

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 042**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2020** **PCT/IB2020/053666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20212935**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2020** **E 20726237 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 3955909**

54 Título: **Producto granulado a base de arginina**

30 Prioridad:

19.04.2019 IT 201900006214

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

10.06.2024

73 Titular/es:

SILA S.P.A. (100.0%)
Via Enrico Fermi, 1
30033 Noale (VE), IT

72 Inventor/es:

LORENZON, MAURIZIO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 972 042 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

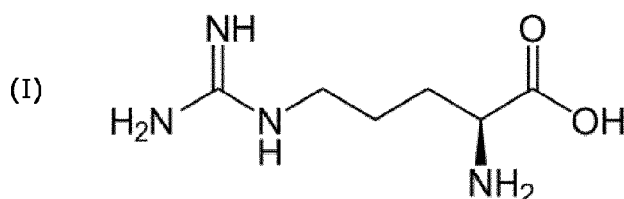
Producto granulado a base de arginina

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un producto granulado a base de arginina o de sus sales que presenta las características expuestas en el preámbulo de la reivindicación principal.

Antecedentes tecnológicos

La arginina es un aminoácido cuya fórmula (I) se indica a continuación.



- 10 El grupo lateral de la arginina, que es hidrófilo, se caracteriza por el grupo guanidina que confiere una basicidad considerable al aminoácido. La arginina es una molécula quiral y su enantiómero levógiro (L-arginina) es uno de los 20 aminoácidos ordinarios que combinados entre sí de diferentes maneras forman todas las proteínas.

- 15 Además, la Arginina se considera un aminoácido esencial en los lactantes, es decir, que tiene que ser introducido desde el exterior por la nutrición, porque el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlo en cantidades suficientes para las necesidades individuales.

- 20 La arginina, en su caso en combinación con otros aminoácidos, como por ejemplo la ornitina, se utiliza habitualmente como sustancia capaz de promover la vasodilatación, aumentar el flujo sanguíneo y el transporte de nutrientes a los músculos, con el consiguiente desarrollo de la masa muscular y la fuerza. Además, la arginina también se considera un compuesto que estimula la producción de la hormona del crecimiento (GH), con el consiguiente efecto en el aumento de la masa muscular.

Debido a estas características, la arginina es muy apreciada y utilizada en el sector deportivo, donde los atletas suelen consumirla como complemento alimenticio en forma de cápsulas o comprimidos.

- 25 Los estudios sobre la eficacia real de la arginina consumida por vía oral y su mecanismo de acción en el organismo humano son contradictorios, pero se ha constatado que la arginina es un potente aminoácido insulínico y que la propia insulina favorece la acción de vasodilatación e introducción de nutrientes en las masas musculares.

Como se ha expuesto anteriormente, el consumo de arginina se realiza generalmente por vía oral, pero este tipo de consumo presenta desventajas relevantes.

- 30 Un primer inconveniente es la baja resistencia de la arginina a nivel gástrico, donde, debido a los niveles de pH extremadamente bajos, la arginina tiende a disociarse. La fracción de arginina que supera el tracto gástrico y queda así disponible para su absorción en el organismo es muy limitada, por lo que se hace necesario consumir una cantidad muy elevada de arginina.

Sin embargo, la arginina cuando se consume en dosis elevadas puede ser la causa de trastornos indeseables tanto a nivel gástrico como a nivel intestinal.

- 35 Con el fin de mejorar la biodisponibilidad de la arginina consumida por vía oral, y por lo tanto mejorar la eficacia de la arginina en términos de aumento de la masa muscular y la fuerza, también es conocido consumir arginina en forma de alfa cetoglutarato de arginina (AAKG). Esta sal de arginina, formada por dos moléculas de arginina unidas a una molécula de alfa cetoglutarato, se considera más eficaz para hacer que la arginina sea biodisponible.

- 40 Sin embargo, la resistencia de esta composición al tracto gástrico no es satisfactoria, por lo que sigue siendo muy deseable proporcionar un producto a base de arginina capaz de proporcionar un alto nivel de biodisponibilidad. Un segundo inconveniente tiene que ver con el sabor desagradable de la arginina, que hace que su consumo por vía oral sea muy desagradable para el usuario y que, en consecuencia, limita la posibilidad de suministrar arginina sólo en algunas formas farmacéuticas.

Esta desventaja también se presenta cuando la arginina está presente en forma de alfa cetoglutarato de arginina.

En el contexto de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, el término ácido graso "saturado" se entiende que indica un ácido graso que tiene un nivel de saturación de al menos el 99%.

Los ácidos grasos que tienen un número n de átomos de carbono se indican abreviadamente mediante la notación Cn.

- 5 Se entiende que el término "arginina" indica genéricamente los dos estereoisómeros de la Arginina, incluso si es particularmente preferible utilizar el enantiómero levógiro (L-arginina).

Declaración de invención

- 10 El problema abordado por la presente invención es proporcionar un producto basado en arginina o sus sales que esté estructural y funcionalmente configurado para superar al menos parcialmente las desventajas expuestas anteriormente con referencia al estado de la técnica citado.

La presente invención resuelve este problema mediante un producto a base de arginina que se fabrica según las reivindicaciones adjuntas.

En un primer aspecto, la invención se dirige a un producto granulado que comprende:

- 15
- un núcleo interno en el que se concentra sustancialmente la arginina o sus sales y
 - un revestimiento que rodea el núcleo interno para cubrirlo y protegerlo, en el que el revestimiento está formado por una matriz lipídica.

La matriz lipídica comprende una fracción en peso de al menos el 60% del peso de la matriz lipídica de glicéridos de ácidos grasos saturados con 16 y 18 átomos de carbono (para abreviar, C16 y C18).

- 20 Preferentemente, la matriz lipídica comprende una fracción en peso de una sal mineral de alginato comprendida entre el 0,5% y el 3%.

- 25 Como resultado de estas características, el recubrimiento externo protege eficazmente el núcleo interno durante el paso por el tracto gástrico y se degrada durante la fase digestiva intestinal, liberando gradualmente la arginina que contiene. En particular, una importante función de protección a nivel gástrico es desempeñada por la sal de alginato, que reacciona con el ácido clorhídrico presente en el estómago, formando un gel insoluble que hace que el producto granulado sea aún más resistente.

Además, el recubrimiento lipídico que rodea la arginina impide el contacto de ésta con los órganos del gusto, evitando que el usuario perciba el sabor tan desagradable de la arginina.

- 30 En un segundo aspecto, la invención se dirige además a un procedimiento de producción de un producto granulado a base de arginina o de sus sales, que comprende la etapa de recubrir un núcleo interno, en el que la arginina o sus sales están sustancialmente concentradas, con un recubrimiento formado por una matriz lipídica que comprende una fracción en peso superior al 60% de glicéridos de ácidos grasos saturados C16 y C18 y una fracción en peso de una sal mineral de alginato comprendida entre el 0,5% y el 3%.

En un tercer aspecto, la invención se dirige además a la utilización de un producto a base de arginina o de sus sales según el primer aspecto como producto alimenticio destinado al consumo humano.

- 35 En el contexto de al menos uno de los aspectos mencionados, la presente invención puede tener al menos una de las características preferidas adicionales que se exponen a continuación.

En una realización preferida, la arginina utilizada para formar el producto granulado de la invención es el enantiómero levógiro (L-arginina). Se suministra en forma de polvo con unas dimensiones medias de entre 0,1 y 0,15 milímetros.

- 40 En otra realización, la arginina está en forma de sal, preferiblemente en forma de alfa cetoglutarato de arginina o clorhidrato de arginina.

En una realización preferida de la invención, la fracción en peso de arginina o de sus sales en el producto granulado final está comprendida entre el 20% y el 70%, más preferentemente entre el 40% y el 60%, aún más preferentemente es igual a aproximadamente el 50%.

- 45 La matriz lipídica que forma el recubrimiento comprende preferentemente una fracción en peso superior al 70% de glicéridos de ácidos grasos saturados C16 y C18 y, más preferentemente, esta fracción en peso es superior al 75%. En una realización adicional, esta fracción en peso es superior al 80%.

Como resultado de estos niveles de concentración de glicéridos C16 y C18 en el recubrimiento, se optimiza aún más el grado de protección de la arginina a nivel gástrico y la capacidad de obtener la liberación lenta de la misma a nivel intestinal.

En una realización preferida, el porcentaje de ácido graso saturado C18 es superior al 80% con respecto al total de los ácidos grasos contenidos en la matriz lipídica.

Esta característica confiere a la matriz lipídica y, por tanto, al recubrimiento, un efecto protector del núcleo interno y, por tanto, de la arginina, considerablemente mayor que en las matrices en las que son preponderantes otros ácidos grasos, como, por ejemplo, C12, C14, C16, C20 o C22.

Los ácidos grasos C12, C14, C20 y C22 pueden estar presentes en la matriz lipídica en porcentajes comprendidos entre el 0 y el 2% con respecto al total de los ácidos grasos, mientras que el ácido graso C16 está preferentemente presente en la matriz lipídica en un porcentaje comprendido entre el 5% y el 20% con respecto al total de los ácidos grasos. Además, es preferible que los ácidos grasos presentes en la matriz estén sustancialmente presentes en forma de glicéridos y no de ácidos libres. Para ello, es necesario que el porcentaje de ácidos libres en el interior de la matriz lipídica sea inferior al 10% y preferentemente inferior al 2%.

Preferiblemente, los glicéridos están en forma de triglicéridos.

En una realización, una porción relevante de la matriz lipídica está formada por aceite de soja hidrogenado. En particular, el aceite de soja hidrogenado constituye una fracción en peso comprendida entre el 60% y el 90%, más preferentemente entre el 70% y el 90%, por ejemplo, de aproximadamente el 80% de la matriz lipídica. En otra realización, una porción relevante de la matriz lipídica está formada por aceite de palma hidrogenado.

En una realización, la matriz lipídica comprende una fracción en peso de estearato de calcio comprendida entre el 1% y el 10%, preferentemente entre el 4% y el 8%.

La presencia del estearato de calcio en la composición confiere resistencia y dureza a la matriz lipídica y actúa además como espesante.

En una realización, la matriz lipídica comprende una fracción en peso de hidróxido de calcio comprendida entre el 1% y el 5%, preferentemente entre el 3% y el 5%.

El aporte de hidróxido de calcio permite un aumento relevante de la resistencia del producto al medio altamente ácido del tracto gástrico, evitando fenómenos de disociación de la arginina. De hecho, el hidróxido de calcio tiende a reaccionar con los ácidos gástricos, impidiéndoles penetrar en el interior del revestimiento. Además, el hidróxido de calcio es capaz de saponificar partes de los ácidos grasos que forman la matriz lipídica, lo que supone una protección adicional para el producto durante la fase digestiva.

En una realización, la fracción en peso de la sal mineral de alginato está comprendida entre el 1% y el 3%. En una forma preferida, esta sal mineral es la sal sódica.

En una realización, la matriz lipídica comprende una fracción en peso de un monosacárido o de un disacárido comprendida entre el 1% y el 10%, preferentemente entre el 4% y el 8%. En una forma preferida, este monosacárido o disacárido es la trehalosa.

El monosacárido o disacárido forma una estructura polimérica que ayuda a la acción estructural y estabilizadora del alginato de sodio. En particular, la trehalosa ejerce una acción protectora de la arginina, aumentando la resistencia de la arginina a la temperatura y al pH e impidiendo que la arginina se degrade.

En una realización, la matriz lipídica comprende una fracción en peso de diestearato de propilenglicol comprendida entre 0,1% y 5%, preferentemente entre 1% y 5% y aún más preferentemente entre 2% y 4%.

El diestearato de propilenglicol actúa como agente emulsionante para permitir la homogeneización completa del componente lipofílico de la matriz lipídica que está formado sustancialmente por los glicéridos de los ácidos grasos y por el estearato de calcio, con el componente hidrofílico de la matriz lipídica, formado por el hidróxido de calcio, la sal de alginato y el monosacárido o disacárido. En una realización, la matriz lipídica puede comprender además una fracción en peso de aromatizantes y/o edulcorantes comprendida entre el 0,1% y el 1%.

La uniformidad de la mezcla que compone la matriz lipídica es una característica muy importante para obtener un recubrimiento dotado de una gran resistencia a los ácidos gástricos.

En una realización preferida, la matriz lipídica es tal que tiene una temperatura de fusión entre 60°C y 75°C.

El producto granulado final puede tener cualquier forma y dimensiones adecuadas, pero es preferible que tenga dimensiones entre 0,15 y 2 milímetros. En una versión más preferida, al menos el 80% del producto tiene una dimensión granulométrica inferior a 0,8 mm.

El producto granulado de la presente invención se obtiene ventajosamente mediante un proceso de microencapsulación por medio de una técnica de enfriamiento por pulverización.

- 5 La matriz lipídica proporcionada en las proporciones arriba indicadas se funde primero y se mantiene bajo agitación a una temperatura adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 70°C a 75°C. En la mezcla fundida y bien homogeneizada se añade arginina en polvo con las dimensiones preferidas indicadas anteriormente. En la mezcla fundida y bien homogeneizada, se añade una cantidad adecuada de arginina en polvo con las dimensiones preferidas indicadas anteriormente.
- 10 La arginina que permanece en forma sólida a la temperatura mencionada se dispersa uniformemente en la mezcla fundida mediante un mezclado adecuado durante un tiempo aproximado de 5 a 20 minutos.
- La dispersión obtenida de este modo se inyecta inmediatamente a alta presión y mediante boquillas de forma adecuada dentro de una cámara de enfriamiento por pulverización, en la que la temperatura se mantiene entre -2°C y -12°C, de acuerdo con métodos conocidos per se (*tecnología de enfriamiento por pulverización*). De esta manera, se pulverizan en la cámara de enfriamiento pequeñas gotas de matriz fundida que contienen las partículas sólidas de arginina y, en el corto tiempo de permanencia en el aire de las partículas de mezcla, tiene lugar la solidificación de la matriz lipídica alrededor de las partículas sólidas de arginina.
- 15 Se obtiene así un producto granulado que es sólido y comprende un núcleo interno formado por las partículas sólidas de arginina, y un revestimiento para cubrir y proteger el núcleo interno formado por la matriz lipídica.
- Después de la pulverización, el producto se recoge en cintas transportadoras y, cuando todavía está dentro de la cámara de enfriamiento, se somete a ventilación forzada para que salga de la cámara de enfriamiento a una temperatura inferior a 25°C.
- 20 Para evitar fenómenos de compactación del producto granulado, éste puede espolvorearse con un agente anticompactación, por ejemplo, polvo de sílice. Las dimensiones de los gránulos dependen de la presión de suministro en la cámara de pulverización y de la forma de las boquillas, pero, si es necesario, el producto puede someterse a una acción de tamizado para que cumpla unas dimensiones específicas deseadas.
- Como resultado del proceso de producción específico y de la matriz utilizada, el recubrimiento obtenido se proporciona de manera continua y uniforme alrededor del núcleo interno de arginina.
- 25 El producto así microencapsulado puede utilizarse en la fabricación de productos alimenticios destinados especialmente a la alimentación humana y destinados a introducir una cantidad adecuada de arginina en el organismo.
- En particular, el producto granulado de la presente invención puede consumirse por vía oral en forma de cápsulas (en las que el producto granulado está contenido dentro de un opérculo) o comprimidos o per se dentro de sobres.
- 30 Además, el producto granulado según la invención puede utilizarse como aditivo o como ingrediente para otros productos alimenticios, por ejemplo, dentro de barritas energéticas o barritas de proteínas, o en el yogur.
- El producto granulado según la invención es particularmente adecuado para el consumo por vía oral por los deportistas que requieren un aumento de la fuerza y/o de la masa muscular, pero puede utilizarse igualmente en cualquier otro caso en el que el consumo de arginina pueda ser ventajoso o necesario.

Ejemplo

- 35 En un mezclador tipo continuo, calentado a la temperatura de 70°C -75°C, se introducen sucesivamente:
- 393 g de aceite de soja hidrogenado,
 - 15 g de diestearato de propilenglicol,
 - 500 g de L-arginina en polvo,
 - 30 g de estearato de calcio,
 - 40 • 30 g de trehalosa,
 - 20 g de hidróxido de calcio,
 - 10 g de alginato de sodio,
 - 2 g de aromas y edulcorantes.
- 45 El aceite de soja hidrogenado utilizado está formado por glicéridos de ácidos grasos presentes en los porcentajes que se indican a continuación:
- C12: 0 - 0.5%,
 - C14: 0 - 1%,
 - C16: 9 - 16%,
 - C18: 79 - 90%.

5 La mezcla se mantiene en agitación durante aproximadamente 10 minutos para obtener una suspensión homogénea que se suministra a continuación a una cámara de enfriamiento que se mantiene a una temperatura de aproximadamente -10°C. En la cámara de enfriamiento, la mezcla se pulveriza con una boquilla adecuada para la granulometría deseada para obtener gránulos con un núcleo interno a base de arginina recubierto de una matriz lipídica.

El producto granulado que se extrae de la cámara de enfriamiento se somete finalmente a tamizado para delimitar adecuadamente las dimensiones del producto acabado.

REIVINDICACIONES

1. Un producto granulado a base de arginina o de sus sales, que comprende un núcleo interno en el que está sustancialmente concentrada la arginina o sus sales y un recubrimiento para cubrir y proteger el núcleo interno, en el que el recubrimiento está formado por una matriz lipídica que comprende una fracción en peso igual o superior al 60% de glicéridos de ácidos grasos saturados C16 y C18 y una fracción en peso de estearato de calcio comprendida entre el 1% y el 10%.
2. Producto según la reivindicación 1, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso superior al 70%, más preferentemente superior al 75%, de glicéridos de ácidos grasos saturados C16 y C18.
3. Producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de ácido graso C18 igual o superior al 80% con respecto al total de los ácidos grasos contenidos en la matriz lipídica.
4. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de estearato de calcio comprendida entre el 4% y el 8%.
5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de hidróxido de calcio comprendida entre el 1% y el 5%.
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de una sal mineral de alginato comprendida entre el 0,5% y el 3%.
7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de un monosacárido o de un disacárido comprendida entre el 1% y el 10%.
8. Producto según la reivindicación 7, en el que el monosacárido o disacárido es trehalosa.
9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la matriz lipídica comprende una fracción en peso de diestearato de propilenglicol comprendida entre el 0,1% y el 5%.
10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los glicéridos están en forma de triglicéridos, con una acidez libre inferior al 2%.
11. Uso de un producto a base de arginina o de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes como producto alimenticio destinado al consumo humano, para aumentar la fuerza y/o la masa muscular.