM y cantidades crecientes de pectina, desde 0,1% en peso hasta 1% en peso, correspondiente a relaciones en peso de WPM:pectina de 10:1 a 1:1.

A baja concentración de pectina (0,1% en peso), el diámetro medio de las partículas era superior a 10 μm y menos del 10% del volumen total de la muestra estaba representado por partículas con diámetros inferiores a 1 μm . A medida que la concentración de pectina aumentó hasta el 1% en peso, el diámetro medio disminuyó por debajo de 1 μm y más del 80% del volumen total estuvo representado por partículas con diámetros inferiores a 1 μm . A una concentración de pectina del 1% en peso, el tamaño medio de las partículas era comparable al de las WPM solas. Para relaciones altas de WPM:pectina (es decir, concentraciones bajas de pectina), es probable que se produzcan interacciones entre WPM y pectina debido al efecto de carga y se forman principalmente grandes agregados. A medida que aumenta la concentración de pectina, se forman complejos comparables en tamaño con las WPM probablemente debido a la compactación de las cadenas de pectina en la superficie de las WPM.

Los resultados muestran que una dispersión acuosa de pectina y micelas de proteína de suero de leche formará complejos de pectina- micelas de proteína de suero de leche en condiciones de pH entre 2,5 y 4,5.

Ejemplo 2: Formación de complejos entre micelas de proteína de suero de leche y λ -carragenina.

I. Identificación de las condiciones de pH que permiten la formación de complejos electrostáticos WPM/ λ -carragenina

Se obtuvieron dispersiones de λ -carragenina (Benvisco CSP-82, Shemberg) dispersando la cantidad requerida de polvo en agua MilliQTM durante 2 horas a temperatura ambiente. Para asegurar la dispersión adecuada de las WPM, las dispersiones de WPM se homogeneizaron a 250/50 bares. El potencial ζ tanto de WPM como de λ -carragenina (CAR) se determinó en función del pH en condiciones diluidas (Figura 4). La λ -carragenina es un polisacárido altamente sulfatado que presenta una alta densidad de carga (3 grupos sulfato por residuo de azúcar). Por tanto, la λ -

carragenina se comporta como un ácido fuerte con disociación completa de los grupos sulfato independientemente del pH. Esto permite la formación de complejos electrostáticos fuertes con WPM. Como se esperaba para un ácido fuerte, el potencial ζ fue constante y de aproximadamente -40/45 mV para todo el rango de pH probado. Como las WPM exhiben una carga positiva por debajo de pH 4,72, se formarán complejos electrostáticos en condiciones de pH gástrico, incluido el rango de pH 2,5-4,5.

II. Distribución de tamaño de partícula

El tamaño de partícula se determinó mediante dispersión de luz dinámica usando un Nanosizer ZS (Malvern Instruments, Reino Unido). Las dispersiones de WPM y CAR se mezclaron al 0,1% en peso a varios pH y proporciones de mezcla y se vertieron en cubetas de plástico cuadradas (Sarstedt, Alemania). Las mediciones se realizaron a 25 °C. Dependiendo de la turbidez de la muestra, el aparato fijó automáticamente la longitud de la trayectoria de la luz. La función de autocorrelación G2(t) se calculó a partir de la fluctuación de la intensidad dispersa con el tiempo. A partir del ajuste polinomial del logaritmo de la función de correlación usando el método de "acumulativos", se calculó el diámetro hidrodinámico promedio z de las partículas asumiendo que las partículas en difusión eran esferas monodispersas.

Se mezclaron dispersiones de WPM y CAR al 0,1% en peso a diferentes pH y proporciones de mezcla. Las WPM exhiben un diámetro promedio de 250 nm a pH extremo y tienden a agregarse cerca de su IEP alrededor de pH 4,5 (Figura 5). Tras la adición de CAR, el tamaño de los complejos aumenta drásticamente para proporciones de mezcla de 50:1, 20:1 y 5:1. Este gran tamaño conduce en general a la rápida sedimentación de los complejos. Para proporciones de mezcla más altas (exceso de CAR), el diámetro aparente de los complejos aumentó ligeramente a 1 μ m en comparación con las WPM, pero permaneció constante en todo el rango de pH.

Ejemplo 3: Influencia de las micelas y polisacáridos de proteína de suero de leche en la producción de insulina

Los inventores controlaron la respuesta postprandial de la insulina en un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado en minicerdos sanos. Se observó un período de lavado de al menos 6 días entre dos comidas y durante este tiempo, los minicerdos recibieron una dieta regular.

Se compararon las siguientes comidas isocalóricas e isonitrogenadas.

A	Aislado de proteína de suero de leche (WPI) + lípidos + maltodextrina
B	Micelas de proteína de suero de leche (WPM) + lípidos + maltodextrina
C	Micelas de proteína de suero de leche (WPM) + lípidos + maltodextrina + carragenina
D	Micelas de proteína de suero de leche (WPM) + lípidos + maltodextrina + pectina

Todas las comidas fueron de aproximadamente 300 ml y contenían 30 g de la proteína (WPI o WPM), 11 g de lípido y 30 g de maltodextrina. La comida C contenía 1,5 g de λ -carragenina (Benvisco CSP-82, Shernberg Corp.) y la comida D contenía 3 g de pectina (pectina esterificada con alto contenido de metilo, Classic CU201, Herbstreith & Fox KG). El valor calorífico y el contenido de proteínas se midieron analíticamente y el tamaño de cada comida de prueba se ajustó ligeramente para asegurar que todas fueran isocalóricas e isonitrógenas. Las comidas A, B y C estaban a pH neutro y la comida D a pH ácido. La composición que comprende λ -carragenina y WPM (harina C) se mantuvo a un pH fuera del intervalo de 2,5 a 4,5 para que no se formaran complejos entre λ -carragenina y WPM en la comida. Los complejos solo se formarán una vez que la comida pase a las regiones de pH bajo del sistema digestivo del minicerdo. Se ha encontrado que los complejos entre λ -carragenina y WPM tienen baja estabilidad coloidal y causarían una precipitación no deseada si se formaran en la composición líquida. Por el contrario, los complejos entre pectina y WPM formados a pH 4 en la comida D tienen una buena estabilidad coloidal y, por lo tanto, ya pueden estar presentes en la composición líquida antes de que los minicerdos la consuman.

Comida A: Se mezcló WPI (Prolacta 90) con una emulsión homogeneizada de 40% de aceite en agua estabilizada con un 4% de emulsionante Citrem. Se añadió maltodextrina (DE 21) y la mezcla se sometió a un tratamiento UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar los frascos estériles.

Comida B: se produjo polvo de WPM mediante tratamiento térmico de una dispersión de proteína al 4% en peso (pH 5,89) de WPI (Prolacta 90) a 85 °C durante 15 minutos, luego se concentró por microfiltración hasta 22% en peso de sólidos y se secó mediante pulverización. Una solución 15% c.t. (pH 7) de WPM se homogeneizó y se mezcló con una emulsión homogeneizada de aceite al 40% en agua estabilizada con emulsionante Citrem al 4%. Se añadió maltodextrina (DE 21) y la mezcla se sometió a un tratamiento UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar los frascos estériles.

Comida C: Se produjo polvo de WPM como para la comida B. Una solución 15% c.t. (pH 7) de WPM se homogeneizó y se mezcló con λ -carragenina y maltodextrina a 60 °C durante 1 hora antes de homogeneizarse a 250 bar y mezclarse con una emulsión homogeneizada de 40% de aceite en agua estabilizada con un 4% de emulsionante Citrem. El pH

se comprobó/ajustó para que fuera pH 7. La mezcla se sometió a un tratamiento UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar los frascos estériles.

- 5 Comida D: Se produjo polvo de WPM como para la comida B. Un 15% c.t. La solución (pH 4) de WPM se homogeneizó y se mezcló con pectina y maltodextrina a 60 ° C durante 1 hora antes de homogeneizarse a 250 bar y mezclarse con una emulsión homogeneizada de aceite al 40% en agua estabilizada con emulsionante Citrem al 4%. El pH se comprobó/ajustó para que fuera pH 4. La mezcla se sometió a un tratamiento UHT a 148 °C durante 3 segundos antes de llenar los frascos estériles.
- 10 Se tomaron muestras de sangre en 11 puntos de tiempo desde 30 minutos antes de la comida hasta 270 minutos después, y se determinaron la insulina plasmática (Figura 6) y la glucosa (Figura 7). Se puede observar que la respuesta de insulina posprandial es menor para las comidas que comprenden WPM/carragenina (C) y WPM/pectina (D) que para las comidas que contienen WPI (A) o WPM (B) sin polisacárido, mientras que el aclaramiento de glucosa era esencialmente el mismo. Esto demuestra que se requirió menos insulina para eliminar la glucosa de la sangre
- 15 después de las comidas de polisacárido y WPM que para las comidas de WPM o WPI solas, la respuesta de glucosa posprandial induce una menor cantidad de insulina. Este estudio mostró la ventaja de las dispersiones acuosas de polisacárido y WPM para reducir la insulina plasmática.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno ligado a un aumento de insulina posprandial plasmática seleccionado del grupo que consiste en diabetes, por ejemplo diabetes gestacional; deterioro del metabolismo de la glucosa; hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, en un sujeto; en el que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el intervalo de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste en alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1; las micelas de proteína de suero de leche se pueden obtener ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas, y los polisacáridos y las micelas de proteína de suero de leche están en forma de complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto es un paciente diabético o prediabético.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición es una composición líquida que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche.
4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el contenido de proteína de la composición está entre 0,1 y 22% en peso y la composición es una composición tratada térmicamente.
5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición está en forma de bebida o yogur.
6. Un proceso para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche que comprende los pasos de;
 - a. formar micelas de proteína de suero de leche ajustando el pH de una solución acuosa de proteína de suero de leche nativa desmineralizada a un valor entre 5,8 y 6,6 y sometiendo la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98 °C durante un período de entre 10 segundos y 2 horas.
 - b. combinar polisacáridos con una dispersión acuosa de micelas de proteína de suero de leche para formar una composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche, en la que los polisacáridos tienen un potencial zeta negativo a un valor de pH en el rango de 2,5 a 4,5 y se seleccionan del grupo que consiste de alginato, xantano, pectina, goma karaya, goma arábica y carragenina; y la relación en peso de micelas de proteína de suero de leche a polisacárido está entre 30:1 y 0,8:1
 - c. si el pH de la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche no está ya entre 2,5 y 4,5, entonces se ajusta el pH de la composición entre 2,5 y 4,5 para formar complejos de micelas de polisacárido-proteína de suero de leche.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además calentar la composición que comprende una dispersión acuosa de polisacáridos y micelas de proteína de suero de leche a una temperatura superior a 72 °C durante un período de al menos 3 segundos.

Fig. 1

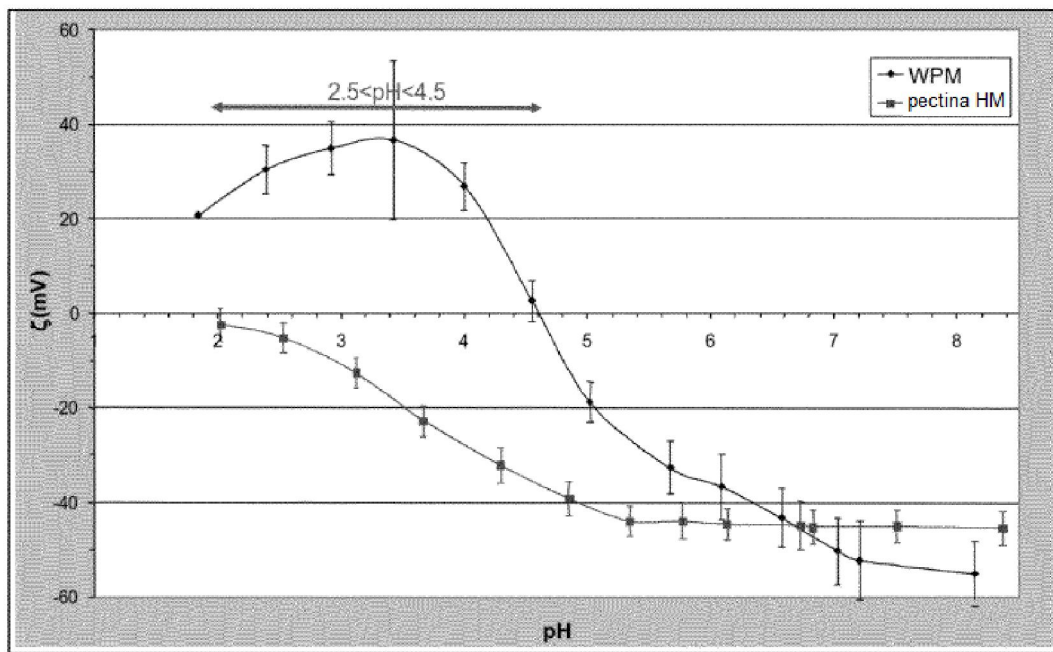


Fig 2

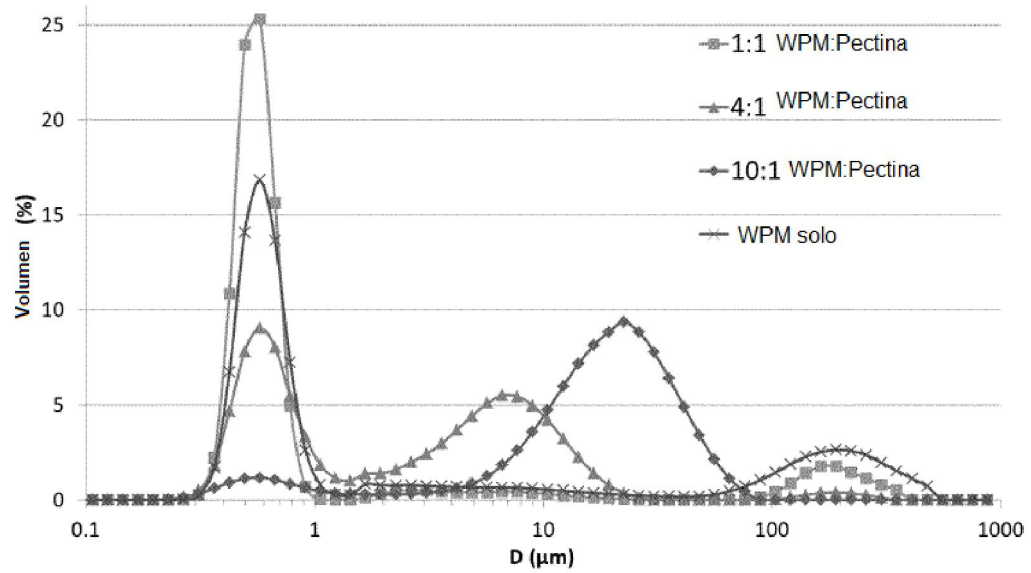


Fig 3

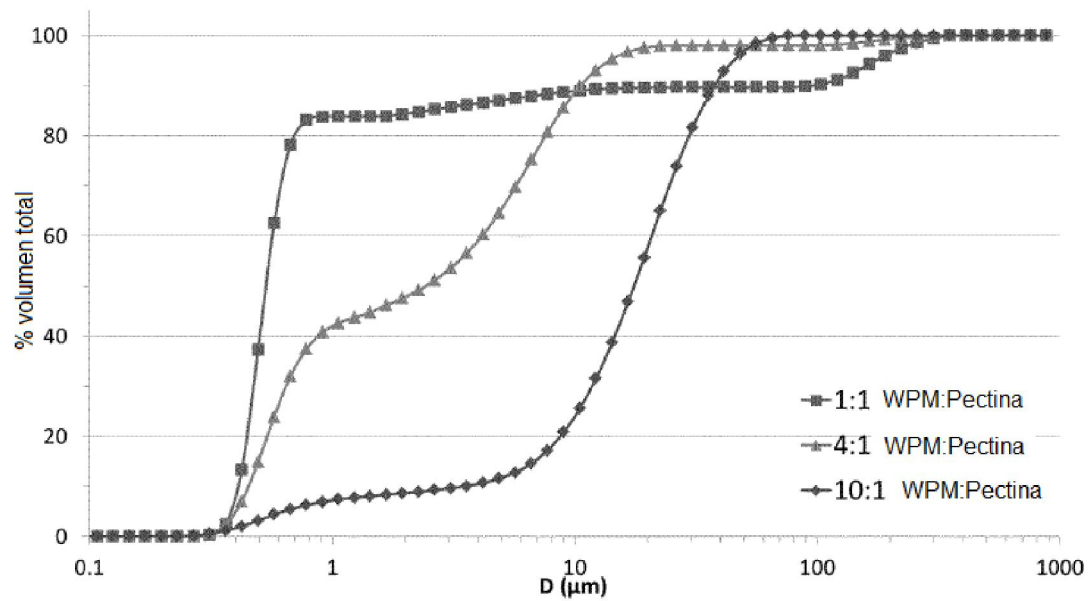


Fig 4

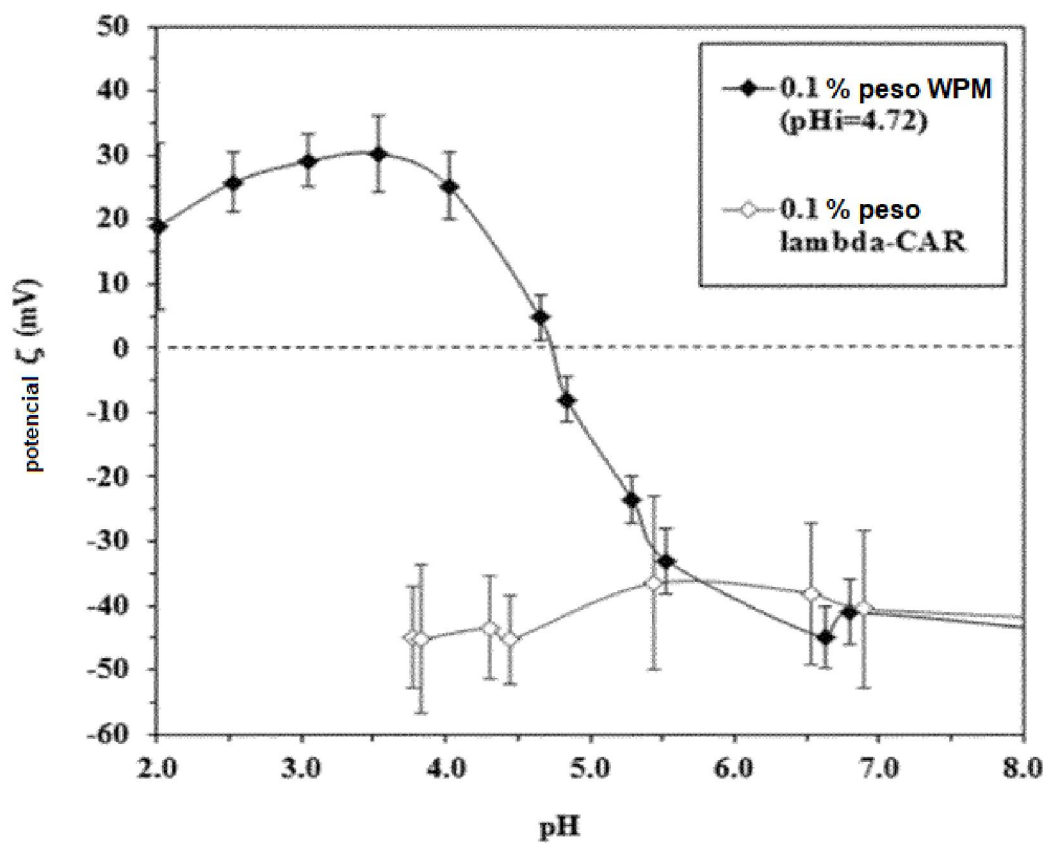


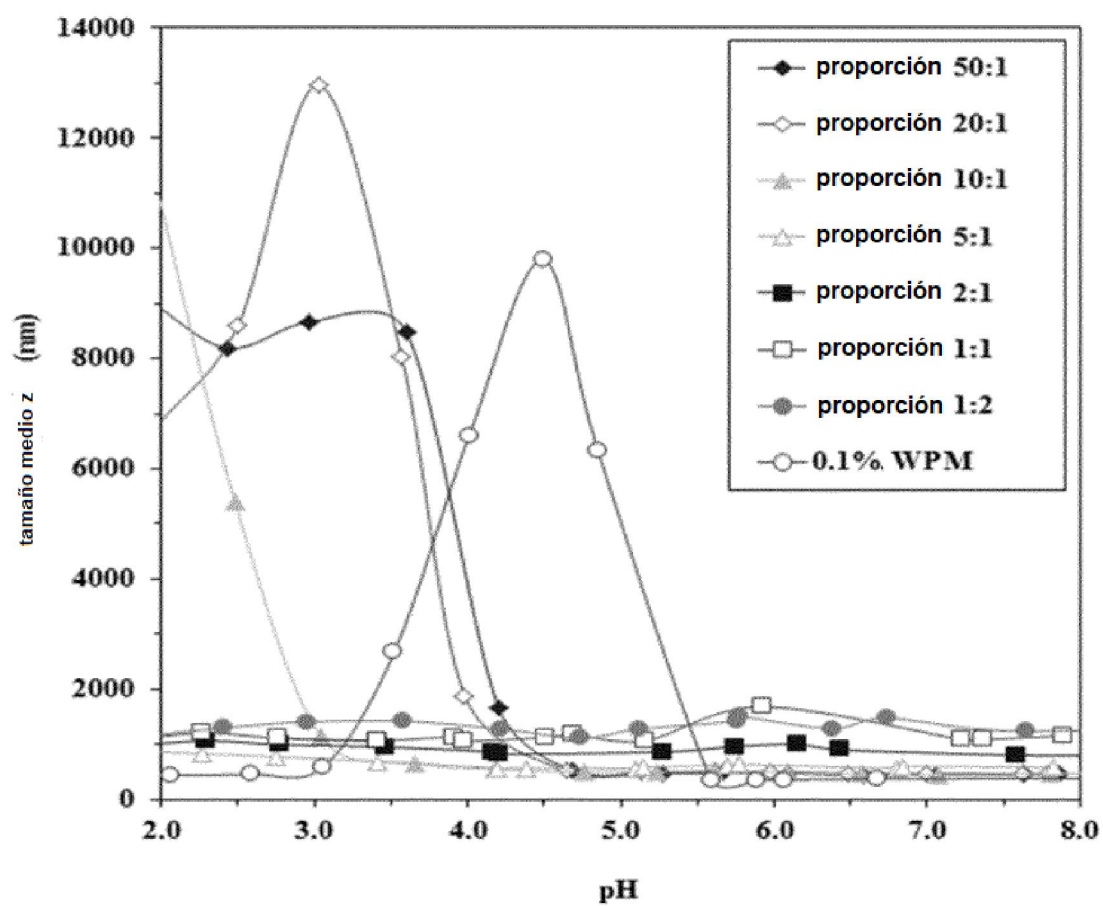
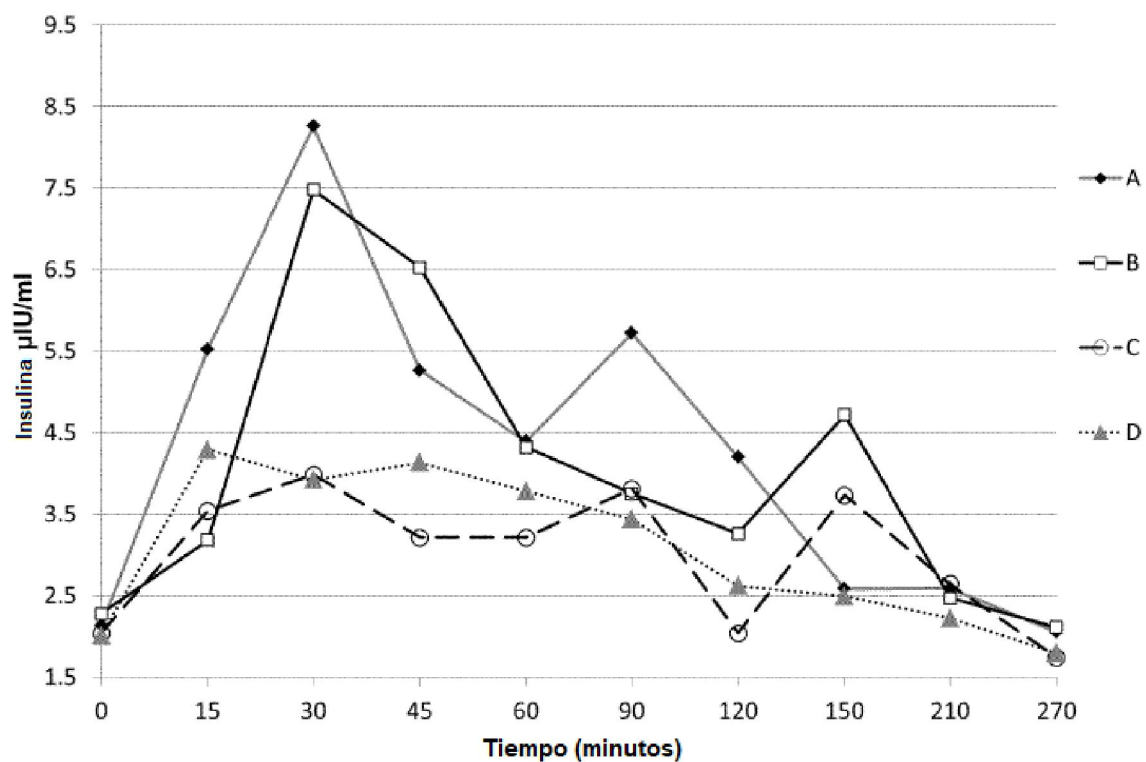
Fig 5

Fig 6**Fig 7**