



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 326 502**

(51) Int. Cl.:

**A21D 13/00** (2006.01)      **A23L 1/00** (2006.01)  
**A23L 1/03** (2006.01)      **A21D 13/08** (2006.01)  
**A23L 1/164** (2006.01)      **A23L 1/22** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)      **A61K 9/16** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **99951433 .4**

(96) Fecha de presentación : **06.10.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1119345**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2001**

(54) Título: **Encapsulación de componentes líquidos sensibles en una matriz para obtener partículas discretas de larga conservación.**

(30) Prioridad: **09.10.1998 US 103700 P**  
**24.11.1998 US 109696 P**  
**20.01.1999 US 233443**

(73) Titular/es: **GENERAL MILLS, Inc.**  
**Number One General Mills Boulevard**  
**Minneapolis, Minnesota 55426, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.10.2009**

(72) Inventor/es: **Van Lengerich, Bernhard, H.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.10.2009**

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

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

Encapsulación de componentes líquidos sensibles en una matriz para obtener partículas discretas de larga conservación.

5

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso en continuo para producir partículas sólidas, discretas, de larga conservación, de liberación controlada, a partir de un componente encapsulante líquido que contiene un encapsulante sensible, tal como un componente nutricional, biológico o farmacéuticamente activo, sensible al calor o fácilmente oxidable.

### Antecedentes de la invención

15 Cuando se encapsula un componente en una matriz, en general el material de la matriz se calienta hasta una temperatura lo suficientemente alta como para proporcionar una masa plastificada que facilita el embeber o recubrir el componente. Cuando se enfriá, el material de matriz se endurece o se solidifica y protege el encapsulante de una reacción no deseada o prematura. Sin embargo, el calentamiento de la matriz para plastificarla o para formar una masa fundida puede afectar negativamente o descomponer el encapsulante, así como el material de matriz. Además, la mezcla o esfuerzo de cizalla utilizado para dispersar uniformemente el encapsulante por todo el material plastificado de la matriz puede afectar del mismo modo, de forma desfavorable, al material de matriz o encapsulante. Además, el uso de altas temperaturas para plastificar o fundir el material de matriz puede provocar la evaporación y pérdida de encapsulante. La adición de líquidos al material de matriz para reducir su viscosidad y facilitar la mezcla puede exigir un secado o evaporación excesiva del líquido plastificante para alcanzar una composición conformable que 20 pueda conformarse en partes discretas, sustancialmente uniformes. Además, la eliminación del líquido plastificante puede dilatar negativamente el producto, disminuir su densidad y provocar que el componente encapsulado sea más propenso al ataque o más fácilmente liberado. Estos problemas ligados a la eliminación del encapsulante líquido son aun más acusados cuando la forma comercial del encapsulante se disuelve o dispersa en un líquido. Aunque se puede eliminar el líquido antes de la encapsulación mediante secado, en general son necesarios métodos de alto coste, como 25 deshidratación por pulverización, deshidratación por refrigeración y secado al vacío, para evitar la descomposición del encapsulante debido a su secado a temperaturas elevadas. Además, los encapsulantes secos pueden estar cargados de polvo y pueden causar efectos sanitarios adversos cuando se manipulan en sus formas concentradas o cuando se inhalan.

30 La producción de productos expandidos se describe en las publicaciones de patente europea EP 0465364 A1 (publicada el 8 de enero de 1992) y EP 0462012 A2 (publicada el 18 de diciembre de 1991), en la patente de Estados Unidos 3.962.416 de Katzen y en la patente de Estados Unidos 3.786.123 de Katzen. Ambas publicaciones de patente europea describen la producción de un alimento contra la obesidad, así como un método para su fabricación mediante la extrusión de almidones con ácidos grasos en un producto expandido con densidades entre 0,1 y 0,3 g/cm<sup>3</sup>. La 35 patente de Estados Unidos 3.962.416 de Katzen describe un producto expandido que contiene al menos un nutriente y un almidón gelatinizado.

40 La patente de Estados Unidos 3.786.123 de Katzen describe un método para producir nutrientes encapsulados utilizando temperaturas de extrusión situadas entre 121-204°C (250°F y 400°F) y presiones de extrusión de entre 1,4-17,25 MPa (200 psi a 2.500 psi). Se puede emplear un agente encapsulante altamente proteínico que contiene hasta un 45 40% de almidón. El almidón se gelatiniza y es extrudido en un producto expandido.

Sin embargo, cuando se produce un producto de liberación controlada o retardada, una expansión excesiva o escape puede resultar en una característica de liberación demasiado rápida o puede exponer el encapsulante a reacciones 45 destructivas no deseadas. Por ejemplo, para una composición alimenticia destinada a suministrar componentes encapsulados farmacéutica o nutricionalmente activos o para un producto agrícola no comestible destinado a suministrar biocidas o herbicidas, es deseable que los productos tengan una forma sustancialmente esférica y una alta densidad. Estos productos presentan una proporción entre la zona superficial y el volumen sustancialmente baja y, por tanto, minimizan o impiden que se produzcan reacciones destructivas asociadas a la superficie al ser expuestos al aire o al 50 oxígeno y a la luz. Las formas esféricas y las altas densidades minimizan también la superficie que estaría accesible a la exposición del material incrustado que no está encapsulado. Además, para los productos alimenticios destinados a suministrar componentes farmacéutica o nutricionalmente activos, es deseable que éstos puedan ser consumidos y tomados sin necesidad de masticar, o sustancialmente sin masticación. El hecho de evitar la necesidad de masticación asegura además que los productos alcancen el tracto digestivo sin que se produzca una hidrólisis enzimática sustancial 55 en la boca. Además, ayuda a controlar o reducir la disolución del producto en los jugos gástricos y a controlar la liberación de los componentes incrustados o encapsulados en el estómago y/o en el intestino.

60 La publicación de patente internacional WO 92/00130 (publicada el 9 de enero de 1992) describe un proceso en continuo para obtener un producto biológicamente activo encapsulado en una matriz basada en almidones. Antes de la extrusión se mezcla un agente biológicamente activo y el almidón y se extrusionan como mezcla, calentándose el encapsulante o el agente biológicamente activo junto con el almidón. Alternativamente, el material del núcleo a encapsular se puede añadir y mezclar con una dispersión acuosa de almidón después de haber sometido el almidón y el agua a una temperatura lo suficientemente elevada como para gelatinizar el almidón. El proceso de extrusión descubierto

expone la mezcla a una acción mecánica de alto esfuerzo de cizalla a una temperatura por encima de la temperatura de gelatinización del almidón. Se describe temperaturas del tambor de extrusión de entre aproximadamente 58°C y 98°C. Aunque estas temperaturas de tambor pueden encontrarse por encima de la temperatura de gelatinización del almidón, la extrusora utilizada posee secciones de tambor que son de tres l/d de largo solamente. Las velocidades de tornillo utilizadas, de entre 400 rpm y 200 rpm, resultan en un tiempo de residencia muy corto de la mezcla dentro de la extrusora y apenas permite el calentamiento de la mezcla de almidón y agua. Como consecuencia, generalmente las temperaturas obtenidas son demasiado bajas para obtener una gelatinización sustancial de los almidones nativos. Además, las temperaturas del tambor particularmente utilizadas son demasiado bajas para una gelatinización sustancial de aquel almidón con un alto contenido en amilosa, que se gelatiniza generalmente a temperaturas sustancialmente por encima de 100°C, por ejemplo a 125°C. La utilización de temperaturas de tambor de extrusión no suficientemente altas para gelatinizar sustancial o completamente el almidón puede no formar una matriz suficientemente continua, plastificada y homogénea para una incrustación o encapsulación eficaz.

Además, la utilización de temperaturas de extrusión relativamente bajas, de mezclas a altas velocidades y de una composición de almidón de alta viscosidad generalmente requiere una alta alimentación de energía mecánica. Un alto esfuerzo de cizalla está relacionado directamente con una alta energía mecánica específica, que a su vez aumenta la desestructuración y dextrinización del almidón. La descomposición de las moléculas de almidón y, en particular, de la amilopectina, aumenta la solubilidad de la composición extruida de almidón en los sistemas acuosos, tal como se describe en P. Colonna y col., "Extrusion Cooking of Starch & Starchy Products", Extrusion Cooking, C. Mercier y col., pp. 247-319, AACC, St. Paul, Minn. (1989) y F. Meuser y col., "A Systems Analytical Approach to Extrusion", Food Extrusion Science & Technology, ed. J. Kokini, Dekker Publ., pp. 619-630 (1992). El incremento de la solubilidad del almidón extruido en los sistemas acuosos disminuye la estabilidad del producto frente a la humedad y posteriormente reduce o disminuye la protección y liberación controlada de las sustancias incrustadas o encapsuladas. Además, al someter el encapsulante a las mismas condiciones de alto esfuerzo de cizalla y alta temperatura a las cuales se somete el almidón se puede afectar negativamente al encapsulante, destruyéndolo o descomponiéndolo al menos parcialmente en sustancias sólidas o volátiles desconocidas.

El almidón pregelatinizado se utiliza en numerosas aplicaciones en la industria alimentaria como agente expansor y para la absorción acelerada y prolongada de agua en alimentos tales como sopas, salsas, postres instantáneos, alimentos para recién nacidos y como agentes espesantes. Sin embargo, se ha descubierto que el uso de almidón pregelatinizado o el uso de almidón como único material de matriz durante la cocción por extrusión en general resulta en una matriz que libera el encapsulante demasiado rápido. Se ha descubierto que la penetración del agua en una matriz de almidón puro provoca la liberación temprana del encapsulante en el ambiente. En general, el tiempo para liberar el 100% del encapsulante es demasiado corto para proporcionar una liberación programada o controlada que sea eficaz para suministrar el encapsulante en un lugar o tiempo deseados.

La publicación de patente internacional WO 95/26752 (publicada el 12 de octubre de 1995) describe la producción de un producto alimenticio para el suministro entérico de un ácido graso, un ácido graso que contiene una sustancia, un aminoácido, o un aminoácido que contiene un sustancia, mediante la formación de un complejo, al menos parcial, entre el ácido graso o el aminoácido en la hélice de almidón con amilosa para enmascarar el ácido. El producto puede contener uno o más aromas y colorantes, sustancias grasas solubles, antioxidantes o sustancias farmacológicamente eficaces. Los componentes primero se pueden mezclar en seco y posteriormente alimentar a una extrusora, en la cual se mezclan sustancialmente, y se calientan posteriormente por encima de la temperatura de gelatinización del almidón para obtener una masa elastificada que se extrusiona y se conforma en gránulos. Sin embargo, los componentes termosensibles se destruirían durante el paso de calentamiento.

La publicación de patente internacional WO 85/04074 de Flashinski y col., (publicada el 26 de septiembre de 1985) describe un cebo para insectos que contiene una materia que controla los insectos en una matriz de almidón gelatinizado. El cebo se fabrica mediante coextrusión del almidón con la materia de control de los insectos, en condiciones de temperatura y presión suficientes como para cocer y gelatinizar el almidón. Alternativamente, se puede mezclar un almidón pregelatinizado con el material de control de insectos y agua para formar un gel. En la formación del cebo para insectos por medio de la mezcla y extrusión de los componentes, se indica que es importante utilizar aditivos, incluidos insecticidas y repelentes, que resistan las temperaturas de extrusión del almidón sin degradación o vaporización. Las temperaturas de extrusión de la mezcla en el cebo para insectos, según el contenido en almidón y demás aditivos, oscilan entre aproximadamente 71 y 154°C (160 a aproximadamente 310°F) a presiones de aproximadamente 2,1 a 5,5 MPa (300 a 800 psi).

La patente de Estados Unidos 5.183.690 de Carr y col. describe un proceso en continuo para dotar de ciertas propiedades de liberación a un agente encapsulado biológicamente activo en una matriz de material que contiene almidón. El material con almidón, el agente activo y agua se combinan continuamente en una corriente de ingredientes en la cual el material que contiene almidón se encuentra a una concentración en sólidos de al menos un 40%. La corriente de ingredientes se extrusiona en continuo como un producto de extrusión y el producto de extrusión se recupera continuamente. Se predeterminan las condiciones de mezcla, extrusión y recuperación para conseguir las propiedades predeterminadas de liberación. La temperatura se eleva al menos hasta aproximadamente 65°C para llevar a cabo la gelatinización del almidón y asegurar una dispersión esencialmente molecular del almidón en el agua. Alternativamente, el material del núcleo que ha de ser encapsulado se añade y combina con la dispersión acuosa de almidón después de haber sometido el almidón y el agua a una temperatura elevada suficiente como para gelatinizar el almidón. En esta realización, la corriente de almidón acuoso que contiene el almidón gelatinizado puede reducirse

# ES 2 326 502 T3

a una temperatura tan baja como de aproximadamente 25°C antes de añadirse el material del núcleo que ha de ser encapsulado y someterlo a una acción mecánica de alto esfuerzo de cizalla. En estas condiciones de baja temperatura de la mezcla por adición, se indica que se conserva la actividad del material biológico sensible, tal como bacterias y virus, y que se minimiza la pérdida de materiales orgánicos volátiles. La velocidad de expansión de los productos

- 5 en agua y la velocidad de liberación de los agentes activos se controlan alterando la cantidad de agua presente en la mezcla de almidón-agente-agua durante el procesamiento. A medida que se reduce la cantidad de agua, aumenta tanto la velocidad de expansión como la velocidad de liberación. La velocidad de expansión de los productos en agua, así como la velocidad de liberación del agente activo, se controlan también haciendo pasar el producto de extrusión 10 que contiene el almidón-agente-agua por una boquilla de salida de diversas dimensiones. A medida que se reduce el tamaño de la boquilla de salida, tanto la velocidad como el alcance de la expansión aumentan, así como la velocidad de liberación del agente.

La solicitud de patente internacional codependiente PCT/US97/18984, presentada el 27 de abril de 1997 en nombre de Bernhard Van Lengerich, y publicada bajo el Nº de publicación internacional WO 98/18610 el 7 de mayo de 15 1998, describe una composición particulada de liberación controlada que contiene un componente hidrofóbico para controlar la liberación de un componente activo encapsulado y/o incrustado de una matriz plastificada. Se pueden utilizar también agentes de gran capacidad higroscópica para retrasar o controlar la liberación del encapsulante de la matriz. Se emplea una importante cantidad de plastificante para facilitar la plastificación del material de matriz a un 20 bajo esfuerzo de cizalla y luego se reduce antes de añadir el encapsulante para facilitar la conformación posterior y para reducir el secado después de la extrusión. La composición de liberación controlada o retardada se puede producir sin expansión sustancial del material de matriz, evitando así la obtención de un producto de baja densidad que liberaría de forma prematura o con demasiada rapidez el encapsulante o el componente incrustado.

La U.S. 5.079.012 describe la producción de una composición para galletas no fermentada, de larga conservación, 25 que se puede someter a fermentación para presentar una estructura parecida a migas de galleta después de cocerla en un horno de convección, radiofrecuencia o microondas.

La WO 90/15537 describe un método para preparar una galleta con un componente liposoma encapsulado disperso en su interior y fermentado hasta obtener una estructura parecida a las migas.

30 La US 5.314.692 describe una premezcla termoestable para su utilización en alimentos para animales que comprende un material portador en el cual se absorbe una solución enzimática que contiene enzimas que no son inherentemente termoestables.

35 La US 5.074.902 describe hongos patogénicos de maleza que se deben encapsular en una matriz de gluten de trigo mezclada con harina y agua para obtener una masa cohesiva. Se le puede dar forma a la masa, así como secarla, para formar productos que contengan los hongos retenidos por toda la matriz de gluten.

40 La EP 0705541 describe un método para la producción de pastas de hierbas, especialmente pastas finas que contienen altos niveles de hierbas sólidas.

La GB 191015312 describe alimentos cocidos que contienen bacterias ácido-lácticas que se preparan mediante la adición de azúcar de leche a harina, productos lácteos y grasas.

45 La DE 4041752 describe la producción de granulados enzimáticos con tamaños de grano de 0,1 a 2 mm, que contienen del 2 al 20% en peso de proteasas, lipasas, amilasas y/o celulasas, del 10 al 50% en peso de almidón expandible, del 5 al 50% en peso de agente granulante, del 3 al 12% en peso de agua y no más del 10% en peso de una sal soluble en agua, mediante la extrusión de una premezcla enzimática obtenida a partir de la mezcla de un licor de fermentación libre de componentes insolubles y concentrado con aditivos y mediante esferonización del producto 50 de extrusión en un aparato de redondeado.

La EP 0202409 describe un método para la microencapsulación de cultivos de microorganismos que implica la mezcla del cultivo con un agente de hinchamiento y agua para formar un granulado homogéneo húmedo.

55 La WO 98/54980 describe un proceso para la preparación de un granulado que contiene enzimas, proceso según el cual se mezcla un líquido acuoso que contiene enzimas con un soporte sólido basado en un carbohidrato comestible, se procesa mecánicamente en gránulos y posteriormente se seca.

La WO 99/48372 describe una composición comestible que tiene una textura masticable y que contiene al menos 60 un componente termosensible encapsulado.

La presente invención proporciona un proceso según la reivindicación 1 para producir componentes encapsulados, termosensibles, discretos, particulados, de larga conservación, a partir de soluciones o dispersiones del componente, sin que sea necesario presecar la solución o dispersión.

65 Los particulados se producen a bajas temperaturas para evitar la destrucción térmica de los componentes termosensibles y evitar una expansión sustancial. Se puede obtener en continuo una mezcla o masa que se puede someter a extrusión, conformar o cortar sin que sea necesario eliminar o hacer evaporar el plastificante líquido antes de la extru-

sión o conformación. Los procesos de la presente invención se pueden utilizar para la producción en continuo de un producto encapsulado según la reivindicación 15, tal como una composición comestible para suministrar componentes farmacéutica o nutricionalmente activos, por ejemplo enzimas o microorganismos vivos, un producto agrícola para la liberación controlada de biocidas, herbicidas, fertilizantes, estimulantes del crecimiento, pesticidas, o productos para otros usos tales como, por ejemplo, detergentes que liberan agentes químicos y/o biológicos.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso en continuo para producir partículas sólidas, discretas, de liberación controlada, que contienen un componente encapsulado y/o embebido a partir de un componente líquido encapsulado. Las partículas comprenden un material de matriz en el cual el componente activo está encapsulado o incrustado (embebido). El material de matriz es plastificable por el líquido del componente líquido encapsulado en condiciones de bajo esfuerzo de cizalla y bajas temperaturas, las cuales son lo suficientemente bajas como para evitar una descomposición, destrucción o evaporación sustancial del encapsulante. Se obtiene una mezcla o masa que se puede conformar, extrusionar, cortar, mediante la mezcla por adición de ingredientes que comprenden al menos un material de matriz plastificable, el componente líquido encapsulado y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante. La mezcla por adición se lleva a cabo en condiciones de bajo esfuerzo de cizalla y bajas temperaturas para plastificar el material plastificable, sin destruir sustancialmente el encapsulante, para obtener una mezcla plastificada, viscoelástica, conformable y sustancialmente homogénea. El componente líquido encapsulado comprende un encapsulante y un líquido que actúa como plastificante. El componente líquido encapsulado proporciona al menos una parte sustancial del plastificante líquido para formar la mezcla plastificada.

Se puede llevar a cabo la extrusión de la mezcla plastificada sin una expansión sustancial del producto, proporcionando así un producto de alta densidad. El proceso de la presente invención se puede utilizar para encapsular componentes termosensibles o componentes fácilmente oxidables, por ejemplo componentes farmacéutica o biológica o nutricionalmente activos, sin destruir sustancialmente su actividad. Ejemplos de los mismos pueden ser enzimas, microorganismos o vitaminas. Los productos de la presente invención son comestibles para su consumo directo o para la incorporación en o para su adición a productos alimenticios para humanos o para la alimentación animal. En otras realizaciones de la invención, productos tales como productos químicos o agrícolas, por ejemplo pesticidas, herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas, u otros productos como detergentes o aromatizantes, fragancias, y similares pueden ser incrustados o encapsulados favorablemente para controlar o retrasar su liberación en su entorno.

El componente para ralentizar la velocidad de liberación del encapsulante es un agente hidrofóbico tal como polietileno, poliuretano, polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, grasas, aceites, ceras, ácidos grasos o emulsionantes que aumentan la hidrofobicidad de la matriz. El aumento de la hidrofobicidad ayuda a impedir o retrasar la penetración del agua o de los jugos gástricos en la matriz. En las realizaciones de la presente invención se puede utilizar al menos un ingrediente o componente adicional para controlar las propiedades de liberación y la dureza del producto final. El componente adicional puede dirigir, controlar o afectar al flujo, la difusión o la distribución del agua o de composiciones basadas en agua en y dentro de las partículas del producto final. Otros ingredientes que se pueden utilizar para controlar la velocidad de liberación son aquellos que tienen una gran capacidad higroscópica, lo que retrasa o impide la disolución rápida de la matriz, retrasando así la liberación del encapsulante de la matriz. Ejemplos de componentes de alta capacidad higroscópica que se pueden utilizar son proteínas como gluten de trigo, gelatina y caseína, gomas o hidrocoloides y similares.

En las realizaciones de la invención, se pueden añadir componentes a la matriz para aumentar la velocidad de liberación del encapsulante. Estos componentes que incrementan la velocidad de liberación pueden disolverse más fácilmente en agua que otros materiales de matriz. A su disolución, la permeabilidad de las partículas aumenta, incrementando así el acceso al encapsulante por el disolvente penetrante de base acuosa.

De acuerdo con el método de la presente invención, al menos un material plastificable formador de la matriz, tal como trigo duro o sémola, gluten de trigo vital, almidón pregelatinizado, harina, harina de galletas o crackers o productos del tipo harina de galleta o cracker, pentosanos o hidrocoloides, el cual es al menos sustancialmente plastificable por el líquido del componente encapsulante líquido a una temperatura inferior a 50°C, se mezcla por adición con el componente líquido encapsulado para obtener una mezcla conformable. Se puede añadir una cantidad adicional de plastificante, tal como agua, para reducir o ajustar la viscosidad de la mezcla sin que haga falta eliminar posteriormente el plastificante antes de la extrusión o conformación. El componente líquido encapsulado se mezcla por adición con el material plastificable de la matriz en condiciones de mezcla de baja temperatura, bajo esfuerzo de cizalla para distribuir, recubrir, incrustar o encapsular el ingrediente activo añadido en el material plastificado de la matriz. Se lleva la mezcla hacia la boquilla de la extrusora mientras se ajusta opcionalmente la temperatura del producto para una suficiente conformabilidad.

Se extruye la mezcla por las boquillas de extrusión y se corta o de otro modo se conforma en trozos o gránulos sin o sustancialmente sin ninguna expansión del producto de extrusión. El producto de extrusión o trozos entonces se pueden secar y tratar superficialmente con una sustancia filmógena para recubrir los gránulos o trozos extruidos. La sustancia filmógena también puede contener componentes adicionales que retrasen o impidan el acceso de la luz, oxígeno y/o agua a la matriz. En las realizaciones de la invención, uno o más ingredientes sólidos, farmacéutica, nutricional, biológica o químicamente activos pueden mezclarse por adición con el material plastificable de la matriz y el componente líquido encapsulado. El encapsulante sólido, adicional, opcional se puede prerrecubrir con un material

# ES 2 326 502 T3

de recubrimiento tal como shellac, zeína, quitosano, quitina, un emulsionante o similar, para controlar además las propiedades de liberación del encapsulante del material de matriz.

Los productos de la presente invención pueden encontrarse en forma de partículas, gránulos o tabletas discretas.

5 Pueden ser de forma esférica, curvilínea o lenticular, en forma de discos planos, ovalados o similares. El diámetro de las partículas puede oscilar entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 7 mm y la proporción l/d puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10. La densidad específica de los gránulos o las partículas puede ser de aproximadamente 800 g/litro a aproximadamente 1.500 g/litro.

10 La cantidad total de plastificante, tal como agua, mezclado por adición con el material plastificable de la matriz, tal como sémola o harina procedente de galletas molidas o crackers molidos, para formar una masa plastificada, puede oscilar entre aproximadamente el 20% en peso y aproximadamente el 50% en peso, preferentemente entre aproximadamente el 25% en peso y aproximadamente el 45% en peso, con respecto al peso del material de matriz, tal como sémola o harina procedente de galletas o crackers molidos. El contenido en plastificante líquido del componente 15 encapsulante líquido puede ser de al menos aproximadamente el 35% en peso, en general al menos aproximadamente del 50% en peso, con respecto al peso del componente encapsulante líquido. La cantidad de ingrediente utilizado para controlar la velocidad de liberación del componente activo puede alcanzar hasta aproximadamente el 70% en peso, preferentemente del 5% en peso aproximadamente al 50% en peso aproximadamente, especialmente del 10% en peso aproximadamente al 35% en peso aproximadamente, con respecto al peso del material plastificable de la matriz, tal como sémola. La cantidad de componente activo o encapsulante que se puede encapsular o incrustar en la matriz 20 puede ser aproximadamente del 1% en peso a aproximadamente el 85% en peso, preferentemente del 3% en peso aproximadamente al 50% en peso aproximadamente, especialmente del 5% en peso aproximadamente al 30% en peso aproximadamente, con respecto al peso del ingrediente plastificable de la matriz, tal como sémola.

## 25 Descripción detallada de la invención

Un componente líquido encapsulado que contiene un encapsulante activo, sensible, disuelto o disperso en un plastificante líquido, se mezcla por adición con un material de matriz plastificable que es plastificable por el plastificante líquido para encapsular el encapsulante activo a bajas temperaturas y en condiciones de bajo esfuerzo de cizalla. Se 30 puede añadir opcionalmente aceite al material de matriz antes de añadir el componente encapsulado líquido. En una realización de la invención, uno o más materiales de matriz plastificables e ingredientes secos opcionales se pueden mezclar en seco primero y posteriormente mezclarse con aceite. Después de la mezcla con el aceite, el componente líquido encapsulado se puede mezclar por adición con la precombinación de matriz/aceite para obtener una mezcla. Antes de que la mezcla forme una masa, se puede trasladar a una sección de compresión de un tornillo de extrusión y 35 extruirse en partículas discretas. El componente activo se puede encapsular y/o incrustar en el componente o material de matriz plastificable en un proceso discontinuo, semicontinuo o continuo para producir partículas discretas sólidas. El contenido líquido del componente líquido encapsulado proporciona sustancialmente todo o la totalidad del plastificante líquido necesario para plastificar el componente de matriz para obtener una mezcla o masa con capacidad de 40 conformación, extrusión, corte. No es necesario eliminar el plastificante líquido antes de la extrusión para ajustar la viscosidad de la mezcla en vistas a su conformabilidad.

La liberación de un componente activo de la matriz se retarda o controla deliberadamente con el tiempo de forma que el componente activo sea suministrado cuando y donde sea necesario para llevar a cabo la función que se pretende. La liberación de un componente activo de la matriz es ralentizada por el ingrediente o aditivo que afecta a 45 la hidrofobicidad de la matriz o partícula. Unos componentes adicionales pueden afectar a la capacidad higroscópica de la matriz o partícula, la solubilidad o porosidad del material de matriz o partícula, o la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del material de matriz o partícula. El recubrimiento en un procesamiento previo de un encapsulante antes de mezclarlo en el material de matriz, las condiciones de procesamiento por extrusión, la forma final de las partículas discretas y el recubrimiento opcional de las partículas discretas se pueden utilizar también para controlar la liberación 50 del componente activo del material de matriz. El proceso de la presente invención distribuye, incrusta o encapsula ventajosamente, y al menos sustancialmente de forma uniforme, un componente activo en el material de matriz. El proceso de encapsulación mejora la estabilidad del componente activo contra el calor húmedo durante otro procesamiento del componente activo encapsulado, tal como durante la granulación o extrusión. Los componentes activos pueden estar dispersos en el material de matriz a un nivel microscópico o molecular. Los componentes activos que están dispersos 55 a un nivel molecular pueden proporcionar una más alta biodisponibilidad cuando se liberan en comparación con sus formas cristalinas. Los componentes activos del producto final pueden estar encapsulados o incrustados en una forma sólida de larga conservación o en una forma líquida. Los encapsulantes y productos encapsulados de la presente invención son comestibles como componentes farmacéutica o biológica o nutricionalmente activos, o aromatizantes o fragancias o pueden ser composiciones no comestibles tal como detergentes, herbicidas, fungicidas, pesticidas, insecticidas o rodenticidas y similares. Se pueden utilizar para el consumo humano o animal. Los encapsulantes y productos 60 encapsulados pueden ser suspensiones de microorganismos en agua y suspensiones o dispersiones o emulsiones o soluciones de vitaminas, enzimas, minerales o de elementos traza en agua u otros líquidos. La liberación del encapsulante del material de matriz se puede controlar también mediante el uso de una película o recubrimiento sobre las partículas discretas, sólidas de la matriz encapsulada.

65 El material de matriz plastificable que es plastificable a bajas temperaturas por el líquido del componente encapsulante líquido puede ser un biopolímero plastificable, tal como un carbohidrato, por ejemplo almidón o ciclodextrina, o un polímero, por ejemplo polivinilpirrolidona u otros polímeros no hidrofóbicos, tales como copolímeros de N-vi-

# ES 2 326 502 T3

- nilpirrolidona (NVP) y acetato de vinilo, alcohol polivinílico, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y polietilenglicol, pentosanos, hidrocoloides, tales como carragenanos, alginatos, o goma arábiga, gluten de trigo, tal como gluten de trigo vital o gluten aislado, y mezclas de los mismos. Ejemplos de almidones que se pueden utilizar en la presente invención son almidones nativos o modificados o almidones pregelatinizados procedentes de maíz, trigo, arroz, patata,
- 5 tapioca o almidón con alto contenido en amilosa. Las fuentes del almidón que se puede utilizar incluyen también harinas procedentes de cereales, tales como maíz, trigo, trigo duro, arroz, cebada, avena o centeno y mezclas de los mismos. Los materiales de matriz plastificables preferentes para los productos comestibles de la presente invención son harinas de alto contenido en gluten, gluten procedente del trigo, trigo duro o sémola, almidón pregelatinizado, pentosanos, hidrocoloides y mezclas de los mismos. Para una distribución o dispersabilidad más cómoda en líquidos tales como agua y aceite, se pueden emplear, como material de matriz, galletas o crackers finamente molidos o en polvo, o productos de tipo galleta o cracker molidos. Los productos de galletas o crackers molidos se pueden obtener por trituración o molienda de galletas o crackers para obtener una distribución de tamaño de partícula similar a la de una harina.
- 10
- 15 Los productos o ingredientes de trigo duro que se pueden utilizar en la presente invención incluyen sémola de trigo duro, trigo duro granular, harina de trigo duro y mezclas de los mismos. La sémola de trigo duro es preferente. La sémola de trigo duro es middling purificado o aislado de trigo duro preparado por trituración y cribado del trigo duro limpio hasta una finura tal que, cuando se somete a ensayo según el método prescrito en 21 CFR § 137,300 (b) (2), atraviesa por completo un cedazo de 841 µm (Nº 20 en U.S.), pero no más del 3 por ciento atraviesa un cedazo de 149 µm (Nº 100 en U.S.). La sémola está libre de salvado o de salvado y germen hasta tal punto que el porcentaje de cenizas, calculado en base a una base exenta de humedad, no es superior al 0,92 por ciento. El producto de trigo duro granular es una sémola a la que se ha añadido harina de forma que un 7% aproximadamente atraviesa el cedazo de 149 µm (Nº 100 en U.S.). No menos del 98 por ciento de harina de trigo duro atraviesa el cedazo de 210 µm (Nº 70 en U.S.).
- 20
- 25 Los componentes de matriz adicionales que se pueden utilizar incluyen componentes sólidos que no son sustancialmente plastificables a temperaturas inferiores a la temperatura de descomposición del encapsulante termosensible. Ejemplos de estos componentes de matriz opcionales sustancialmente no plastificables son, entre otros, almidón sustancialmente no gelatinizado, carbohidratos con un peso molecular inferior al de los almidones, fibras u otros materiales inertes, tales como celulosa o hemicelulosa. Los componentes de matriz de peso molecular más bajo tienden a disolverse más rápidamente que el almidón y aumentan la penetrabilidad o porosidad de la matriz. En consecuencia, el acceso por el medio de disolución, como agua o ácido, al encapsulante se incrementa, permitiendo así una liberación más rápida del encapsulante del material de matriz. Ejemplos de otros carbohidratos distintos del almidón que se pueden emplear son azúcares, tales como mono- y di-sacáridos, así como productos de hidrolizados de almidón, como dextrinas o jarabes con dextrosa con un grado equivalente en dextrosa (valor DE) que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 99 o entre aproximadamente 5 y 98, y mezclas de los mismos.
- 30
- 35
- 40 El material de matriz se utiliza en una cantidad encapsulante efectiva. En las realizaciones de la presente invención, el contenido en material de matriz, por ejemplo el contenido en sémola o en harina de galletas o crackers, de las partículas es de al menos aproximadamente el 30% en peso, por ejemplo de aproximadamente el 60% en peso a aproximadamente el 95% en peso, con respecto al peso del producto final.
- 45
- 50 El plastificante líquido contenido en el interior del componente encapsulado líquido en general es agua, pero puede ser una composición con base acuosa, tal como una solución de azúcar, alcohol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, polipropilenglicol, silicona, hexanol, pentanol, dimetilsulfóxido (DMSO), hexano, un aceite y mezclas de los mismos. El componente encapsulado líquido proporciona al menos una parte sustancial o incluso la cantidad total del plastificante líquido para formar una mezcla o masa cohesiva sustancialmente homogénea, plastificada, viscoelástica, conformable. Cuando la cantidad de plastificante líquido, tal como agua, suministrada por el componente líquido encapsulado no es suficiente para obtener una mezcla o masa conformable a una temperatura lo suficientemente baja y en condiciones de esfuerzo de cizalla lo suficientemente bajo para evitar básicamente la destrucción mecánica o térmica del material de matriz plastificante o encapsulante, entonces se puede mezclar por adición una cantidad adicional de plastificante líquido con los demás ingredientes. El plastificante líquido adicional puede ser igual o diferente del plastificante líquido proporcionado por el componente encapsulante líquido. Las cantidades habituales totales de plastificante, como agua, pueden oscilar entre aproximadamente el 20% en peso y aproximadamente el 70% en peso, preferentemente entre aproximadamente el 25% en peso y aproximadamente el 45% en peso, con respecto al peso del material de matriz plastificable, por ejemplo sémola.
- 55
- 60 El contenido en plastificante líquido del componente líquido encapsulado puede ser de al menos aproximadamente el 35% en peso, en general de al menos el 50% en peso aproximadamente, por ejemplo aproximadamente del 65% en peso a aproximadamente el 90% en peso, con respecto al peso del componente encapsulante líquido.

En las realizaciones de la invención, la mezcla o masa conformable puede tener un contenido total en plastificantes, tal como agua, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 50% en peso. El contenido total en plastificante puede incluir agua suministrada por el componente líquido encapsulado y plastificante adicional, por ejemplo glicerol, sorbitol o una combinación de los mismos o por cualquier otro líquido que permita la formación de una masa. Contenidos sustancialmente más altos en plastificantes o de humedad, por ejemplo muy por encima del 50%, pueden resultar en una masa fina, de baja viscosidad, que no sería conformable o los esfuerzos para secarla serían innecesariamente altos. Contenidos en humedad sustancialmente más bajos, tal como muy por debajo del 5%, pueden

# ES 2 326 502 T3

resultar en un producto seco, el cual sería demasiado frágil después de la conformación y se rompería en pedazos. Igualmente, generaría calor por fricción durante la conformación o extrusión, lo que sería perjudicial para el encapsulante termosensible. El agua se puede mezclar con ácidos orgánicos para ajustar el pH y obtener un sabor agradable para el producto final.

5 Por ejemplo, una dispersión acuosa de *Lactobacillus acidophilus* puede tener un contenido en humedad del 70% en peso aproximadamente y un contenido en encapsulante (*Lactobacillus acidophilus*) del 30% en peso aproximadamente. El contenido en humedad del 70% que proviene de la dispersión del *acidophilus* se utiliza como plastificante. La proporción de harina de trigo con respecto a la humedad procedente del líquido encapsulante acuoso puede ser 10 aproximadamente de 3:1 para permitir la formación de una masa homogénea. Se puede añadir un aceite vegetal para retardar la penetración del agua en la matriz y retrasar la liberación del microorganismo.

El agente hidrofóbico para ralentizar la velocidad de liberación del encapsulante se selecciona de entre grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, emulsionantes, tales como mono- o di-glicéridos, polímeros sintéticos como poliolefinas, por ejemplo polietileno o polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y derivados de los mismos, parafina, y almidones modificados procedentes de plantas que poseen propiedades hidrofóbicas que se obtienen por modificación física o química y mezclas de componentes hidrofóbicos. Se pueden emplear lípidos vegetales o lípidos sintéticos con puntos de fusión que alcanzan aproximadamente 65°C, por ejemplo, como agentes hidrofóbicos. Los componentes hidrofóbicos aumentan la hidrofobicidad de la matriz y ayudan a prevenir o retardar la penetración del agua o de los jugos gástricos en la matriz, repeliendo el agua o los ácidos acuosos, retardando así la liberación del encapsulante en el medio circundante.

25 Los componentes adicionales que se pueden utilizar para retardar o impedir una liberación rápida del encapsulante de la matriz son componentes o agentes que tienen una alta capacidad higroscópica. Los agentes pueden tener una capacidad higroscópica o capacidad para retener el agua que es superior a la capacidad higroscópica del material de matriz, por ejemplo almidón. El componente de alta capacidad higroscópica puede unirse al agua que penetra en las 30 partículas o impedir que el agua disuelva la matriz, impidiendo o retardando así la liberación del encapsulante de la matriz. Ejemplos de agentes de alta capacidad higroscópica que se pueden utilizar en la presente invención son proteínas de procedencia animal, tal como gelatina, caseína, y proteínas procedentes del trigo, la soja, el maíz u otros cereales, e hidrocoloides, tales como carragenanos, alginatos, goma xantano, goma arábiga, harina de guar o goma 35 guar, agar, tragacanto, karaya, goma de algarroba, pectina, fibra soluble, fibra insoluble y similares. Las proteínas típicas procedentes de cereales que se pueden utilizar son gluten, gluten de trigo vital, zeína y concentrado de proteína de soja. Las proteínas de procedencia vegetal se pueden utilizar también para aumentar la adición tolerable de lípidos dentro de la composición de matriz e incrementar así indirectamente la hidrofobicidad de la matriz. Los componentes de alta capacidad higroscópica se pueden utilizar solos o se pueden emplear mezclas de los mismos.

40 Los componentes adicionales compatibles con el proceso para facilitar el procesamiento o para mejorar el sabor, la textura o el comportamiento de hidratación de los gránulos finales que se pueden emplear incluyen aromas, NaCl, leche desnatada en polvo, proteína de suero, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, agentes fermentadores, lípidos, tales como aceites o grasas, licor de chocolate, chocolate, cacao en polvo, recubrimientos compuestos, zumo concentrado de fruta, o particulados, tales como nueces o almendras molidas. Se puede ajustar el pH del agua para obtener un producto con buen sabor. Se ha descubierto que la adición de aceite vegetal durante la mezcla sirve para obtener una fase lisa continua de la masa y que facilita la formación de la masa y su corte en partículas discretas sin adherencia.

45 50 Los componentes o ingredientes adicionales, tales como aquellos utilizados para controlar la velocidad de liberación del encapsulante, pueden emplearse en cantidades que alcanzan aproximadamente el 70% en peso, preferentemente del 5% en peso aproximadamente al 50% en peso aproximadamente, en especial del 10% en peso aproximadamente al 35% en peso aproximadamente, con respecto al peso del material de matriz, tal como sémola.

55 Ademáis del encapsulante proporcionado por el componente líquido encapsulado, se pueden incluir en los productos encapsulados de la presente invención encapsulantes adicionales en su forma sólida. Los componentes activos que se pueden encapsular o incrustar en las matrices de acuerdo con la presente invención incluyen composiciones o compuestos farmacéuticos, composiciones o compuestos nutracéuticos, componentes nutricionales o componentes biológicamente activos, aromatizantes, fragancias, detergentes o composiciones tensioactivas. Los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, antibióticos, analgésicos, vacunas, agentes antiinflamatorios, antidepresivos, agentes antivirales, agentes antitumorales, inhibidores enzimáticos, formulaciones que contienen zidovudina, polipeptídos macromoleculares, compuestos aromáticos nitrógeno y sus metabolitos útiles como agentes antivirales y antitumorales, inhibidores de la proteasa del VIH, virus, así como esteroides, mezclas de los mismos y similares.

60 65 Los componentes nutracéuticos pueden incluir componentes que estimulan la salud o previenen la enfermedad o intensifican el bienestar, tales como antioxidantes, productos fitoquímicos, hormonas, vitaminas como las Vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, K, pantotenato, ácido fólico, provitaminas, minerales tales como calcio, selenio, sales de magnesio, hierro disponible y sales de hierro, microorganismos tales como bacterias, por ejemplo lactobacilos vivos, hongos y levaduras, prebióticos, probióticos, elementos traza, ácidos grasos esenciales y/o altamente insaturados, tales como ácidos grasos omega-3, y triglicéridos de cadena media, suplementos nutricionales, enzimas como amilasas, proteasas, lipasas, pectinas, celulasas, hemicelulasas, pentosanas y fitasas, pigmentos, oligopeptidos, dipéptidos, y aminoácidos, así como mezclas de los mismos.

# ES 2 326 502 T3

Los componentes biológicamente activos que se pueden encapsular incluyen composiciones agrícolamente útiles para prevenir la infestación, tales como herbicidas, pesticidas, insecticidas, rodenticidas, fungicidas, mezclas de los mismos y similares, o para favorecer el crecimiento, tales como hormonas, fertilizantes u otros agentes estimulantes del crecimiento.

- 5 Ejemplos de componentes activos que se pueden encapsular o incrustar de acuerdo con la presente invención son: acepromacina, acetaminofeno, acetohexamida, ácido acetohidroxámico, acetilcolina, acetilcisteína, aciclovir, albendazol, dipropionato de alclometasona, alopurinol, alprazolam, alprostadil, amcinoide, amantadina, amdinocilina, amicacina, amilorida, ácido aminocaproico, aminofilina, aminosalicilato, ácido aminosalicílico, clorhidrato de aminotriptilina, cloruro de amonio, amobarbital, amodiaquina-clorhidrato, amoxapina, amoxicilina, sulfato de anfetamina, anfotericina, ampicilina, amprolio, acetazolamida, acetildigoxina, ácido acetilsalicílico, anileridina, antralina, antipirina, antivenina, apomorfina, apraclonidina, ácido ascórbico, aspirina, acromicina, atropina, amoxicilina, anipamil, azaperona, azatadina-maleato, azatioprina, azitromicina, aztreonam, bacampicilina, bacitracina, baclofen, sales de bario, dipropionato de beclometasona, extracto de belladona, bendroflumetiazida, clorhidrato de benoxinato, cloruro de bencetonio, benzocaína, benzonatato, benzotiazida, mesilato de benzotropina, betaina, betametasona, betaxolol, cloruro de betanecol, biotina, biperiden, bisacodilo, bismuto, antitoxina contra el botulismo, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de bromodifenidamina, bumetanida, bupivacaína, busulfano, butabarbital-sodio, butalbital, combinaciones de butalbital, cafeína y aspirina y codeína, beta-caroteno, calcifediol, carbonato de calcio, citrato de calcio, sales de calcio, candicidina, captopril, carbacol, carbamazepina, indanilcarbenicilina sódica, carbidopa, maleato de carbinoxamina, carboprost-trometamina, carboximetcelulosa, carisoprodol, casantranol, cascara, aceite de ricino, cefaclor, cefadroxil, nafato de cefamandol, cefazolina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefprozil, ceftazidima, acefuroxima-axetil, cefalexina, cefradina, clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, cloroquina-fosfato, clormadinona-acetato, clorotiazida, clorfeniramina-maleato, cloroxilenol, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, clortetraciclina-bisulfato, clortetraciclina-clorhidrato, clortalidona, clorzoxazona, colecalciferol, vacuna contra el cólera, cloruro crómico, quimiotripsina, cimetidina, cinoxacina, cinoxato, ciprofloxacina, cisplatino, claritromicina, clavulanato de potasio, clemastina-fumarato, bromuro de clidinio, clindamicina-clorhidrato, palmitato y fosfato, clioquinol, clofazmina, clofibrato, citrato de clímifeno, clonazepam, cinarizina, clonidina-clorhidrato, clorsulón, clotrimazol, sodio de cloxacilina, cianocobalamina, cocaína, coccidioidina, aceite de hígado de bacalao, codeína, colchicina, colestipol, corticotropina, cortisona acetato, ciclacilina, clorhidrato de ciclicina, clorhidrato de ciclobenzaprina, ciclofosfamida, cicloserina, ciclosporina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de cisteína, danazol, dapsona, ácido dehidrocólico, demeclociclina, desipramina, desoximatasona, desoxicorticosterona-acetato, dexametasona, dexclorfeniramina-maleato, dextapanol, dextroanfetamina, dextrometorfano, diazepam, diazóxido, dibucaína, diclorfenamida, dicloxacilina de sodio, dicielamina, dienestrol, clorhidrato de dietilpropiona, dietilstibestrol, diflunisal, digitalina, dicumarol, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidrostreptomicina, dihidrotaquistosterol, aminoacetato de dihidroxialuminio, 30 carbonato sódico de dihidroxialuminio, clorhidrato de diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol, clorhidrato de difenhidrina, clorhidrato de difenoxilato, antitoxina de la difteria, dipiridamol, fosfato de disopiramida, disulfiram, clorhidrato de dobutamina, docusato calcio, docusato sodio, clorhidrato de dopamina, clorhidrato de doxepina, doxiciclina, doxiciclina hclato, doxilamina succinato, dronabinol, droperidol, drotaverina, digrogesterona, difilina, guaifenesina, maleato de enalapril, enalaprilato, efedrina, epinefrina, equilina, ergocalciferol, mesilatos ergoloides, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, tetranitrato de eritritilo, eritromicina, estradiol, estriol, estrógeno, estrona, estropipato, ácido etacrínico, clorhidrato de etambutol, etclorvinol, estradiol de etinilo, etionamida, clorhidrato de etopropazina, etotoína, diacetato de etinodiol, etidronato de disodio, etopósido, eugenol, famotidina, fenoprofeno, fumatato feroso, gluconato feroso, sulfato feroso, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluoresceína sódica, fluorometolona, fluorouracil, fluoximesterona, flufenazina, flurandrenolida, flurazepam, 45 flurbiprofeno, ácido fólico, furazolidona, flunitrazepam, furosemida, gemfibrozil, gentamicina, violeta de genciana, glutarato, glutetimida, glicopirrolato, gonadotropina coriónica, gramicidina, griseofulvina, guaifenesina, guanabenz, sulfato de guanadrel, halazona, haloperidol, halopropina, halotano, heparina de calcio, vacuna contra el virus de la hepatitis, hetacilina potásica, hexilresorcinol, fosfato de histamina, histidina, homatropina, histoplasmina, clorhidrato de hidralazina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hexobarbital, hidroflumetiazida, clorhidrato de hidromorfona, hidroquinona, hidroxocabalamina, hidroxianfetamina, sulfato de hidroxicloroquina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiurea, clorhidrato de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, hiosciamina, sulfato de hiosciamina, ibuprofeno, ifosfamida, imipramida, clorhidrato de imipramida, indapamida, indometacina, insulina, inulina, iocetamida, iodoquinol, iohexol, iopamidol, ipecac, ipodato de calcio, ipodato de sodio, isocarboxácido, clorhidrato de isoetarina, isoflurano, isoniácidoo, yodoisopropamida, clorhidrato de isoproterenol, dinitrato de isosorbida, isotretnoina, clorhidrato de isoxsuprina, sulfato de canamicina, cetoprofeno, cetoconazol, clorhidrato de labetalol, lanolina, leucina, leucovorina cálcica, clorhidrato de levamisol, levocarnitina, levodopa, levonorgestrel, tartrato de levorfanol, levotiroxina sódica, lidocaína, clorhidrato de lincomicina, lindano, liotironina sódica, liotrix, lisinopril, carbonato de litio, clorhidrato de loperamida, loracarbef, lonetil, lorazepam, lovastatina, loxapina, lisina, acetato de mafenia, magaldrat, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, óxido de magnesio, otras sales de magnesio, malathion, sales de manganeso, manganeso, clorhidrato de maprotilina, mazindol, vacuna contra el virus del sarampión, mebendazol, mebrofenina, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de meclizina, meclofenamato sódico, acetato de medroxiprogesterona, ácido mefenámico, acetato de megestrol, meglumina, melfalano, difosfato de menadiol sódico, menadiona, menotropina, meperidina, mefenitoína, mefobarbital, meprednisona, meprobamato, mercaptopurina, mesoridazina-bisilato, mestranol, sulfato de metaprotereno, bitartrato de metaraminol, 55 clorhidrato de metaciclina, clorhidrato de metadona, clorhidrato de metanfetamina, metazolamida, metdilazina, metenamina, meticilina sódica, metimazol, metionina, metocarbamol, metotrexato, metoxsaleno, metoxiflurano, metsuximida, meticlotiazida, cloruro de metilbencetonio, metildopa, maleato de metilergonovina, clorhidrato de metilfenidato, metilprednisolona, metiltestosterona, maleato de metilsergida, metoclopramida, metolazona, tartrato de meoprolol,

metronidazol, metirapona, metirosina, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de mexiletina, miconazol, clorhidrato de minociclina, minoxidil, mitomicina, mitotano, clorhidrato de molindona, monobenzona, sulfato de morfina, mupirocina, medazepam, mefrusida, metandrostenolona, metilsulfadiazina, nadolol, nafcilina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, nalorfina, naloxona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, naproxeno, natamicina, neomicina, sulfato de neomicina, bromuro de neostimina, niacina, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, nifedipina, nitrazepam, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitromersol, nizatidina, nonoxinol 9, noretindrona, acetato de noretindrona, norfloxacina, norgestrel, clorhidrato de nortriptilina, noscapina, novobiocina sódica, nistatina, opio, oxacilina sódica, oxamiquina, oxandrolona, oxazepam, clorhidrato de oxprenolol, oxtifilina, oxibenzona, cloruro de oxibutinina, clorhidrato de oxicodona, oxicodona, clorhidrato de oximetazolina, oximetolona, clorhidrato de oximorfona, oxifenbutazona, oxite-traciclina, padimato, panreatina, pancrelipasa, papaína, pantenol, clorhidrato de papaverina, paraclorofenol, acetato de parametasona, paregórico, sulfato de paromomicina, penicilamina, penicilina, derivados de penicilina, tetranitrato de pentaeritritol, sales de pentazocina, pentobarbital sódico, perfenazina, pertusis, fenacetina, clorhidrato de fenazopiridina, tartrato de fendimetrazina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de fenmetrazina, fenobarbital, fenoftaleína, clorhidrato de fenoxibenzamina, clorhidrato de fentermina, fenilalanina, fenilbutazona, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fisostigmina, fitonadiona, pilocarpina, pimozida, pindolol, piperazina, piroxicam, plicamicina, vacuna de poliovirus inactivado, policarbófilo, sulfato de polimixina B, politiazida, cloruro de potasio, citrato de potasio, gluconato de potasio, yoduro de potasio, tartrato de sodio y potasio, povidona yodada, cloruro de pralidoxima, clorhidrato de pramoxina, pramezam, prazepam, praziquantel, clorhidrato de prazosina, prednisolona, priloacina, primaquina, primidona, probenecid, probucol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de procaína, clorhidrato de procarbicina, proclorperazina, maleato de proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, progesterona, prolina, promazina, clorhidrato de promazina, promazina, prometazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de propafenona, propanteline, clorhidrato de proparacaína, clorhidrato de propoxicaína, clorhidrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, clorhidrato de propanolol, propiliodonina, propiltiouracil, clorhidrato de protriptilina, clorhidrato de pseudoefedrina, pómmez, pamoato de pirantel, pirazinamida, extracto de piretro, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, maleato de pirilamina, pirimetamina, piroxilina, pamoato de pirinio, fenacetina, fenitoína, prednisona, gluconato de uinidina, sulfato de quinidina, vacuna contra la rabia, racepinefrina, ranitidina, rauwolfia serpentina, resorcinol, ribavirina, riboflavina, rifampina, ritodrina, vacuna contra el virus de la rubéola, sacarina, sacarina sódica, salicitamida, ácido salicílico, salsalato, escopolamina, secobarbital sódico, ácido selénico, sulfato de selenio, senserina, simeticona, ascorbato de sodio, bicarbonato de sodio, fluoruro de sodio, gluconato de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, nitrito de sodio, nitroprusside de sodio, salicilato de sodio, espironolactona, estanazolol, estreptomicina, sucralfato, sulfacetamida, sulfadiazina, reserpina, sulfadioxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol, sulfametoxyzol, sulfametoxidiazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfaperina, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulfpirazona, sulindac, suprofeno, estilaínas, citrato de tamoxifeno, temacepam, sulfato de terbutalina, terfenadina, terpina, testolactona, testosterona, tolazamida, tolbutamida, tetracaína, tetraciclina, tetrahidrociclina, teofilina, tiabendazol, clorhidrato de tiamina, tiamina, tiamilal, tietilperazina, timerosal, tioguanina, clorhidrato de tioridazina, tiostreptona, tiotepa, tiotixeno, treonina, tiroides, ticarcilina, timolol, tioconazol, dióxido de titanio, tolazamida, tolbutamida, tolmetina, tolnaftato, clorhidrato de trazodona, tretinoína, triacetina, triamcinolona, triamterena, triazolam, tricorfón, triclorometiazida, clorhidrato de trientina, clorhidrato de trifluoperazina, triflupromazina, clorhidrato de trihexifenidilo, tartrato de trimeprazina, trimetadiona, clorhidrato de trimetobenzamida, trimetoprim, trioxsaleno, tripelenamina, triprolidina, trisulfapirimidina, tropicamida, tripsina, triptófano, tuberculina, tiloxapol, tiropanoato sódico, tirosina, tirotricina, tirotricina betametasona, ácido tiótico, sotalol, salbutamol, norfenefrina, silimarina, dihidroergotamina, buflomedilo, etofibrato, indometacina, urea, valina, ácido valproico, clorhidrato de vancomicina, vasopresina, verapamil, vidarabina, vinblastina, vincristina, vitaminas, warfarina, vacuna contra la fiebre amarilla, acetato de zinc, carbonato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc, beta-acetildigoxina, piroxicam, haloperidol, ISMN, amitriptilina, diclofenaco, nifedipina, verapamil, piritinol, nitrendipina, doxiciclina, bromhexina, metilprednisolona, clonidina, fenofibrato, alopurinol, pirenepina, levotiroxina, tamoxifeno, metildigoxina, o-(beta-hidroxietil)rutósido, propicilina, mononitrato de aciclovir, paracetamol, naftidrofurolo, pentoxifilina, propafenona, acebutolol, L-tiroxina, tramadol, bromocriptina, loperamida, cetotifeno, fenoterol, cadolbelisato, propanolol, hidrogenomaleato de enalapril, bezafebrato, ISDN, gallopamil, nicotinato de xantinol, digitoxina, flunitrazepam, benciclano, dexapantenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam, fenoximetilpenicilina, furosemida, bromazepam, flunarizina, eritromicina, metoclopramida, acemetacina, ranitidina, biperideno, metamizol, doxepina, cloroacetato de dipotasio, tetrazepam, fosfato de estramustina, terbutalina, captopril, maprotilina, prazosina, atenolol, glibenclamida, cefaclor, etilefrina, cimetidina, teofilina, hidromorfona, ibuprofeno, primidona, clobazam, oxaceprol, medroxiprogesterona, flecainida, piridoxal-5-fosfato-glutaminato, himecromona, clofibrato etofilina, vincamina, cinarizina, diazepam, cetoprofeno, flupentixol, molsimina, glibornurida, dimetinden, melperona, soquinalol, dihidrocodeína, clometiazol, clemastina, glisoxepida, kalinogenasa, oxifedrina, baclofeno, carboximetilcisteína, tioridazina, betahistina, L-triptófano, murtol, bromelaína, prenilamina, salazosulfapiridina, astemizol, sulphirida, benzazida, dibenzepina, ácido acetilsalicílico, miconazol, nistatina, cetoconazol, picosulfato de sodio, colestiramina, gemfibrozil, rifampicina, fluocortolona, mexiletina, amoxicilina, terfenadina, polisulfato de mucopolisacárido, triazolam, mianserina, ácido tiaprofénico, metilsulfato de amezinio, melfloquina, probucol, quinidina, carbamazepina, L-aspartato, penbutolol, piretanida, aescina, amitriptilina, ciproterona, valproinato de sodio, mebeverina, bisacodil, ácido 5-aminosalicílico, dihidralazina, magaldrato, fenprocoumon, amantadina, naproxeno, carteolol, famotidina, metildopa, aurnofina, estriol, nadolol, levomepromazina, doxorrubicina, medofenoxato, azatioprina, flutamida, norfloxacina, fendilina, prajmalio bitartrato, derivados lipídicos de fosfonatos, polímeros anifílicos, derivados de adenosina, taninos sulfatados, anticuerpos monoclonales y complejos metálicos de texafirina soluble en agua.

La cantidad de componente activo o encapsulante que se incorpora en los productos de la presente invención es aquella que permite proporcionar o suministrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad nutracéuticamente eficaz, del componente activo en el lugar que se ha previsto, tal como el intestino

## ES 2 326 502 T3

delgado. Las cantidades típicas de componente activo o encapsulante que se pueden encapsular o incrustar en la matriz pueden ser de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 85% en peso, preferentemente de un 3% en peso aproximadamente a un 50% en peso aproximadamente, en especial de un 5% en peso aproximadamente a un 30% en peso aproximadamente, con respecto al peso del ingrediente de matriz, tal como sémola.

5 Las sustancias formadoras de película o filmógenas que se pueden utilizar para recubrir encapsulantes antes de la incorporación en la matriz incluyen los materiales de recubrimiento comúnmente utilizados, tales como zeína, pectina, shellac, gelatina, grasas, aceites, ceras, emulsionantes, almidón nativo o modificado, quitosano, quitina y mezclas de los mismos. La sustancia formadora de película o filmógena se puede emplear también para recubrir el producto 10 particulado, extruido. El pretratamiento del encapsulante mediante su recubrimiento con una sustancia filmógena, tal como una grasa o una cera de alta temperatura de fusión, o con un emulsionante, tal como monoestearato de glicerina, o similares, tiende a prevenir la interacción no deseada entre el encapsulante y la matriz. Los encapsulantes y las 15 partículas del producto de extrusión se pueden recubrir con cantidades filmógenas de las sustancias en soluciones acuosas o alcohólicas o en composiciones oleaginosas.

15 En las realizaciones de la invención, se pueden revestir los gránulos en un proceso de recubrimiento en dos pasos. Despues de haber cortado las partículas discretas en una boquilla de extrusión, los gránulos sustancialmente no secos se 20 pueden recubrir con un primer componente de una capa compuesta, tal como una solución de ácido acético-quitosano. Despues de este paso, se puede aplicar una segunda capa mediante la utilización de un contraíón formador de gel, tal como una solución de polifosfato que provoca que el quitosano se gelifique y forme una capa de quitina. El segundo ión 25 puede ser proporcionado también por una pectina y la capa compuesta resultante puede ser entonces un coacervato de pectina-quitina.

25 Las sustancias filmógenas o recubrimientos pueden contener también componentes adicionales que protegen los 30 particulados o gránulos o encapsulante de la influencia de la luz, tal como dióxido de titanio o productos basados en cacao. Los recubrimientos pueden contener también antioxidantes para proteger los gránulos o encapsulantes de la influencia del oxígeno o del aire.

30 De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, el espesor del recubrimiento sobre el encapsulante se puede utilizar para controlar la velocidad de liberación del encapsulante una vez el medio disolvente, tal como agua, haya alcanzado el encapsulante. Por ejemplo, el aumento del espesor del recubrimiento sobre el encapsulante ralentiza 35 su velocidad de liberación en el medio. Asimismo, el incremento del espesor del recubrimiento sobre el producto de extrusión o gránulo retarda la liberación del encapsulante del material de matriz. En las realizaciones de la invención, la cantidad de recubrimiento puede oscilar entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 50% en peso, con respecto al peso del producto total, dependiendo de la liberación deseada de encapsulante.

40 De acuerdo con el método de la presente invención, todos los ingredientes se pueden mezclar por adición a una temperatura de aproximadamente 5°C a 50°C, por ejemplo aproximadamente 30°C, para obtener una mezcla conformable o masa. No son deseables temperaturas de mezcla o de masa superiores a 50°C debido a que cualquier grasa o aceite en la fórmula tiende a separarse o las sustancias termosensibles que han de encapsularse e incrustarse podrían 45 destruirse. Temperaturas muy inferiores a la temperatura ambiente, por ejemplo 0°C, son, en la mayoría de los casos, poco prácticas, pero se pueden emplear en aplicaciones especiales. En las realizaciones de la invención, la temperatura se puede ajustar mediante calentamiento externo por debajo de 50°C para facilitar la conformación y permitir el corte sin que el material se adhiera a la cizalla.

45 En realizaciones de la presente invención no es necesario el calentamiento externo de los ingredientes durante su mezcla. Por ejemplo, cuando se utiliza trigo duro como material de matriz plastificable, puede que no sea necesario calentar el trigo duro y el agua para cocer o gelatinizar el trigo duro para obtener un producto de tipo pasta no cocido.

50 La mezcla por adición de los ingredientes se realiza en condiciones de mezcla de bajo esfuerzo de cizalla sin destruir o descomponer sustancialmente el material de matriz o encapsulante. Una medida cuantitativa global del esfuerzo de cizalla utilizado dentro de una extrusora es, por ejemplo, la alimentación específica mecánica de energía. En las realizaciones de la presente invención, la alimentación específica mecánica durante la mezcla de los ingredientes 55 para obtener una mezcla conformable o masa puede ser inferior a aproximadamente 150 Wh/kg, preferentemente por debajo de aproximadamente 100 Wh/kg y especialmente por debajo de aproximadamente 50 Wh/kg.

En las realizaciones de la invención, la presión bajo la cual se puede conformar la mezcla conformable o masa 60 puede oscilar entre aproximadamente 1 bar, preferentemente de aproximadamente 5 bar a aproximadamente 100 bar.

65 El al menos un ingrediente adicional o componente, tal como el componente hidrofóbico o el componente de alta capacidad higroscópica para controlar las propiedades de liberación del producto final, se puede combinar en seco o precombinar con el material de matriz plastificable tal como la sémola. En otras realizaciones de la invención, el componente adicional para controlar las propiedades de liberación se puede añadir por separado.

En las realizaciones de la invención, una masa que comprende todos los ingredientes se puede elaborar utilizando mezcladores discontinuos o continuos convencionales. Posteriormente, la masa, que puede ser una masa en forma de migas, se puede alimentar a una extrusora de tornillo único. La extrusora de tornillo único prensa la masa contra la

## ES 2 326 502 T3

placa de boquilla de extrusión y plastifica las migas en una fase continua de masa, que después se puede prensar por medio de una boquilla de extrusión y cortarse posteriormente en particulados individuales.

En otras realizaciones de la invención, la masa se puede fabricar en continuo utilizando un mezclador continuo o

- 5 una extrusora sola. Se pueden utilizar ventajosamente extrusoras de doble tornillo o mezcladores de doble tornillo de corrotación, lo que permite los pasos de mezclar continuamente la masa y extruirla posteriormente por medio de la placa de la boquilla de extrusión. Se pueden emplear extrusoras de doble tornillo de engranaje corrotativas, tal como las disponibles de Buhler, Suiza, Clextral France, Werner y Pfleiderer Alemania, APV England o Wenger USA, o una co-amasadora disponible de Buss, Suiza.

10 Para la alimentación de los componentes sólidos a la extrusora, se pueden utilizar los dispositivos de alimentación de sólidos convencionales, tales como un alimentador volumétrico o gravimétrico. Se pueden utilizar toberas de inyección de líquidos para inyectar componentes activos líquidos o soluciones, dispersiones, emulsiones o suspensiones. En las realizaciones de la invención, se puede emplear un alimentador lateral y toberas de inyección de líquidos. Cuando 15 se utiliza una tobera de inyección, la presión para inyectar el encapsulante líquido debe ser lo suficientemente superior a la presión en la extrusora para que el encapsulante se pueda inyectar en el barril de la extrusora. Por ejemplo, si la presión de la masa plastificada dentro de la extrusora es de 10 bar, la presión de inyección puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 bar más alta, es decir de 12 a 15 bar.

20 En aquellas realizaciones donde se pre-recubre un encapsulante con un material formador de película o con un material de revestimiento, el material de revestimiento se puede aplicar de forma convencional, tal como por pulverización o envoltura por medio de un equipo de recubrimiento convencional. Se pueden emplear ingredientes activos pre-recubiertos comerciales, tales como vitaminas o minerales pre-recubiertos.

25 La mezcla por adición de los ingredientes activos o encapsulantes añadidos dentro de la extrusora se puede llevar a cabo mediante una configuración apropiada del tornillo de extrusión para conseguir una mezcla de bajo esfuerzo de cizalla. Por ejemplo, se puede emplear una combinación de elementos alternos de transporte de poca inclinación con elementos de mezcla distributivos, que están colocados uno con respecto al otro a tresbolillo en ángulo, para proporcionar un flujo de fuga orientado axialmente dentro del barril de la extrusora. La combinación de los elementos 30 de transporte alternos con los elementos de mezcla distributivos hace que el flujo de material se interrumpa continuamente sin romper por cizallamiento la masa, resultando así en una mezcla del material con una alimentación de baja energía mecánica.

35 En otras realizaciones de la invención, se pueden utilizar otras configuraciones del tornillo de la extrusora que faciliten la mezcla distributiva de bajo esfuerzo de cizalla, tal como elementos de tornillo del tipo ZME, TME, SME y los llamados elementos IGEL comerciales de Werner y Pfleiderer.

40 La longitud total de la sección de mezcla distributiva puede ser de aproximadamente 3 a 12 l/d, preferentemente de 4 a 6 l/d aproximadamente, para mezclar y distribuir e incrustar o encapsular suficientemente los componentes activos añadidos en la matriz.

45 La mezcla al menos sustancialmente homogénea del material de matriz y el ingrediente activo o encapsulante añadido se puede transportar entonces hacia la placa de la boquilla de extrusión. El transporte se puede realizar por medio de elementos de transporte de tornillo de extrusión de poca inclinación que reúnen la presión suficiente antes de extruir la mezcla de modo tal que se consiga hacerla entrar por los orificios de la placa de la boquilla. Otra función de los elementos de poca inclinación es que aumentan el grado de relleno dentro de la última sección del barril de la extrusora. El incremento del grado de relleno permite el control del perfil de temperaturas de la mezcla dentro del barril de la extrusora para lograr un ajuste óptimo de la viscosidad y de extrusión subsiguiente por los orificios de la boquilla.

50 Se puede extrusionar la mezcla por las boquillas de extrusión con diámetros de abertura de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 5 mm, preferentemente de 0,5 mm aproximadamente a 1 mm aproximadamente. El diámetro del cordón del producto de extrusión y del producto puede ser superior al diámetro de los orificios de las boquillas debido a la deformación o expansión a medida que la composición sale de la boquilla. Puede tener lugar un aumento del diámetro al salir de la boquilla sin un desarrollo sustancial de una estructura expandida, hinchada, espumosa o celular. El cordón extruido puede tener un diámetro transversal de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 7 mm, preferentemente de 0,5 mm aproximadamente a 5 mm aproximadamente, en especial de 0,5 mm aproximadamente a 3 mm aproximadamente.

60 El cordón del producto de extrusión se puede cortar del lado de la boquilla utilizando una cizalla giratoria, una granuladora o cuchillas giratorias. En otras realizaciones, el cordón del producto de extrusión se puede cortar de la boquilla con medios de conformación o de corte convencionales para producir gránulos o tabletas. Los trozos cortados, gránulos o tabletas, pueden tener una proporción entre la longitud y el diámetro (proporción Vd) de aproximadamente 0,5 a 10, con preferencia aproximadamente de 1.

65 De acuerdo con el proceso de la presente invención, el tamaño de partícula puede variar para controlar el coeficiente de la superficie con respecto al volumen de los gránulos o trozos para lograr la liberación controlada deseada del encapsulante. Se puede variar el tamaño de partícula, por ejemplo, mediante el uso de distintos diámetros para los

## ES 2 326 502 T3

orificios de las boquillas de extrusión. El tamaño de partícula puede variar también por medio de una cizalla de velocidad variable en la placa de la boquilla en el extremo de la extrusora o fuera de la extrusora después de haber transportado los cordones a corta distancia. Al variar la velocidad de la cizalla, el tamaño de los trozos cortados puede variar para determinado caudal de la extrusora. La utilización de una cizalla variable que está a poca distancia de la placa de las boquillas, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 metros y aproximadamente 5 metros, permite después el enfriamiento de la superficie, su secado y un menor espesor para poder cortar mejor los cordones en gránulos.

Al producir productos para consumo humano o animal, la variación del tamaño de partícula para controlar el coeficiente de la superficie con respecto al volumen de los gránulos es crítica para conseguir la liberación controlada del encapsulante durante el paso de los gránulos o partículas por la boca, el estómago y el intestino. La variación del tamaño de partícula también es crítica para controlar el tiempo de residencia de los gránulos dentro del estómago. Por ejemplo, las partículas inferiores a 1 mm pasan por el estómago o el intestino más rápidamente que las partículas superiores, por ejemplo de 2,5 mm.

Después del corte, los trozos o gránulos resultantes se pueden secar hasta un contenido en humedad suficientemente bajo, que asegure una estabilidad de almacenamiento lo suficientemente prolongada o una vida útil en depósito. Por ejemplo, se pueden secar los gránulos para conseguir una estabilidad de almacenamiento o vida útil en depósito de al menos seis meses aproximadamente, preferentemente de al menos doce meses aproximadamente, especialmente de al menos treinta y seis meses aproximadamente. En las realizaciones de la presente invención, el secado se puede llevar a cabo por medio de un equipo de secado convencional, utilizando temperaturas de secado que no afecten negativamente a la estabilidad térmica de los encapsulantes. Las temperaturas de secado típicas pueden oscilar entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C. El secado se puede llevar a cabo para obtener un contenido en humedad inferior a aproximadamente un 30% en peso, preferentemente inferior a aproximadamente un 12% en peso, en especial inferior a aproximadamente un 10% en peso. En realizaciones en las cuales no se utiliza ningún almidón o sustancialmente ningún almidón como material de matriz, el contenido en humedad puede ser inferior a aproximadamente un 6% en peso.

El producto se puede secar mediante un lecho fluidizado convencional o por otros medios de secado convencionales. Opcionalmente, se puede recubrir el producto después de su secado con un equipo de revestimiento convencional, tal como cubetas de revestimiento, tambores de revestimiento o dispositivos de pulverización.

En realizaciones en las cuales se aplican sustancias de formación de película o recubrimientos a las partículas o gránulos, se pueden colocar toberas rociadoras convencionales cerca de la boquilla, o para pulverizar una solución acuosa o alcohólica a partir de las sustancias filmógenas sobre los trozos cortados a medida que caen de la boquilla de la extrusora. En otras realizaciones, las sustancias filmógenas se pueden aplicar después del secado de los gránulos. Por ejemplo, las sustancias filmógenas se pueden aplicar por medio de toberas rociadoras, aparatos de recubrimiento por lecho fluidizado convencionalmente conocidos o con otros aparatos y métodos de recubrimiento convencionales. Si la aplicación de las sustancias filmógenas aumenta el contenido en humedad por encima de un nivel estable de almacenamiento, se puede eliminar el agua u otro medio volátil de la superficie de las partículas mediante un secado adicional.

En las realizaciones de la presente invención, los trozos extruidos o gránulos se pueden comprimir en prensas para tabletas convencionales con el fin de obtener versiones comprimidas de los gránulos extruidos.

En otras realizaciones de la presente invención, la mezcla se puede extruir en una lámina por una boquilla laminadora. La hoja extruida entonces se puede cortar o moldear en trozos individuales, tales como tabletas o discos, por medio de una boquilla giratoria o cizalla giratoria, o cizalla de vaivén o tambores contrarrotativos convencionalmente conocidos o tambores de aglomeración o tambores de formación de tabletas.

Los productos de la presente invención pueden tener una estructura densa, granular. Pueden comprender partículas discretas que pueden ser esféricas, lenticulares o discos planos con diámetros de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 7 mm, preferentemente de 0,5 mm aproximadamente a 5 mm aproximadamente, especialmente de 1 mm aproximadamente a 3 mm aproximadamente, excluyendo todo recubrimiento o sustancia filmógena exterior opcional. En las realizaciones de la invención, las partículas de la invención pueden tener forma de tabletas con un diámetro de hasta 10 mm aproximadamente. El coeficiente de longitud con respecto al diámetro (Vd) de las partículas puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, con preferencia aproximadamente de 1. En general, las partículas son uniformes en tamaño, densas y granulares, para incrementar la apetencia en los humanos y animales, en una forma sustancialmente compacta que es fácil de tragar sin masticar. No están expandidas y muestran una estructura no hinchada, sustancialmente no celular, densa. El componente de almidón de las matrices puede ser sustancialmente no gelatinizado o al menos parcialmente gelatinizado y no sustancialmente desestructurado o dextrinizado. Las densidades específicas típicas de los productos de la presente invención se sitúan entre aproximadamente 800 g/litro y aproximadamente 1.500 g/litro (aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5 g/cm<sup>3</sup>).

Los productos encapsulados de la presente invención pueden incorporarse con o sin trituración en alimentos destinados al consumo humano o animal, tales como alimentos cocidos, por ejemplo pan, barquillos, galletas, crackers, pretzels, pizza y panecillos, cereales para el desayuno listos para su consumo, cereales calientes, productos de pasta, tentempiés tales como de fruta, salados, en granos y palomitas para microondas, productos lácteos tales como yogur,

# ES 2 326 502 T3

queso y helado, alimentos dulces tales como caramelos duros, caramelos blandos y chocolate, bebidas, alimentos para animales, alimentos para animales domésticos, tales como alimentos para perros y alimentos para gatos, alimentos para la acuicultura, como alimentos para peces y alimentos para gambas, y alimentos de uso especial, tales como alimentos para recién nacidos, fórmulas para niños pequeños, alimentos hospitalarios, alimentos de uso médico, alimentos para deportistas, alimentos funcionales o barras nutritivas, o alimentos enriquecidos, premezclas o mezclas de alimentos de uso doméstico o para uso en la cocina, tales como premezclas para sopas o salsas, mezclas para postres, mezclas para comidas, mezclas para hornear tales como mezclas para pan y mezclas para pasteles, así como harinas.

En las realizaciones preferentes, el encapsulante activo es un microorganismo vivo, una enzima, un micronutriente, un elemento traza, un componente nutracéutico, un material biológicamente activo o una combinación de los mismos. El producto encapsulado se puede redistribuir como líquido o como sólido para alimentos humanos, alimentos animales, o para fines farmacéuticos. Los productos de la presente invención se pueden utilizar o incorporar en alimentos con fines especiales, tales como alimentos funcionales, alimentos para picar, alimentos para uso médico, suplementos nutricionales, alimentos para deportistas, alimentos para recién nacidos, alimentos para bebés, alimentos para niños pequeños o alimentos con fines farmacéuticos u otros fines dietéticos. Los particulados o gránulos discretos de la presente invención se pueden utilizar para recubrir los cereales del desayuno, tentempiés, sopas, ensaladas, pasteles, galletas, crackers, pudines, postres o helados. Se pueden utilizar también como ingrediente granular para yogures, postres, pudines, natillas, helados u otros alimentos pastosos o cremosos. Los trozos de calibre regular pueden ser envasados individualmente o utilizados como tentempiés nutricionales o, por ejemplo, pueden añadirse al alimento nutricional en forma de barra.

La presente invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos no limitativos, en los cuales todas las partes, porcentajes, proporciones y coeficientes son en peso y todas las temperaturas son en °C, salvo que se indique de otro modo.

25

## Ejemplo 1

### *Ejemplo de una Enzima Encapsulada y Protegida, Proceso Continuo*

30

Una mezcla matricial seca compuesta de 70 partes de sémola y 25 partes de gluten de trigo se introdujo en un orificio de alimentación de una extrusora de doble tornillo de Werner & Pfleiderer a una velocidad de 2,5 kg/h. Se introdujo aceite vegetal a una velocidad de 0,29 kg/h y agua a una velocidad de 0,06 kg/h en el mismo barril de la extrusora de doble tornillo. El encapsulante líquido (aproximadamente un 70% en peso de agua), que comprendía la enzima fitasa y agua, se introdujo a una velocidad de 0,82 kg/h en el mismo orificio de la extrusora de doble tornillo. Se mantuvieron todos los barriles de la extrusora a una temperatura de 21°C. La boquilla se componía de 40 aberturas circulares, cada una de 0,5 mm de diámetro. A una velocidad de tornillo de 67 r.p.m., se mezclaron los ingredientes anteriores, se transportaron y conformaron en una masa que se extruyó a través de las aberturas de la boquilla a una presión de 92 bar y una temperatura del producto de 39°C. Al salir de la boquilla, los cordones salientes se cortaron con cuchillas giratorias en partículas discretas de 0,5-1,5 mm de longitud y se secaron al aire durante 30 minutos aproximadamente. Los gránulos resultantes contenían la enzima activa encapsulada y protegida.

45

## Ejemplo 2

45

### *Ejemplo de una Enzima Encapsulada y Protegida, Proceso Discontinuo*

Una mezcla matricial compuesta de 58 partes de sémola y 6 partes de gluten de trigo se premezcló y mezcló con 11 partes de aceite vegetal en un mezclador durante 3 minutos. Después se añadieron 22 partes de encapsulante líquido que comprendía la enzima fitasa y posteriormente 3 partes de agua, y se mezclaron durante 12 minutos para obtener una mezcla. Luego se extruyó la mezcla a través de boquillas de extrusión con un diámetro de aproximadamente 0,65 mm por medio de una extrusora de único tornillo. La mezcla se conformó en una masa que se extruyó a aproximadamente 90 bar y a una temperatura de aproximadamente 37°C. Al salir de la boquilla, se cortó el producto con cuchillas giratorias en partículas discretas de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1 mm de longitud y se secaron al aire durante 30 minutos aproximadamente. Los gránulos resultantes contenían la enzima encapsulada.

55

## Ejemplo 3

60

### *Ejemplo de un Lactobacillus Encapsulado y Protegido*

Una mezcla matricial seca compuesta de 70 partes de sémola y 25 partes de gluten de trigo se introdujo en un orificio de alimentación de una extrusora de doble tornillo de Werner & Pfleiderer a una velocidad de 2,5 kg/h. Se introdujo aceite vegetal a una velocidad de 0,29 kg/h y agua a una velocidad de 0,06 kg/h en el mismo barril de la extrusora de doble tornillo. El encapsulante líquido (aproximadamente un 80% en peso de agua), que comprendía el microorganismo *Lactobacillus acidophilus* y agua, se introdujo a una velocidad de 0,82 kg/h en el mismo orificio de la extrusora de doble tornillo. Se mantuvieron todos los barriles de la extrusora a una temperatura de 21°C. La boquilla se componía de 40 aberturas circulares, cada una de 0,5 mm de diámetro. A una velocidad de tornillo de 67 r.p.m.,

## ES 2 326 502 T3

se mezclaron los ingredientes anteriores, se transportaron y conformaron en una masa que se extruyó a través de las aberturas de la boquilla a una temperatura de producto inferior a 40°C. Al salir de la boquilla, los cordones salientes se cortaron con cuchillas giratorias en partículas discretas de 0,5-1,5 mm de longitud y se secaron al aire durante 30 minutos aproximadamente en un secador al vacío o en CO<sub>2</sub> u otro gas inerte para impedir el acceso de oxígeno. Los 5 gránulos resultantes contenían los microorganismos vivos activos encapsulados y protegidos.

### Ejemplo 4

#### 10 *Ejemplo de una Enzima Encapsulada y Protegida, Proceso Discontinuo*

Se premezclaron y mezclaron 68 partes de sémola con 11 partes de aceite vegetal en un mezclador durante 3 minutos. Después, 14 partes de encapsulante líquido que comprendía aproximadamente un 20% de la enzima fitasa y un 80% de agua y posteriormente 7 partes de agua se añadieron y mezclaron durante 12 minutos para obtener 15 una mezcla. Luego se extruyó la mezcla a 60 r.p.m. La temperatura de extrusión fue de aproximadamente 37°C. Al salir de la boquilla, se cortó el producto en partículas discretas y se secó a 35°C hasta aproximadamente un 6% de humedad. Los gránulos resultantes contenían la enzima encapsulada. La pérdida de actividad enzimática después de la encapsulación era inferior al 5%, con respecto a unidades de actividad enzimática por gramo de enzima añadida.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Método para encapsular o incrustar un componente en una matriz que comprende:

- 5 a. la obtención de una mezcla conformable mediante la mezcla por adición de ingredientes que comprenden:
  - i) al menos un material de matriz plastificable, que se selecciona de entre el grupo consistente en biopolímeros, polímeros, pentosanos, hidrocoloides, gluten de trigo, almidones pregelatinizados, harinas procedentes de cereales, galletas trituradas o en polvo y crackers triturados o en polvo;
  - 10 ii) un componente encapsulado líquido, comprendiendo dicho componente encapsulado líquido un encapsulante;
  - 15 iii) un plastificante líquido, seleccionándose el plastificante líquido de entre el grupo consistente en agua, una composición basada en agua, alcohol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, polipropilenglicol, saponina, hexanol, pentanol, dimetilsulfóxido (DMSO), hexano, un aceite y mezclas de los mismos; y
  - 20 iv) al menos un componente para ralentizar la velocidad de liberación del encapsulante, siendo el componente un agente hidrofóbico seleccionado de entre el grupo consistente en grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, emulsionantes, tales como mono- o di-glicéridos, polímeros sintéticos, tales como poliolefinas como polietileno o polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y derivados de los mismos, parafina, almidones modificados de procedencia vegetal que poseen propiedades hidrofóbicas que se obtienen por modificación física o química, y mezclas de los mismos;

25 **caracterizada** porque dicho material de matriz plastificable es plastificable por dicho plastificante líquido a una temperatura que no destruye sustancialmente dicho encapsulante, estando dicha mezcla por adición en condiciones de bajo esfuerzo de cizalla y baja temperatura, inferior o igual a 50°C, para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el encapsulante con el fin de obtener una mezcla plastificada, viscoelástica, conformable, sustancialmente homogénea, proporcionando dicho componente encapsulado líquido al menos una parte sustancial del plastificante líquido para conformar dicha mezcla plastificada;

- 30 b. la conformación de dicha mezcla conformable en trozos,
- 35 c. el secado de dichos trozos.

2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque al menos un material de matriz plastificable comprende un ingrediente de trigo duro.

40 3. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha mezcla conformable incluye además un componente de matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas inferiores a la temperatura de descomposición del encapsulante, seleccionándose dicho componente de matriz sustancialmente no plastificable de entre el grupo consistente en almidón no gelatinizado, carbohidratos con un peso molecular inferior al del almidón, fibra, celulosa y hemicelulosa.

45 4. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha conformación de dicha mezcla conformable en trozos se lleva a cabo mediante la extrusión de la mezcla conformable a través de una boquilla que tiene múltiples orificios.

50 5. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha mezcla conformable incluye un componente de matriz que es un almidón al menos sustancialmente no gelatinizado que es sustancialmente no plastificable a temperaturas inferiores a la temperatura de descomposición del encapsulante.

55 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la cantidad de dicho al menos un material de matriz plastificable es de al menos aproximadamente el 30% en peso, con respecto al peso de dichos trozos secos.

60 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 y 6, **caracterizado** porque dicho material de matriz plastificable comprende al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en harinas con un alto contenido en gluten, gluten procedente de trigo, trigo duro y sémola de trigo duro, y dicho encapsulante comprende al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en enzimas, vitaminas, micronutrientes, microorganismos vivos y ácidos grasos esenciales y/o altamente insaturados.

65 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado** porque el componente líquido encapsulado que contiene un encapsulante activo, sensible disuelto o disperso en el plastificante líquido, se mezcla por adición con dicho al menos un material de matriz plastificable.

# ES 2 326 502 T3

9. Método según la reivindicación 8, **caracterizado** porque dicho componente líquido encapsulado comprende al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en enzimas, vitaminas, micronutrientes y microorganismos vivos.

5        10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque dichos ingredientes comprenden un componente líquido encapsulado donde el contenido en plastificante líquido de dicho componente líquido encapsulado es suficiente para conformar una masa conformable sustancialmente homogénea al mezclar por adición dicho componente líquido encapsulado con dicho material de matriz plastificable.

10      11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante constituye de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 50% en peso, con respecto al peso de dicho material de matriz plastificable.

15      12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, **caracterizado** porque dicho al menos un material de matriz plastificable comprende al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en harinas con un alto contenido en gluten, gluten procedente de trigo, trigo duro, sémola de trigo duro, trigo duro granular y harina de trigo duro.

20      13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 10 a 12, **caracterizado** porque dicho encapsulante es al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en antioxidantes, productos fitoquímicos, hormonas, vitaminas, provitaminas, minerales, microorganismos, prebióticos, probióticos, elementos traza, ácidos grasos esenciales y/o altamente insaturados, antibióticos, suplementos nutricionales, enzimas, formulaciones que contienen zidovudina, polipéptidos macromoleculares, compuestos aromáticos nitrógeno y nitrosos y sus metabolitos útiles como agentes antivirales y antitumorales, inhibidores de la proteasa del VIH, antibióticos, virus, pigmentos, esteroides, oligopeptídos, dipéptidos, aminoácidos, componentes aromatizantes, componentes de fragancias, detergentes y componentes tensioactivos, derivados lipídicos de fosfonatos, polímeros anfifílicos, derivados de adenosina, taninos sulfatados, anticuerpos monoclonales y complejos metálicos de taxafirina solubles en agua.

25      14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque dicho encapsulante comprende lactobacilos vivos o una enzima.

30      15. Producto encapsulado que comprende una mezcla sustancialmente homogénea de:

35      al menos un material de matriz plastificado que comprende un ingrediente de trigo duro, donde la cantidad de dicho al menos un material de matriz plastificado es de al menos el 30% en peso, con respecto al peso del producto encapsulado;

40      de un 1% en peso a un 85% en peso de un encapsulante, con respecto al peso del material de matriz, donde el encapsulante se distribuye al menos sustancialmente de forma uniforme en dicho al menos un material de matriz plastificado, siendo dicho encapsulante al menos un componente seleccionado de entre el grupo consistente en un componente farmacéutico, un componente nutracéutico, un componente nutricional, un componente de fragancia y un componente biológicamente activo;

45      un componente de matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas inferiores a la temperatura de descomposición del encapsulante, comprendiendo dicho componente de matriz sustancialmente no plastificable, almidón no gelatinizado; y

50      un componente para ralentizar la velocidad de liberación del encapsulante, siendo el componente un agente hidrofóbico seleccionado de entre el grupo consistente en grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, emulsionantes, tales como mono- o di-glicéridos, polímeros sintéticos como poliolefinas, tales como polietileno o polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y derivados de los mismos, parafina, almidones modificados de procedencia vegetal que poseen propiedades hidrofóbicas que se obtienen por modificación física o química, y mezclas de los mismos,

55      **caracterizado** porque dicho producto encapsulado se encuentra en forma sustancialmente no expandida, partículada.

16. Producto según la reivindicación 15, **caracterizado** porque dicho encapsulante comprende lactobacilos vivos o una enzima.

60      17. Producto según la reivindicación 15, **caracterizado** porque la cantidad de dicho al menos un material de matriz plastificado es aproximadamente del 60% en peso a aproximadamente el 95% en peso, con respecto al peso del producto encapsulado.

65      18. Producto según la reivindicación 15, **caracterizado** porque la cantidad de dicho encapsulante es aproximadamente del 3% en peso a aproximadamente el 50% en peso, con respecto al peso del material de matriz.