

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 625**

51 Int. Cl.:

A23K 1/00 (2006.01)

A23K 1/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2005** **E 09152578 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2160950**

54 Título: **Gránulos de enzima**

30 Prioridad:

27.09.2004 DK 200401465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2015

73 Titular/es:

**NOVOZYMES A/S (100.0%)
KROGSHØJVEJ 36
2880 BAGSVÄRD, DK**

72 Inventor/es:

**MARCUSSEN, ERIK SCHMIDT;
BORUP, FLEMMING;
SIMONSEN, OLE y
MARKUSSEN, ERIK KJÄR**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 390 625 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

Gránulos de enzima

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor que comprenden gránulos recubiertos de sal. La invención se refiere también al uso de gránulos recubiertos de sal para composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor.

10 Antecedentes de la invención

[0002] En la técnica referente a alimentos para animales, es bien conocido que la granulación de alimentos es un desiderátum debido a que la granulación de alimentos incrementa la digestibilidad, especialmente de la fracción de almidón del alimento. Por otra parte, la granulación del alimento reduce los problemas relacionados con el polvo. Hace que el alimento sea más fácil de comer para los pájaros, y que se puedan incorporar cantidades pequeñas de ingredientes en el alimento y "encerrar" la mezcla alimentaria. En el proceso de producción de gránulos alimentarios, se considera necesario tratar con vapor los gránulos alimentarios con el fin de matar la bacteria de la salmonella si está presente, por lo que un tratamiento con vapor a aproximadamente 80°C es apropiado. Los compuestos presentes en los gránulos alimentarios tales como enzimas no son estables a esta temperatura elevada, y por consiguiente, se debe usar una cantidad excesiva de enzimas, o los componentes alimentarios sin enzimas son granulados y tratados con vapor, donde posteriormente, una enzima que contiene una suspensión o solución es recubierta sobre los granulados tratados con vapor. No obstante, este recubrimiento es incómodo y a menudo no es compatible con las plantas existentes. Un intento para obtener gránulos de enzima mejorados para un alimento está presente en la patente WO 92/12645. WO 92/12645 describe T-gránulos, que son recubiertos con una grasa o una cera, y unos componentes alimentarios que son tratados con vapor y granulados posteriormente. Mediante esta invención fue posible tratar con calor los gránulos que comprenden enzimas y evitar el recubrimiento incómodo con enzimas después del tratamiento térmico. El uso de T-gránulos recubiertos de cera fue una mejora significativo en este campo ya que fue posible mantener una actividad enzimática aceptable durante la granulación con vapor. Pero la industria sigue solicitando una actividad de enzima mejorada después de la granulación con vapor. Además existe una demanda de pequeños gránulos de enzima que comprenden también una cantidad importante de enzima activa después de la granulación, para la producción de alimentos para pollos de engorde. Resulta mucho más fácil controlar la cantidad de enzimas en los gránulos alimentarios cuando se utilizan pequeños gránulos de enzima. Los pollos de engorde sólo comen una pequeña cantidad de granulados al día y se considera que éstos ingieren una toma de enzima más homogénea cuando se han usado pequeños gránulos de enzima en la fabricación de los gránulos alimentarios. Resulta más fácil resolver esta demanda con los gránulos usados en la presente invención, en comparación con los gránulos de enzima conocidos actualmente en el mercado.

[0003] La presente invención resuelve estas demandas a través del recubrimiento de un gránulo que contiene una enzima con una sal antes de la granulación con vapor. Se ha demostrado que se puede tratar con vapor unos gránulos recubiertos de sal que comprenden un compuesto activo y mantienen una cantidad importante de actividad.

[0004] La patente US 6110719 divulga una composición de fitasa sólida que contiene una fuente de ácido láctico tal como licor de maíz remojado para estabilizar la fitasa.

[0005] La patente EP-A-0758018 describe preparados de enzima estabilizados con sal.

[0006] El uso de los recubrimientos de sal en la granulación de enzima es conocido de la patente WO 00/01793 donde se descubrió que los recubrimientos de sal mejoran la estabilidad de almacenamiento de granulados de enzima en detergentes.

Resumen de la invención

[0007] Un objeto de la presente invención consiste en producir composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor con una cantidad significativa de actividad. Un segundo objeto de la presente invención consiste en proveer gránulos que comprenden un compuesto activo que retiene una cantidad significativa de actividad a pesar de la granulación con vapor.

[0008] Se ha descubierto de forma sorprendente que los gránulos que comprenden enzimas, cuando están recubiertos con una sal, son particularmente buenos para la producción de alimentos granulados tratados con vapor ya que retienen una cantidad significativa de actividad a pesar del tratamiento con vapor. También se ha demostrado que incluso con tamaños pequeños de gránulos se puede retener un volumen aceptable de actividad.

[0009] Según la invención, se provee un gránulo como se define en la reivindicación anexa 1, un método como se define en la reivindicación anexa 7, una composición alimentaria granulada tratada con vapor como se define en la reivindicación anexa 9 y un método como se define en la reivindicación anexa 10.

5 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Solución:

10

[0010] Una solución se define como una mezcla homogénea de dos o más sustancias.

Suspensión:

15

[0011] Una suspensión se define como partículas finas suspendidas en un fluido.

Tamaño de partícula:

20

[0012] Por tamaño de partícula del gránulo se entiende el diámetro de masa medio de los gránulos. % RH:

[0013] El término "% RH" debe ser entendido en el contexto de la invención como la humedad relativa del aire. 100% RH es el aire saturado con la humedad del agua a una temperatura fija y % RH refleja así el porcentaje de saturación de humedad del aire.

25

Humedad constante:

30

[0014] El término "humedad constante" (en el contexto de la invención a veces abreviado como CH) de un compuesto o sustancia debe ser entendido como el % RH de aire atmosférico en equilibrio con una solución acuosa saturada de dicho compuesto en contacto con la fase sólida de dicho compuesto, todos confinados en el interior de un espacio cerrado a una temperatura determinada. Esta definición concuerda con "Handbook of chemistry and physics" CRC Press, Inc., Cleveland, EEUU, 58ª edición, p E46, 1977-1978. En concordancia $CH_{20^{\circ}C} = 50\%$ para un compuesto significa que el aire con un 50% de humedad estará en equilibrio con una solución acuosa saturada del compuesto a 20°C. En concordancia el término humedad constante es una medida de las propiedades higroscópicas de un compuesto.

35

Introducción

40

[0015] Hemos descubierto de manera sorprendente que se puede aumentar la estabilidad de un compuesto activo comprendido en los gránulos durante la granulación con vapor mediante la aplicación de un recubrimiento de sal a los gránulos antes del tratamiento con vapor. Esto significa que podemos mejorar la estabilidad de los compuestos activos comprendidos en las composiciones alimentarias que son expuestas a un tratamiento con vapor durante la granulación.

45

[0016] Hemos descubierto también que se pueden preparar gránulos pequeños que comprenden compuestos activos que retienen niveles de actividad aceptables a pesar de un tratamiento con vapor mediante el recubrimiento con una sal.

50

[0017] Además estas ventajas sorprendentes del recubrimiento de sal permiten proporcionar valores de polvo adecuados y aumentar la estabilidad de almacenamiento de los gránulos alimentarios en comparación con los gránulos conocidos recubiertos de cera. Además, un recubrimiento de sal puede actuar como regulador de solubilidad.

El gránulo

55

[0018] Cuando se hace referencia al gránulo de la presente invención, puede tratarse de un gránulo único o bien de varios gránulos.

60

[0019] El gránulo de la presente invención que es particularmente adecuado para una granulación con vapor y como parte de una composición alimentaria granulada tratada con vapor, comprende un núcleo y al menos un recubrimiento. El núcleo comprende un compuesto activo y el recubrimiento comprende una sal.

65

[0020] El tamaño de partícula de los gránulos que deben ser usados en granulados alimentarios es normalmente superior a 700 μm , más particularmente de 700-1000 μm . Tamaños de partícula adecuados del gránulo de la presente invención son de 50-2000 μm , más particularmente de 100-1000 μm . Hemos descubierto que se pueden preparar gránulos alimentarios particularmente pequeños para la granulación mediante el recubrimiento de los gránulos con un recubrimiento de sal. El gránulo de la presente invención puede en una forma de realización

particular tener un tamaño de partícula inferior a 700 μm . En otra forma de realización particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo final es de 100-600 μm . En una forma de realización más particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo final es de 200-400 μm . En una forma de realización aún más particular de la presente invención el tamaño de partícula es de 210-390 μm . En una forma de realización más particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo final es inferior a 400 μm . En otra forma de realización más particular el tamaño de partícula de los gránulos es superior a 250 μm e inferior a 350 μm .

[0021] En una forma de realización particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo es inferior a 400 μm .

[0022] En una forma de realización particular de la presente invención los gránulos de la composición alimentaria granulada tratada con vapor tienen un tamaño de partícula inferior a 400 μm .

[0023] En una forma de realización particular de la presente invención los gránulos que deben ser usados para las composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor tienen un tamaño de partícula inferior a 400 μm .

[0024] En una forma de realización particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo de la presente invención está entre 210 y 390 μm .

[0025] En una forma de realización particular de la presente invención el tamaño de partícula del gránulo de la composición alimentaria granulada tratada con vapor está entre 210 y 390 μm .

[0026] En una forma de realización particular de la presente invención el tamaño los gránulos que deben ser usados para composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor está entre 210 y 390 μm .

El núcleo

[0027] El núcleo comprende un compuesto activo en forma de sustancia seca concentrada.

[0028] El núcleo puede ser

1. una mezcla homogénea de un compuesto activo, o
2. una partícula inerte con un compuesto activo aplicado sobre ésta, o
3. una mezcla homogénea de un compuesto activo y opcionalmente materiales que actúan como ligantes que es recubierta con una enzima.

[0029] La partícula del núcleo de la presente invención es en una forma de realización particular de 20-800 μm . En una forma de realización más particular de la presente invención el tamaño de partícula del núcleo es de 50-500 μm . En una forma de realización aún más particular de la presente invención el tamaño de partícula del núcleo es de 100-300 μm . En la forma de realización más particular de la presente invención el tamaño de partícula del núcleo es de 150-250 μm .

Partícula inerte:

[0030] La partícula inerte puede ser soluble o insoluble en agua, por ejemplo almidón, por ejemplo en forma de casava o de trigo; o un azúcar (tal como la sacarosa o lactosa), o una sal (tal como el cloruro de sodio o sulfato de sodio). Materiales de partícula inerte adecuados de la presente invención incluyen sales inorgánicas, azúcares, polialcoholes, pequeñas moléculas orgánicas tales como ácidos orgánicos o sales, minerales tales como arcillas o silicatos o una combinación de dos o más de éstos.

[0031] Las partículas inertes pueden ser producidas mediante una variedad de técnicas de granulación incluyendo: cristalización, precipitación, recubrimiento de recipiente, recubrimiento en lecho de fluido, aglomeración en lecho de fluido, atomización giratoria, extrusión, granulado, esferonización, métodos de reducción de tamaño, granulación de tambor, y/o granulación de corte alto.

[0032] En el presente contexto, una fitasa es una enzima que cataliza la hidrólisis del fitato (myo-inositol hexaquisfosfato) a (1) myo-inositol y/o (2) mono-, di-, tri-, tetra-, y/o pentafofosatos del mismo y (3) fosfato inorgánico.

[0033] Hemos descubierto que con el recubrimiento de los gránulos de la presente invención con un recubrimiento de sal, se puede mantener más del 50% de actividad del compuesto activo presente en el núcleo, más del 60%, tal como más del 70%, e incluso más del 75% de actividad después del granulado con vapor a 100°C durante 60 segundos.

[0034] En una forma de realización particular de la presente invención la actividad retenida del compuesto activo presente en el núcleo de los gránulos en la composición alimentaria granulada tratada con vapor es al menos 75% de la actividad del compuesto activo en el núcleo de los gránulos antes del granulado con vapor.

[0035] En una forma de realización particular de la presente invención la actividad retenida del compuesto activo presente en el núcleo de los gránulos que deben ser usados para las composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor es al menos 75% de la actividad del compuesto activo en el núcleo de los gránulos antes del granulado con vapor.

[0036] En una forma de realización particular de la presente invención la actividad del compuesto activo es al menos 75% de la actividad original del compuesto activo presente en el núcleo de los gránulos antes del tratamiento con vapor y el granulado de la composición.

Análisis de actividad de fitasa:

[0037] Método: la fitasa separa el ácido fítico en fosfato, el fosfato liberado reacciona con óxidos de vanadio y molídenio resultando un complejo coloreado (amarillo). La absorbancia es medida a 415 nm.

[0038] Unidad: 1 FTU = cantidad de enzima que en condiciones estándar (como se indican posteriormente) libera fosfato equivalente a 1 μ m de fosfato por minuto.

Tampones:

[0039] Tampón de extracción: 0,01 % Tween 20 (polioxietilen(20)sorbitanmonolaurato). Sustrato: 5 mM ácido fítico, 0,22M acetato (acetato sódico/ácido acético), pH 5,5. Reactivo: 5 mM vanadato de amonio, 20 mM tetrahidrato de heptamolibdato de amonio, 40 mM amonio, 2,4M ácido nítrico.

Procedimiento:

[0040] Extracción de alimento: 50 g de alimento es extraído en un tampón de extracción de 500 ml durante 1 hora. Otra dilución eventual en un tampón de extracción si la actividad es superior a 2,5 FTU/g por alimento. (Nivel de detección de 0,1 FTU/g por alimento). La muestra es centrifugada (15 minutos a 4000 r.p.m.). 300 μ l de sobrenadante son mezclados con 3 ml de sustrato y reaccionados durante 60 minutos a 37 grados C. 2 ml de reactivo son añadidos. Las muestras son centrifugadas (10 minutos a 4000 r.p.m.). La absorbancia a 415 nm es medida. La actividad es determinada con respecto a una curva estándar preparada con KH_2PO_4 . Se hace referencia a WO 2003/66847.

[0041] En una forma de realización particular de la presente invención la composición alimentaria del ejemplo 1 es usada cuando se determina la actividad del compuesto activo. En una forma de realización más particular de la presente invención la composición alimentaria del ejemplo 2 es usada cuando se determina la actividad del compuesto activo.

Materiales adecuados como ligantes:

[0042] Ligantes de la presente invención pueden ser polímeros sintéticos, ceras incluyendo grasas, caldo de fermentación, carbohidratos, sales o polipéptidos.

Polímeros sintéticos

[0043] Por polímeros sintéticos se entiende polímeros cuyo esqueleto ha sido polimerizado sintéticamente. Polímeros sintéticos adecuados de la invención incluyen en particular polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo, poliacrilato, polimetacrilato, poli-acrilamida, polisulfonato, policarboxilato, y copolímeros de los mismos, en particular polímeros o copolímeros solubles en agua.

[0044] En una forma de realización particular de la presente invención el polímero sintético es un polímero de vinilo.

Ceras

[0045] Una "cera" en el contexto de la presente invención se define como un material polimérico que posee un punto de fusión entre 25-150 °C, particularmente de 30 a 100°C más particularmente de 35 a 85°C más particularmente de 40 a 75°C. La cera preferiblemente está en un estado sólido a temperatura ambiente, 25°C. Se prefiere el límite inferior se ajuste a una distancia razonable entre la temperatura en la que la cera comienza a fundirse hasta la temperatura en la que los gránulos o composiciones que comprenden los gránulos son almacenados normalmente, de 20 a 30°C.

[0046] Para algunos gránulos una característica preferible de la cera es que la cera debe ser soluble en agua o dispersible en agua, la cera debería desintegrarse y/o disolverse para producir una liberación y disolución rápidas del activo incorporado en las partículas a la solución acuosa. Ejemplos de ceras solubles en agua son

polietilenglicoles (PEGs). Entre las ceras insolubles en agua, que son dispersibles en una solución acuosa se encuentran triglicéridos y aceites. Para algunos gránulos es preferible que la cera sea insoluble.

5 [0047] En una forma de realización particular de la presente invención la composición de la cera es una composición hidrofílica. En una forma de realización particular al menos el 25 % p/p de los constituyentes comprendidos en la composición de la cera es soluble en agua, preferiblemente al menos el 50% p/p, preferiblemente al menos el 75% p/p, preferiblemente al menos el 85% p/p, preferiblemente al menos el 95% p/p, preferiblemente al menos el 99% p/p.

10 [0048] En otra forma de realización la composición de la cera es hidrofílica y dispersible en una solución acuosa.

[0049] En una forma de realización particular la composición de la cera comprende menos del 75% p/p constituyentes hidrofóbicos, preferiblemente menos del 50% p/p, preferiblemente menos del 25% p/p, preferiblemente menos del 15% p/p, preferiblemente menos del 5% p/p, preferiblemente menos del 1 % p/p.

15 [0050] En una forma de realización particular la composición de la cera comprende menos del 75% p/p ingredientes insolubles de agua, preferiblemente menos del 50% p/p, preferiblemente menos del 25% p/p, preferiblemente menos del 15% p/p, preferiblemente menos del 5% p/p, preferiblemente menos del 1 % p/p.

20 [0051] Las ceras adecuadas son compuestos orgánicos o sales de compuestos orgánicos con una o más de las propiedades mencionadas anteriormente.

25 [0052] La composición de la cera puede comprender cualquier cera, que es sintetizada químicamente. Puede comprender también a partes iguales ceras aisladas a partir de una fuente natural o un derivado de ésta. En concordancia, la composición de la cera puede comprender ceras seleccionadas a partir de la siguiente lista no limitativa de ceras.

30 - polietilenglicoles, PEG. Diferentes ceras de PEG están disponibles comercialmente con distintos tamaños moleculares, donde los PEGs con tamaños moleculares bajos tienen también puntos de fusión bajos. Ejemplos de PEGs adecuados son PEG 1500, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 9000 etc. por ejemplo de BASF (serie Pluriol E) o de Clariant o de Ineos. Derivados de polietilenglicoles pueden ser usados también.

- polipropilenos (por ejemplo polipropilenglicol serie Pluriol P de BASF) o polietilenos o mezclas de éstos. Derivados de polipropilenos y polietilenos pueden ser usados también.

35 - polímeros de etilenoóxido, propilenoóxido o copolímeros de éstos son útiles, tales como polímeros en bloque, por ejemplo Pluronic PE 6800 de BASF. Derivados de alcoholes grasos etoxilados.

40 - las ceras aisladas a partir de una fuente natural, tal como la cera Carnauba (punto de fusión entre 80-88°C), la cera Candelilla (punto de fusión entre 68-70°C) y la cera de abejas. Otras ceras naturales o derivadas de éstas son ceras derivadas de animales o plantas, por ejemplo de origen marino. Aceite de planta hidrogenada o sebo animal. Ejemplos de tales ceras son el sebo de buey hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, semillas de algodón hidrogenadas y/o aceite de soja hidrogenado, donde el término "hidrogenado" como se utiliza en la presente debe ser interpretado como saturación de cadenas de carbohidratos insaturados, por ejemplo en triglicéridos, donde enlaces dobles de carbono-carbono se convierten en enlaces únicos de carbono-carbono. El aceite de palma hidrogenado está disponible comercialmente por ejemplo en Hobum Oele und Fette GmbH - Alemania o Deutsche Cargill GmbH - Alemania.

45 - alcoholes de ácido graso, tales como el alcohol de ácido graso de la cadena larga lineal NAFOL 1822 (C18, 20, 22) de Condea Chemie GMBH - Alemania, con un punto de fusión entre 55-60°C. Derivados de alcoholes de ácido graso.

50 - monoglicéridos y/o diglicéridos, tales como el gliceril estearato, donde el estearato es una mezcla de ácido esteárico y palmítico, son ceras útiles. Un ejemplo de éste es Dimodan PM - de Danisco Ingredients, Dinamarca.

- ácidos grasos, tales como ácidos grasos de cadena larga lineal hidrogenados y derivados de ácidos grasos.

- parafinas, es decir hidrocarburos sólidos.

- cera microcristalina.

55 [0053] En otras formas de realización las ceras que son útiles en la invención se puede encontrar en C.M. McTaggart et. al., Int. J. Pharm. 19, 139 (1984) o Flanders et. al., Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 1001 (1987) ambos incorporados aquí por referencia.

60 [0054] En una forma de realización particular de la presente invención la cera de la presente invención es una mezcla de dos o más ceras diferentes.

[0055] En una forma de realización particular de la presente invención la cera o ceras es seleccionada del grupo consistente en PEG, ácidos grasos, alcoholes de ácido graso y glicéridos.

65 [0056] En otra forma de realización particular de la presente invención las ceras son elegidas a partir de ceras sintéticas. En una forma de realización más particular las ceras de la presente invención son PEG. En una forma de

realización particular de la presente invención la cera es seleccionada a partir del grupo de sebo bovino, PEG y aceite de palma.

Caldo de fermentación

[0057] Un caldo de fermentación en concordancia con la invención comprende células microbianas y/o restos de célula de éstas (biomasa).

[0058] En una forma de realización preferida el caldo de fermentación comprende al menos el 10% de la biomasa, más preferiblemente al menos el 50%, incluso más preferiblemente al menos el 75% y de forma más preferible al menos el 90% o al menos el 95% de la biomasa que se origina a partir de la fermentación. En otra forma de realización preferida el caldo contiene 0-31% p/p de sustancia seca, preferiblemente 0-20% p/p, más preferiblemente 0-15% p/p tal como 10-15% p/p de sustancia seca, 0% de sustancia seca excluida de dichos rangos. La biomasa puede constituir hasta el 90% p/p de sustancia seca, preferiblemente hasta el 75% p/p, más preferiblemente hasta el 50% p/p de sustancia seca, mientras que la enzima puede constituir hasta el 50% p/p de sustancia seca, preferiblemente hasta el 25% p/p, más preferiblemente hasta el 10% p/p de sustancia seca.

Polisacáridos

[0059] Los polisacáridos de la presente invención pueden ser polisacáridos no modificados producidos naturalmente o polisacáridos modificados producidos naturalmente.

[0060] Polisacáridos adecuados incluyen celulosa, pectina, dextrina y almidón. Los almidones pueden ser solubles o insolubles en agua.

[0061] En una forma de realización particular de la presente invención el polisacárido es un almidón. En una forma de realización particular de la presente invención el polisacárido es un almidón insoluble.

[0062] Almidones producidos naturalmente a partir de una amplia variedad de fuentes vegetales son adecuados en el contexto de la invención (o bien como almidones per se, o bien como el punto de inicio de los almidones modificados), y almidones relevantes incluyen almidón a partir de: arroz, maíz, trigo, patata, avena, casava, palma de sagú, yuca, cebada, batata, sorgo, boniatos, centeno, milla, alforfón, arrurruz, malanga, tannia, y pueden estar en forma de harina por ejemplo.

[0063] El almidón de casava se encuentra entre los almidones preferidos en el contexto de la invención; a este respecto se puede mencionar que la casava y el almidón de casava son conocidos con varios sinónimos, incluyendo tapioca, mandioca y manihot.

[0064] Como se emplea en el contexto de la presente invención, el término "almidón modificado" denota un almidón producido naturalmente, que ha sufrido algún tipo de al menos modificación química parcial, modificación enzimática, y/o modificación física o fisicoquímica, y que - en general - muestra propiedades alteradas con respecto al almidón "parental".

[0065] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo comprende un polisacárido.

Sales

[0066] El núcleo puede comprender una sal. La sal puede ser una sal inorgánica, por ejemplo sales de sulfato, sulfito, fosfato, fosfonato, nitrato, cloruro o carbonato o sales de ácidos orgánicos simples (menos de 10 átomos de carbono por ejemplo 6 átomos de carbono o menos) tal como el citrato, malonato o acetato. Ejemplos de cationes en esta sal son iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos, aunque el ión amonio o iones metálicos de la primera serie de transición, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc o aluminio. Ejemplos de aniones incluyen cloruro, yoduro, sulfato, sulfito, bisulfito, tiosulfato, fosfato, fosfato monobásico, fosfato dibásico, hipofosfito, pirofosfato de dihidrógeno, carbonato, bicarbonato, metasilicato, citrato, malato, maleato, malonato, succinato, lactato, formato, acetato, butirato, propionato, benzoato, tartrato, ascorbato o gluconato. En particular sales metálicas alcalinas o alcalinotérreas de sulfato, sulfito, fosfato, fosfonato, nitrato, cloruro o carbonato o sales de ácidos orgánicos simples tales como el citrato, malonato o acetato pueden ser usadas. Ejemplos específicos incluyen NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , Na_2SO_4 , K_2SO_4 , KHSO_4 , ZnSO_4 , MgSO_4 , CuSO_4 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, borato de sodio, acetato de magnesio y citrato de sodio.

[0067] La sal puede ser también una sal hidratada, es decir un hidrato de sal cristalina con agua(s) ligada(s) de cristalización, tal como se describe en la patente WO 99/32595. Ejemplos de sales hidratadas incluyen heptahidrato de sulfato de magnesio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), heptahidrato de sulfato de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), heptahidrato dibásico de fosfato de sodio ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), hexahidrato de nitrato de magnesio ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), decahidrato de borato de sodio, dihidrato de citrato de sodio y tetrahidrato de acetato de magnesio.

[0068] En una forma de realización particular de la presente invención el ligante es un polipéptido. El polipéptido puede ser seleccionado a partir de gelatina, colágeno, caseína, quitosano, ácido poliaspártico y ácido poliglutamático. En otra forma de realización particular el ligante es un derivado de la celulosa tal como celulosa de hidroxipropilo, celulosa de metilo o CMC. Un ligante adecuado es un ligante de carbohidratos tal como la dextrina por ejemplo Glucidex 21 D o Avedex W80.

Materiales de absorción de humedad:

[0069] Hemos descubierto que algunos gránulos que están recubiertos de sal tienen una reducción significativa de estabilidad per se. La sal actúa como barrera contra la humedad, y si el núcleo no está suficientemente seco antes del recubrimiento de sal, la humedad es retenida en el interior del núcleo y puede afectar negativamente a la actividad del compuesto activo. Hemos descubierto que se puede resolver dicho problema mediante la adición de un compuesto de absorción de la humedad o bien al núcleo y/o al recubrimiento. En algunos casos esto puede ser resuelto mediante el secado del núcleo íntegramente antes de la aplicación del recubrimiento de sal.

[0070] El material de absorción de la humedad está presente en el gránulo en forma de tampón capaz de reducir la actividad del agua dentro del interior del núcleo mediante la eliminación del agua libre en contacto con el compuesto activo tras la aplicación del recubrimiento de sal. Si el material de absorción de la humedad es añadido al núcleo, es importante que exista una capacidad de tampón excesiva presente tras la aplicación del recubrimiento de sal para eliminar el agua presente. El compuesto de absorción de la humedad tiene una absorción de agua superior al 3%, superior al 5%, tal como superior al 10%. La absorción de agua se define como la absorción de agua en equilibrio a 25°C y 70% de humedad relativa después de una semana. La cantidad de compuesto de absorción de la humedad añadida al gránulo es superior al 1%, superior al 2%, superior al 5%, incluso superior al 10% p/p.

[0071] Los materiales de absorción de la humedad pueden ser compuestos orgánicos e inorgánicos y pueden ser pero sin limitarse al grupo consistente en harina, almidón, productos de mazorcas de maíz, celulosa y gel de sílice.

Otros materiales de granulación:

[0072] El gránulo puede comprender materiales adicionales tales como productos de relleno, materiales de fibra, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de regulación de viscosidad, esferas ligeras, plastificantes, sales, lubricantes y fragancias.

Productos de relleno

[0073] Productos de relleno adecuados son sales inorgánicas solubles y/o insolubles en agua tales como sulfato de alcalino finamente molido, carbonato de álcali y/o cloruro de álcali, arcillas tales como el caolín (por ejemplo SPESWHITE™, English China Clay), bentonitas, talcos, zeolitas, yeso, carbonato de calcio y/o silicatos.

[0074] Los productos de relleno típicos son sulfato de disodio y lignosulfonato de calcio. Otros productos de relleno son sílice, yeso, caolín, talco, silicato de aluminio de magnesio y fibras de celulosa.

Materiales fibrosos

[0075] Celulosa pura o impura en forma fibrosa tal como el serrín, celulosa fibrosa pura, algodón, u otras formas de celulosa fibrosa pura o impura. Además, la asistencia de filtros en base a una celulosa fibrosa puede ser usada. Varias marcas de celulosa en forma fibrosa existen en el mercado, por ejemplo CEPO™ y ARBOCELL™. Ejemplos pertinentes de apoyos de filtro de celulosa fibrosa son ARBOCELL BFC 200™ y ARBOCELL BC 200™. También se pueden usar fibras sintéticas tales como las descritas en la patente EP 304331 B1.

Agentes estabilizantes

[0076] Agentes estabilizantes o protectores como se usan de manera convencional en el campo de la granulación. Agentes estabilizantes o protectores pueden formar parte de varias categorías: materiales alcalinos o neutrales, agentes reductores, antioxidantes y/o sales de iones metálicos de series de primera transición. Cada uno de éstos puede ser usado en conjunto con otros agentes protectores de la misma o diferente categoría. Ejemplos de agentes protectores alcalinos son silicatos metálicos de alcalino, carbonatos o bicarbonatos. Ejemplos de agentes protectores reductores son sales de sulfito, tiosulfito, tiosulfato o MnSO₄ mientras que ejemplos de antioxidantes son metionina, hidroxitolueno butilado (BHT) o hidroxianisol butilado (BHA). En particular agentes estabilizantes pueden ser sales de tiosulfatos, por ejemplo tiosulfato de sodio o metionina. Otros ejemplos de estabilizadores útiles también son gelatina, urea, sorbitol, glicerol, caseína, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), polvo de leche desnatada y/o aceites comestibles, tales como el aceite de soja o aceite de canola. Agentes estabilizantes particulares en gránulos alimentarios son una fuente de ácido láctico o de almidón. En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo comprende una fuente de ácido láctico según la solicitud de patente nº EP 1,117,771 que está incorporada en la presente como referencia. Una fuente de ácido láctico preferida es un licor de maíz remojado. También se conoce en la técnica el

hecho de que sustratos de enzimas tales como el almidón, lípidos, proteínas etc. pueden actuar como estabilizadores para las enzimas.

Agentes de solubilización

5 [0077] Como es conocido por el experto en la técnica, muchos agentes, a través de una variedad de métodos, sirven para aumentar la solubilidad de formulaciones, y unos agentes típicos conocidos en la técnica pueden encontrarse en National Pharmacoepia's.

10 Esferas ligeras:

[0078] Las esferas ligeras son partículas pequeñas con una densidad real baja. Típicamente, son partículas esféricas huecas con aire o gas en el interior. Tales materiales son preparados habitualmente mediante la expansión de un material sólido. Estas esferas ligeras pueden ser de naturaleza inorgánica o de naturaleza orgánica. Se prefieren los polisacáridos, tales como el almidón o derivados de éstos. Biodac® es un ejemplo de material ligero no hueco hecho de celulosa (desechos de fabricación de papel), disponible en GranTek Inc. Estos materiales pueden estar incluidos en los gránulos bien solos o bien en forma de mezcla de distintos materiales ligeros.

Agentes de suspensión:

20 [0079] Agentes de suspensión, mediadores y/o solventes pueden ser incorporados.

Agentes de regulación de viscosidad:

25 [0080] Agentes de regulación de viscosidad pueden estar presentes.

Plastificantes:

30 [0081] Plastificantes de la presente invención incluyen, por ejemplo: polioles tales como azúcares, alcohol de azúcar, glicerina, glicerol trimetilol propano, glicol de neopentilo, trietanolamina, mono-, di- y trietilenglicol o de polietilenglicoles (PEG) con un peso molecular inferior a 1000; urea y agua.

Lubricantes:

35 [0082] Como se usa en el presente contexto, el término "lubricante" se refiere a cualquier agente, que reduce la fricción de superficie, lubrica la superficie del gránulo, reduce la tendencia al aumento de la electricidad estática, y/o reduce la friabilidad de los gránulos. Los lubricantes pueden servir como agentes anti-aglomeración y agentes humidificantes. Ejemplos de lubricantes adecuados son polietilenglicoles inferiores (PEG) y aceites minerales. El lubricante particularmente es un aceite mineral o un tensioactivo no iónico, y más particularmente el lubricante no puede ser mezclado con los demás materiales.

Recubrimiento de sal

45 [0083] El gránulo de la presente invención comprende además un núcleo, al menos un recubrimiento que debe ser entendido aquí como la capa que envuelve al núcleo.

[0084] El recubrimiento que comprende una sal, puede en una forma de realización particular de la presente invención comprender al menos el 60% p/p, por ejemplo el 65% p/p o el 70% p/p de sal, en particular puede ser de al menos el 75% p/p, por ejemplo al menos el 80% p/p, al menos el 85% p/p, por ejemplo al menos el 90% p/p o al menos el 95% p/p, incluso al menos el 99% p/p.

[0085] En una forma de realización particular de la presente invención la cantidad de sal en el recubrimiento del gránulo constituye al menos el 60% p/p del recubrimiento.

55 [0086] En una forma de realización particular de la presente invención la cantidad de sal del recubrimiento de los gránulos en la composición alimentaria granulada tratada con vapor constituye al menos el 60% p/p del recubrimiento.

60 [0087] En una forma de realización particular de la presente invención la cantidad de sal en el recubrimiento de los gránulos que debe ser usada para composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor constituye al menos el 60% p/p del recubrimiento.

[0088] Dependiendo del tamaño del material de núcleo, el recubrimiento puede aplicarse en 1-200% p/p del peso del gránulo recubierto para obtener un tamaño deseado del gránulo recubierto. Normalmente los recubrimientos constituyen 5-150% p/p, particularmente 10-100% p/p, incluso más particularmente 20-80% p/p, y más particularmente 40-60% p/p del gránulo recubierto. No obstante en algunos casos particularmente cuando se utilizan

pequeños tamaños de núcleo, el recubrimiento puede constituir hasta el 15-50% o incluso el 50-75% p/p del gránulo recubierto.

[0089] El efecto del recubrimiento de sal depende del espesor del recubrimiento. Un espesor de recubrimiento superior provee una mejor protección del compuesto activo, pero al mismo tiempo produce costes de producción mayores.

[0090] Para poder proveer una protección aceptable, el recubrimiento de sal tiene preferiblemente un grosor determinado. En una forma de realización particular de la presente invención el recubrimiento de sal es de al menos 1 µm de grosor. En una forma de realización más particular el espesor del recubrimiento de sal es de al menos 2 µm. En una forma de realización incluso más particular el grosor total del recubrimiento de sal es de al menos 4 µm. En la forma de realización más particular el grosor total del recubrimiento de sal es de al menos 8 µm. Cuanto más grueso es el recubrimiento, más larga y cara es la producción del gránulo. En una forma de realización particular de la presente invención el grosor del recubrimiento de sal es inferior a 100 µm. En una forma de realización más particular el grosor del recubrimiento de sal es inferior a 60 µm. En una forma de realización incluso más particular el grosor total del recubrimiento de sal es inferior a 40 µm.

[0091] En una forma de realización particular de la presente invención el grosor del recubrimiento de sal del gránulo de la presente invención es de al menos 8 µm.

[0092] En una forma de realización particular de la presente invención el grosor del recubrimiento de sal de la composición alimentaria granulada tratada con vapor es de al menos 8 µm.

[0093] En una forma de realización particular de la presente invención el grosor del recubrimiento de sal de los gránulos que deben ser usados para composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor es de al menos 8 µm.

[0094] En una forma de realización el gránulo recubierto es un gránulo según la patente WO 01/25412, donde la unidad del núcleo es más pequeña que los núcleos conocidos en la técnica y el recubrimiento es más grueso que los recubrimientos conocidos en la técnica. Para tales gránulos la proporción entre el diámetro del gránulo recubierto y el diámetro de la unidad del núcleo (abreviado DG/DC) para este tipo de gránulos será habitualmente DG/DC de al menos 1,1, particularmente al menos 1,5, más particularmente al menos 2, más particularmente al menos 2,5, más particularmente al menos 3, y particularmente al menos 4. DG/DC es no obstante particularmente inferior a aproximadamente 100, particularmente inferior a aproximadamente 50, más particularmente inferior a 25, y más particularmente inferior a 10. Un rango particular para DG/DC es de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. Así para este tipo de gránulos el grosor del recubrimiento debería ser de al menos 25 µm. Un grosor particular es de al menos 50 µm tal como al menos 75 µm, al menos 100 µm, al menos 150 µm, al menos 200 µm, al menos 250 µm o particularmente al menos 300 µm. El grosor de este tipo de recubrimiento es normalmente inferior a 800 µm. Un grosor particular es inferior a 500 µm tal como inferior a 350 µm, inferior a 300 µm, inferior a 250 µm, inferior a 200 µm, inferior a 150 µm o particularmente inferior a 80 µm.

[0095] El recubrimiento debería encapsular la unidad de núcleo mediante la formación de una capa esencialmente continua. Una capa esencialmente continua debe ser entendida en la presente invención como un recubrimiento que posee pocos o ningún agujero, de modo que la unidad del núcleo que está encapsulando tiene pocas o ningún área sin revestir. La capa o recubrimiento debería tener un espesor particularmente homogéneo.

[0096] La sal que debe ser añadida está preferiblemente en forma de solución salina o de suspensión salina donde las partículas finas son inferiores a 5 µm, tal como inferior a 1 µm.

[0097] En una forma de realización particular de la presente invención se prefiere el uso de una solución salina como recubrimiento de sal, pero si las sales usadas presentan una baja solubilidad, puede ser preferible usar una suspensión de sal en vez de una solución, con el fin de poder añadir más sal por litro de líquido añadido a los gránulos. En una forma de realización particular de la presente invención el recubrimiento de sal es preparado en concordancia con el recubrimiento en la patente WO 03/55967.

Sales:

[0098] En referencia a la sal en el recubrimiento de sal ésta puede ser una sal particular o bien una mezcla de sales.

[0099] La sal usada es Na₂SO₄.

[0100] No obstante se ha descubierto de manera sorprendente que algunas sales hidratadas tienen una influencia negativa sobre la estabilidad de los gránulos per se y sobre la estabilidad de la granulación. Sales hidratadas cuestionables son las sales que comprenden moléculas de agua que pueden separarse de la sal después de la aplicación del recubrimiento de sal y migrar después al interior del núcleo en el que está presente un compuesto activo hidrosensible. En una forma de realización particular de la presente invención el recubrimiento no comprende

una sal hidratada. En una forma de realización más particular de la presente invención el recubrimiento no comprende una sal que comprende más de cuatro moléculas de agua a 50°C.

Recubrimientos adicionales

[0101] Los gránulos de la presente invención pueden comprender una, dos o más capas de recubrimiento adicionales sobre la superficie interna o externa del recubrimiento protector según la invención.

[0102] Recubrimientos adicionales pueden ser aplicados al gránulo para proveer características o propiedades adicionales. Así, por ejemplo, un recubrimiento adicional puede conseguir uno o más de los siguientes efectos:

- (i) reducción de la tendencia de un gránulo a la formación de polvo;
- (ii) protección del compuesto activo en el gránulo contra compuestos hostiles en el medio ambiente.
- (iii) disolución a un nivel deseado después de la introducción del gránulo en un medio líquido (tal como un medio ácido);
- (iv) provisión de una mejor resistencia física del gránulo.

[0103] Cualquier recubrimiento(s) adicional(es) convencional(es) de propiedades deseadas puede ser aplicado y ejemplos de materiales de recubrimiento y métodos de recubrimiento convencionales, entre otras cosas, son descritos en las patentes US 4,106,991, EP 170360, EP 304332, EP 304331, EP 458849, EP 458845, WO 97/39116, WO 92/12645, WO 89/08695, WO 89/08694, WO 87/07292, WO 91/06638, WO 92/13030, WO 93/07260, WO 93/07263, WO 96/38527, WO 96/16151, WO 97/23606, 5,324,649, 4,689,297, EP 206417, EP 193829, DE 4344215, DE 4322229 A, DD 263790, JP 61162185 A, JP 58179492 o PCT/DK/01/00628.

[0104] En una forma de realización particular de la presente invención el recubrimiento adicional es un recubrimiento de cera, según las patentes US 4,106,991 o EP 0,569,468 que han sido incorporadas en la presente como referencia. Para ceras adecuadas ver la sección "Ceras" más arriba. En una forma de realización particular de la presente invención, un recubrimiento adicional puede comprender PEG y/o aceite de palma.

Otros materiales de recubrimiento:

[0105] El recubrimiento puede comprender otros materiales de recubrimiento tales como ligantes, productos de relleno, materiales fibrosos, agentes estabilizantes de enzima, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de regulación de viscosidad, esferas ligeras, plastificantes, sales, lubricantes y fragancias tal y como se han mencionado en la sección "materiales de granulación adicionales" más arriba. Otros ingredientes de recubrimiento pueden ser pigmentos.

Pigmentos

[0106] Pigmentos adecuados incluyen, pero no se limitan a, blanqueadores divididos finamente, tales como el dióxido de titanio o caolín, pigmentos coloreados, colorantes solubles en agua, así como combinaciones de uno o más pigmentos y colorantes solubles en agua.

[0107] Opcionalmente, los gránulos pueden ser recubiertos con una mezcla de recubrimiento. Estas mezclas pueden comprender pero no se limitan a, agentes de recubrimiento, agentes de recubrimiento preferiblemente hidrofóbicos, tales como el aceite de palma hidrogenado y el sebo bovino, y si se desean otros aditivos, tales como el carbonato de calcio o caolín.

[0108] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la presente invención comprende también un recubrimiento de cera.

[0109] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la composición alimentaria granulada tratada con vapor comprende un recubrimiento de cera.

[0110] En una forma de realización particular de la presente invención los gránulos que deben ser usados en composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor comprenden un recubrimiento de cera.

[0111] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la presente invención comprende también una fuente de ácido láctico.

[0112] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la composición alimentaria granulada tratada con vapor comprende una fuente de ácido láctico.

[0113] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo que debe ser usado para composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor comprende una fuente de ácido láctico.

[0114] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la presente invención comprende también una sustancia seca de licor de maíz remojado.

[0115] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo de la composición alimentaria granulada tratada con vapor comprende una materia seca de licor de maíz remojado.

[0116] En una forma de realización particular de la presente invención el gránulo que debe ser usado en composiciones alimentarias granuladas tratadas con vapor comprende una materia seca de licor de maíz remojado.

Preparación del núcleo

[0117] El núcleo comprende un compuesto activo en forma de sustancia seca concentrada. La sustancia seca concentrada puede ser pero no se limita a, la preparación por secado por pulverización.

[0118] Métodos de preparación del núcleo pueden encontrarse en Handbook of Powder Technology; Particle size enlargement by C. E. Capes; Volume 1; 1980; Elsevier. Los métodos de preparación incluyen tecnologías conocidas de formulación de alimentos y de gránulos, es decir:

a) Productos secos de pulverización, donde una solución líquida que contiene un compuesto activo es pulverizada en una torre de secado por pulverización para formar pequeñas gotas, las cuales, durante su bajada por la torre de secado es secada para formar un material granuloso que contiene un compuesto activo. Partículas muy pequeñas pueden ser producidas de esta manera (Michael S. Showell (editor); Powdered detergents; Surfactant Science Series; 1998; vol. 71; pp. 140-142; Marcel Dekker).

b) Productos en capas, donde el compuesto activo está dispuesto en forma de capa alrededor de una partícula de núcleo inerte preformado, donde una solución que contiene compuesto activo es atomizada, típicamente en un aparato de lecho de fluido donde las partículas del núcleo preformado son fluidificadas, y la solución que contiene compuesto activo se adhiere a las partículas del núcleo y se seca hasta dejar una capa de compuesto activo seco sobre la superficie de la partícula del núcleo. Unas partículas del tamaño deseado pueden ser obtenidas de esta manera cuando una partícula de núcleo útil del tamaño deseado puede estar presente. Este tipo de producto está descrito por ejemplo en la patente WO 97/23606.

c) Partículas de núcleo absorbido, donde en vez de recubrir el compuesto activo en forma de capa alrededor del núcleo, el compuesto activo es absorbido encima de y/o en el interior de la superficie del núcleo. Tal proceso está descrito en la patente WO 97/39116.

d) Extrusión o productos granulados, donde una pasta que contiene compuesto activo es prensada en gránulos o es extrudida bajo presión a través de una pequeña abertura y cortada en partículas que son secadas posteriormente. Este tipo de partículas tienen normalmente un tamaño considerable debido a que el material en el que se ha hecho la abertura de extrusión (habitualmente una placa con perforaciones) establece un límite sobre la caída de presión aceptable sobre la abertura de extrusión. Además, unas presiones de extrusión muy elevadas cuando se utiliza una pequeña abertura aumentan la generación de calor en la pasta de compuesto activo, lo cual es nocivo para el compuesto activo. (Michael S. Showell (editor); Powdered detergents; Surfactant Science Series; 1998; vol. 71; pp. 140-142; Marcel Dekker).

e) Productos comprimidos, donde un polvo de compuesto activo es suspendido en cera fundida y la suspensión es pulverizada, por ejemplo a través de un atomizador de disco giratorio, en el interior de una cámara de enfriamiento donde las gotitas se solidifican rápidamente (Michael S. Showell (editor); Powdered detergents; Surfactant Science Series; 1998; vol. 71; pp. 140-142; Marcel Dekker). El producto obtenido es un producto donde el compuesto activo es distribuido uniformemente sobre la totalidad de un material inerte en vez de estar concentrado en su superficie. También las patentes US 4,016,040 y US 4,713,245 son documentos referentes a esta técnica.

f) Productos de granulación de mezclador, donde un líquido que contiene compuesto activo es añadido a una composición de polvo seco de componentes de granulación convencionales. El líquido y el polvo en una proporción adecuada son mezclados y a medida que la humedad del líquido es absorbida en el polvo seco, los componentes del polvo seco empezarán a adherirse y a aglomerarse y las partículas crecerán, formando granulados que comprenden el compuesto activo. Tal proceso está descrito en la patente US 4,106,991 (Novo Nordisk) y en los documentos relacionados EP 170360 B1 (Novo Nordisk), EP 304332 B1 (Novo Nordisk), EP 304331 (Novo Nordisk), WO 90/09440 (Novo Nordisk) y WO 90/09428 (Novo Nordisk). En un producto particular de este proceso donde varios mezcladores de corte alto pueden ser usados como granuladores, los granulados que consisten en una enzima como compuesto activo, productos de relleno y ligantes, etc. son mezclados con fibras de celulosa para fortalecer las partículas y producir el denominado T-granulado. Unas partículas reforzadas, que son más robustas, liberan polvo menos enzimático.

g) Reducción de tamaño, donde los núcleos son producidos por molienda o triturado de partículas, granulados, comprimidos, aglomerados, etc. más grandes que contienen el material activo. La fracción de la partícula de núcleo deseada es obtenida mediante tamizado del producto molido o triturado. Unas partículas sobredimensionadas e infradimensionadas pueden ser recicladas. Una reducción de tamaño está descrita en (Martin Rhodes (editor); Principles of Powder Technology; 1990; Chapter 10; John Wiley & Sons).

h) Granulación del lecho de fluido. La granulación del lecho de fluido implica la suspensión de partículas en una corriente de aire y la pulverización de un líquido sobre las partículas fluidificadas a través de unas boquillas. Las

partículas tocadas por las gotitas de pulverización se vuelven húmedas y adhesivas. Las partículas adhesivas chocan contra otras partículas, se adhieren a éstas y forman un gránulo.

i) Los núcleos pueden estar sometidos a un secado, por ejemplo en un secador de lecho de fluido. Otros métodos conocidos para el secado de gránulos en la industria alimentaria o de enzimas pueden ser usados por el experto en la materia. El secado se realiza preferiblemente a una temperatura del producto de 25 a 90°C. Para algunas enzimas es importante que los núcleos que comprenden el compuesto activo contengan una cantidad de agua pequeña antes del recubrimiento con la sal. Si las enzimas hidrosensibles son revestidas con una sal antes de retirar el agua en exceso, serán atrapadas dentro del núcleo y esto puede afectar negativamente a la actividad de la enzima. Después del secado, los núcleos contienen preferiblemente 0,1-10 % p/p de agua.

Preparación del recubrimiento de sal

[0119] El recubrimiento de sal puede ser aplicado sobre el gránulo del núcleo que comprende el compuesto activo por atomización sobre los gránulos del núcleo en un lecho de fluido, el recubrimiento de sal puede ser aplicado también en mezcladores de vacío, envolvedores tipo gragea (envolvedores de tambor), equipamiento para recubrimiento de semillas, equipamiento que comprende fondos giratorios (eks. Roto Glatt, granuladores CF (Freund), procesadores Torbed (Gauda) o en procesadores de lecho de fluido giratorios tales como Omnitex (Nara).

[0120] Tras la aplicación de la capa de sal el gránulo puede ser secado opcionalmente. El secado del gránulo recubierto de sal puede ser realizado mediante cualquier método de secado disponible para el experto en la materia, tal como un secado por pulverización, liofilización, secado al vacío, secado en lecho de fluido, recubrimiento en tambor y secado por microondas. El secado del gránulo recubierto de sal también puede ser combinado con métodos de granulación que comprenden por ejemplo el uso de un lecho de fluido, un secador por pulverización del lecho de fluido (FSD) o un secador de varias etapas (MSD).

Preparación de recubrimiento adicional

[0121] Recubrimientos convencionales y métodos conocidos en la técnica pueden ser usados de manera adecuada, tal como los recubrimientos descritos en la patente danesa PA 2002 00473, WO 89/08694, WO 89/08695, 270 608 B1 y/o WO 00/01793. Otros ejemplos de materiales de recubrimiento convencionales pueden estar presentes en las patentes US 4,106,991, EP 170360, EP 304332, EP 304331, EP 458849, EP 458845, WO 97/39116, WO 92/12645A, WO 89/08695, WO 89/08694, WO 87/07292, WO 91/06638, WO 92/13030, WO 93/07260, WO 93/07263, WO 96/38527, WO 96/16151, WO 97/23606, WO 01/25412, WO 02/20746, WO 02/28369, US 5879920, US 5,324,649, US 4,689,297, US 6,348,442, EP 206417, EP 193829, DE 4344215, DE 4322229 A, DE 263790, JP 61162185 A y/o JP 58179492.

[0122] El recubrimiento puede ser preparado mediante los mismos métodos como se menciona anteriormente en la sección "Preparación del núcleo" y "Preparación del recubrimiento de sal".

[0123] Los gránulos obtenidos pueden estar sujetos a un redondeo (por ejemplo esferonización), tal como en un Marumeriser™, o a una compactación.

[0124] Los gránulos pueden ser secados, por ejemplo en un secador de lecho de fluido. Otros métodos conocidos para el secado de gránulos en la industria alimentaria o de enzimas pueden ser usados por el experto en la materia. El secado se realiza preferiblemente a una temperatura del producto de 25 a 90°C.

Producción de granulados alimentarios

[0125] En la producciónn de granulados alimentarios preferiblemente se efectúa el tratamiento con vapor antes de la granulación, un proceso llamado acondicionamiento. En la fase de granulación posterior el alimento es forzado a pasar a través de una boquilla y los hilos obtenidos son cortados en gránulos adecuados de longitud variable. Durante esta fase de acondicionamiento la temperatura del proceso puede alcanzar 60-100°C.

[0126] La mezcla alimentaria es preparada mediante la mezcla de los gránulos que comprenden el compuesto activo con componentes alimentarios deseados. La mezcla es dirigida a un acondicionador por ejemplo un mezclador en cascada con inyección de vapor. El alimento es calentado en el acondicionador hasta una temperatura específica, de 60 a 100°C, por ejemplo de 60°C, 70°C, 80°C, 90°C o 100°C mediante la inyección de vapor, medida a la salida del acondicionador. El tiempo de residencia puede ser variable, desde segundos hasta minutos e incluso horas. Tal como 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora. En una forma de realización particular de la presente invención la temperatura es de 100°C y el tiempo de residencia es de 60 segundos.

[0127] En una forma de realización particular de la presente invención la temperatura del proceso durante el tratamiento con vapor es de al menos 60°C. En una forma de realización más particular de la presente invención la temperatura del proceso durante el tratamiento con vapor es de al menos 70°C. En una forma de realización aún más particular de la presente invención la temperatura del proceso durante el tratamiento con vapor es de al menos

80°C. En una forma de realización más particular de la presente invención la temperatura del proceso durante el tratamiento con vapor es de al menos 90°C.

[0128] A partir del acondicionador el alimento es dirigido hacia una prensa por ejemplo una prensa Simon Heesen, y es prensado en granulados de longitud variable por ejemplo de 15 mm. Después del prensado los granulados son dispuestos en un equipo de refrigeración de aire y son enfriados durante un tiempo específico por ejemplo de 15 minutos.

Alimentos para animales

[0129] El gránulo de la presente invención es adecuado para su uso en composiciones de alimentos para animales. El gránulo es mezclado con sustancias alimentarias. Las características del gránulo permiten su uso como componente de una composición que es adecuada como alimento para animales, la cual es tratada con vapor y granulada posteriormente.

[0130] El término animal incluye todos los animales. Unos ejemplos de animales son los no rumiantes, y los rumiantes, como las vacas, ovejas y caballos. En una forma de realización particular, el animal es un animal no rumiante. Los animales no rumiantes incluyen animales monogástricos, por ejemplo cerdos o puercos (incluyendo, pero sin limitarse a, lechones, cerdos de crecimiento, y cerdas); aves como los pavos y pollos (incluyendo pero sin limitarse a, pollos de engorde, gallinas ponedoras); terneros; y peces (incluyendo pero sin limitarse a, el salmón).

[0131] El término alimento o composición alimentaria define cualquier compuesto, preparación, mezcla, o composición. El alimento de la presente invención puede comprender proteínas vegetales. El término proteínas vegetales como se utiliza en la presente se refieren a cualquier compuesto, composición, preparación o mezcla que incluye al menos una proteína derivada de o procedente de un vegetal, incluyendo proteínas modificadas y derivados de proteína. En formas de realización particulares, el contenido de proteína de las proteínas vegetales es de al menos 10, 20, 30, 40, 50, o 60% (p/p).

[0132] Las proteínas vegetales pueden ser derivadas de fuentes de proteína vegetales, como las leguminosas y cereales, por ejemplo materiales procedentes de plantas de las familias *Fabaceae* (*Leguminosae*), *Cruciferaeae*, *Chenopodiaceae*, y *Poaceae*, como la harina de soja, harina de altramuiz y harina de colza.

[0133] En una forma de realización particular, la fuente de proteína vegetal es un material de una o más plantas de la familia *Fabaceae*, por ejemplo semilla de soja, altramuiz, guisante, o judía.

[0134] En otra forma de realización particular, la fuente de proteína vegetal es un material procedente de una o más plantas de la familia *Chenopodiaceae*, por ejemplo la remolacha, remolacha azucarera, espinaca o quinoa. Otros ejemplos de fuentes de proteína vegetal son la colza, y la col.

[0135] La soja es una fuente de proteína vegetal preferida.

[0136] Otros ejemplos de fuentes de proteína vegetal son los cereales tales como la cebada, trigo, centeno, avena, (maíz) de maíz, arroz, y sorgo.

[0137] Aditivos de alimentos para animales adecuados son inhibidores de enzimas, vitaminas liposolubles, vitaminas hidrosolubles, oligoelementos y macrominerales.

[0138] Por otra parte, ingredientes de aditivos alimenticios opcionales son agentes colorantes, compuestos aromáticos, estabilizadores, péptidos antimicrobianos, y/o al menos otra enzima seleccionada de entre las fitasas EC 3.1.3.8 o 3.1.3.26; xilanasas EC 3.2.1.8; galactanasas EC 3.2.1.89; y/o beta-glucanasas EC 3.2.1.4.

[0139] Ejemplos de péptidos antimicrobianos (AMPs) son CAP18, Leucocin A, Trirpticin, Protegrin-1, Thanatin, Defensin, Ovispirin tal como Novispirin (Robert Lehrer, 2000), y variantes, o fragmentos de éstos que retienen una actividad antimicrobiana.

[0140] Ejemplos de polipéptidos antifúngicos (AFPs) son los péptidos de *Aspergillus giganteus*, y *Aspergillus Niger*, así como variantes y fragmentos de éstos que retienen una actividad antifúngica, tal como descrito en la patente WO 94/01459 y PCT/DK02/00289.

[0141] Vitaminas solubles en grasas y en agua, así como oligoelementos forman parte de una así llamada premezcla prevista para la adición al alimento, mientras que los macrominerales son añadidos habitualmente en forma separada al alimento.

[0142] Las listas siguientes son listas no exclusivas de ejemplos de estos componentes:

Ejemplos de vitaminas liposolubles son la vitamina A, vitamina D3, vitamina E, y vitamina K, por ejemplo vitamina K3.

Ejemplos de vitaminas hidrosolubles son vitamina B12, biotina y colina, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, niacina, ácido fólico y pantotenato, por ejemplo Ca-D-pantotenato.

5 Ejemplos de oligoelementos son manganeso, zinc, hierro, cobre, yodina, selenio, y cobalto. Ejemplos de macrominerales son el calcio, fósforo y sodio.

10 [0143] En otras formas de realización particulares, la composición de alimentos para animales contiene el 0-80% de maíz; y/o el 0-80% de sorgo; y/o el 0-70% de trigo; y/o el 0-70% de cebada; y/o el 0-30% de avena; y/o el 0-40% de harina de soja; y/o el 0-10% harina de pescado; y/o el 0-20% de suero de leche.

[0144] La presente invención es descrita posteriormente por los ejemplos siguientes que no deben ser interpretados como un límite para el ámbito de la invención.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

Gránulo 1:

20 [0145] 5 kg de núcleos Na_2SO_4 tamizados hasta 180-250 micras fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior Niro MP-1. La mezcla siguiente fue aplicada sobre los núcleos:

25 450 g de concentrado de fitasa
50 g de dextrina, Avedex W80
265 g de polvo de licor de maíz remojado
265 g de almidón de trigo
3300 g de agua

30 Gránulo 2:

[0146] 3.0 kg de gránulo 1 fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior Niro MP-1. La mezcla siguiente fue aplicada sobre los núcleos:

35 1200 g de Na_2SO_4
50 g de dextrina, Avedex W80
3200 g de agua

Gránulo 3 (ejemplo de referencia):

40 [0147] 3.0 kg de gránulo 1 fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior MP-1. La mezcla siguiente fue aplicada sobre los núcleos:

45 1200 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
50 g de dextrina, Avedex W80
2000 g agua

[0148] El sulfato de magnesio es aplicado después de que el recubrimiento esté hidratado aún con al menos 6 moléculas de agua

50 [0149] Las características siguientes del lecho fueron usadas durante el recubrimiento de gránulo 1, 2 y 3:

Corriente de aire: 175 kg/h
Temperatura del aire de entrada: 80°C
55 Temperatura de producto: 42-46°
1.2 mm de boquilla
Presión de boquilla de 3.6 bares
Después del recubrimiento los gránulos fueron secados a una temperatura del producto de 60°C

60 Gránulo 4:

[0150] Unos pequeños núcleos de fitasa fueron preparados mediante secado por pulverización y recubiertos posteriormente.

Alimento pulverizado 1 (suspensión de sulfato mantenida a 45-50 °C):

65 14560 g de Na_2SO_4

3200 g de talco (silicato de magnesio)
2080 g de dextrina, Avedex W80
12160 g de agua

5 [0151] Alimento pulverizado 2 (solución de enzima mantenida a 20-25°C):

19840 g de concentrado de fitasa
4800 g polvo de licor de maíz remojado
4800 g almidón de trigo
10 2560 g de agua

[0152] Los dos alimentos pulverizados fueron dosificados a través de bombas peristálticas en un índice de 500 g/minuto y mezclados en un mezclador estático justo antes de la introducción del secador de pulverización (Bontech 1038DAN). La temperatura del aire de entrada en el secador de pulverización era de 140°C y la temperatura del polvo de salida de 44 a 46°C.

[0153] El polvo fue tamizado entre 125 y 180 micras.

20 [0154] 3 kg de núcleos tamizados fueron aplicados sobre el MP-1 con la mezcla siguiente:

3045 g de Na₂SO₄
105 g de dextrina, Avedex W80
7350 g de agua

25 [0155] Durante este recubrimiento se usó la configuración de lecho de fluido siguiente:

Corriente de aire: 80-110 kg/h
Temperatura del aire de entrada = 70-90°C
Temperatura de producto 40-43°
30 Boquilla de 1,2 mm
Presión de boquilla de 3,0 bares

[0156] Después del recubrimiento los productos fueron secados a una temperatura de producto de 60°C.

35 [0157] Las partículas fueron aumentadas mediante la pulverización de la dispersión siguiente sobre los núcleos recubiertos de sal en el MP-1:

10451 g de Na₂SO₄
968 g de CaCO₃ precipitado (PCC)
40 581 g de dextrina, Avedex W80
7353 g de agua

[0158] Durante este aumento se usó la configuración de lecho de fluido siguiente:

45 Corriente de aire: 110-130 kg/h
Temperatura del aire de entrada = 80-92°C
Temperatura de producto 39-41 °C
Boquilla de 1,2 mm
Presión de boquilla de 3,6 bares

50 [0159] Después del recubrimiento los productos fueron secados a una temperatura del producto de 60°C.

Gránulo 5:

55 [0160] Un granulado alimentario fue producido tal y como está descrito en la patente WO 92/12645 ejemplo 2 (T-granulado, aunque con un concentrado de fitasa y usando aceite de palma hidrogenado como material de recubrimiento en vez de sebo bovino hidrogenado).

Mediciones de estabilidad de granulación

60 [0161] Los gránulos 1 a 5 fueron granulados en condiciones muy extremas.

Preparación experimental:

65 [0162] Aproximadamente 50 g de granulado de enzima fue premezclado con 10 kg de alimento durante 10 minutos en un pequeño mezclador horizontal. Esta premezcla fue mezclada con 90 kg de alimento durante 10 minutos en un

mezclador mayor horizontal. A partir del mezclador el alimento fue dirigido hacia el acondicionador (un mezclador en cascada con inyección de vapor) en una proporción de aproximadamente 300 kg/hora. El acondicionador calentó el alimento hasta 100°C (medido a la salida) por inyección de vapor. El tiempo de residencia en el acondicionador fue de 60 a 70 segundos. Desde el acondicionador el alimento fue dirigido a una prensa Simon Heesen equipada con una boquilla horizontal de 3,0x35 mm y prensado en granulados con una longitud de aproximadamente 15 mm. Después del prensado, los granulados fueron dispuestos en un refrigerador de aire y enfriados durante 15 minutos.

Formulación de alimentos:

[0163]

74,0 % de trigo molido

20,7 % granos de soja tostados

5,0 % de aceite de soja

0,3 % de Solivit Mikro 106 (mezcla comercial de minerales y vitaminas de Lovens Kemiske Fabrik, Dinamarca)

Contenido de agua: 12,0%

[0164] La actividad de los granulados de enzima entrantes y las actividades de los granulados finales fueron analizadas y a partir de estas figuras se calculó la actividad residual. Las figuras fueron corregidas para los niveles ciegos de fitasa en una muestra de alimento sin enzima antes y después de la granulación.

[0165] Resultados de la prueba de granulación:

Formulación	Comprende		Tamaño de partícula, micras	% actividad residual
Producto 1	Gránulo 1	No recubierto	273	51
Producto 2	Gránulo 2	Na ₂ SO ₄	299	77
Producto 3	Gránulo 3**	MgSO ₄ · 7H ₂ O	508*	64
Producto 4	Gránulo 4	Na ₂ SO ₄	233	81
Producto 5	Gránulo 5	Recubierto de cera	500	71
* El gran tamaño de partícula se debe a la aglomeración que se produce durante el recubrimiento de sal. Las partículas "primarias" son de aproximadamente 300 micras.				
** Ejemplo de referencia				

[0166] Según los resultados es evidente que un recubrimiento de sal mejora significativamente la estabilidad de la granulación. El recubrimiento del sulfato de sodio es de alguna manera más eficiente que el recubrimiento heptahidrato de sulfato de magnesio. La estabilidad de los granulados recubiertos con sulfato de sodio es mejor que la de los granulados recubiertos con cera.

Ejemplo 2

Gránulo 6:

[0167] 4 kg de núcleos Na₂SO₄ tamizados hasta 180-250 micras fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior MP-1 y recubiertos con:

500 g de concentrado de fitasa

40 g de dextrina, Avedex W80

210 g de polvo de licor de maíz remojado

210 g de almidón de trigo

2300 g de agua

Gránulo 7:

[0168] 3 kg de gránulo 6 fueron recubiertos sobre el MP-1 con:

1200 g de Na₂SO₄

50 g de dextrina, Avedex W80

3200 g de agua

Gránulo 8:

[0169] 4 kg de núcleos Na_2SO_4 tamizados hasta 180-250 micras fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior MP-1 y recubiertos con:

640 g de concentrado de fitasa
40 g de dextrina, Avedex W80
210 g de polvo de licor de maíz remojado
210 g de almidón de trigo
2200 g de agua

Gránulo 9:

[0170] 3 kg de gránulo 8 fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior MP-1 y recubiertos con:

2400 g de Na_2SO_4
100 g de dextrina, Avedex W80
6400 g de agua

Gránulo 10:

[0171] 4 kg de núcleos Na_2SO_4 tamizados hasta 180-250 micras fueron cargados en un lecho de fluido de pulverización superior MP-1 y recubiertos con:

550 g de concentrado de fitasa
40 g de dextrina, Avedex W80
210 g de polvo de licor de maíz remojado
210 g de almidón de trigo
500 g de Farigel triturado (harina gelatinizada de Westhove)
2200 g de agua

Gránulo 11:

[0172] 3 kg de gránulo 10 fueron cargados en el MP-1 y recubiertos con:

1200 g de Na_2SO_4
50 g de dextrina, Avedex W80
3200 g de agua

Gránulo 12 (ejemplo de referencia):

[0173] 3 kg de gránulo 6 fueron cargados en el MP-1 y recubiertos con:

1200 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
2000 g de agua

[0174] La siguiente configuración de lecho de fluido fue usada más arriba durante el recubrimiento de enzima sobre los núcleos:

Corriente de aire: 220 kg/h
Temperatura del aire de entrada = 70°C
Temperatura de producto 42-46°C
Boquilla de 1,2 mm
Presión de boquilla 3,0 bares
Después del recubrimiento, los productos fueron secados a una temperatura de producto de 60°C.

[0175] La siguiente configuración de lecho de fluido fue usada más arriba durante el recubrimiento de sal sobre la enzima:

Corriente de aire: 270 kg/h
Temperatura del aire de entrada = 90°C
Temperatura de producto 45-55°C
Boquilla de 1,2 mm
Presión de boquilla 3,0 bares

[0176] Después del recubrimiento, los productos fueron secados a una temperatura del producto de 60°C

Estabilidad de granulación

- 5 [0177] Los productos 6, 7, 8, 9 y 10 que comprenden el gránulo 7, 9, 11, 12 y 5 respectivamente fueron granulados mediante el uso de las condiciones determinadas en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de agua en el alimento fue reducido a 10,1% mediante secado del trigo entrante (proporcionando en cierta medida condiciones de granulación menos extremas)

Producto	Comprende		Tamaño de partícula, micras	% de actividad residual
Producto 6	Gránulo 7	Na ₂ SO ₄	336	89
Producto 7	Gránulo 9	Na ₂ SO ₄	433	91
Producto 8	Gránulo 11	Na ₂ SO ₄	346	88
Producto 9	Gránulo 12**	(NH ₄) ₂ SO ₄	469*	81
Producto 10	Gránulo 5	Cera	500	73
* El gran tamaño de partícula se debe a la aglomeración que tiene lugar durante el recubrimiento de sal. Las partículas primarias son de aproximadamente 340 micras.				
** Ejemplo de referencia				

- 10 [0178] Según los experimentos resulta evidente que un recubrimiento de sal mejora significativamente la estabilidad de granulación, y la estabilidad es mejor que la de los gránulos conocidos recubiertos de cera.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Gránulo que comprende un núcleo que comprende una fitasa de *Escherichia coli* y un recubrimiento que comprende sulfato de sodio.
2. Gránulo de la reivindicación 1 donde la fitasa es la fitasa de *E. coli* divulgada en la patente US 6110719.
- 10 3. Gránulo de la reivindicación 1 donde la fitasa tiene una secuencia de aminoácidos de al menos el 75% de identidad a la secuencia de aminoácidos de la fitasa de *E. coli* divulgada en la patente US 6110719.
4. Gránulo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde el sulfato de sodio constituye al menos el 60% p/p del recubrimiento de sal.
- 15 5. Gránulo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde el recubrimiento tiene un grosor de al menos 8 µm.
6. Gránulo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que ya no comprende un recubrimiento de cera.
7. Método para la producción de los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende:
- 20 a) la provisión de gránulos de núcleo que comprenden una fitasa de *Escherichia coli*, y
b) la aplicación de un recubrimiento que comprende un sulfato de sodio a los gránulos de núcleo.
8. Método de la reivindicación 7, donde el paso b) comprende la atomización sobre los gránulos de núcleo en un lecho de fluido, seguido de un secado.
- 25 9. Composición alimentaria granulada tratada con vapor que comprende gránulos de fitasa según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 30 10. Método para la producción de una composición alimentaria que comprende los pasos de:
- a) mezcla de componentes alimentarios con los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6,
b) tratamiento con vapor de la mezcla (a), y
c) granulado de la mezcla tratada con vapor.