



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 373 937**

51 Int. Cl.:

A61K 9/64 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23D 9/05 (2006.01)

B01J 13/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04797040 .5**

96 Fecha de presentación : **22.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1684733**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Sistemas gastro-intestinales de administración.**

30 Prioridad: **21.11.2003 AU 2003906417**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es: **Commonwealth Scientific And Industrial
Research Organisation
Limestone Avenue
Campbell, Act 2601, AU**

72 Inventor/es: **Augustin, Mary, Ann;
Sanguansri, Luz y
Head, Richard**

74 Agente: **Isern Cuyas, María Luisa**

ES 2 373 937 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas gastro-intestinales de administración.

5 La presente invención se refiere a formulaciones microencapsuladas para la administración de agentes nutricionales y farmacéuticos en el tracto gastrointestinal y, en particular, en el colon. Las composiciones se pueden utilizar para la protección y administración de nutrientes o nutraceuticos en alimentos procesados.

10 La microencapsulación implica el envasado de pequeñas partículas sólidas, líquidas o gaseosas dentro de un material secundario para formar una microcápsula. Ha sido empleada por el sector farmacéutico para la administración selectiva de fármacos en el organismo. Cada vez se considera más una tecnología que ofrece novedosas soluciones de procesamiento de alimentos. Con el uso de la microencapsulación, se pueden evitar posibles interacciones no deseadas entre los nutraceuticos añadidos y otros componentes en el alimento o su entorno y también se puede manipular el lugar de liberación del componente añadido. La aplicación apropiada de la tecnología de microencapsulación permite
15 la fortificación de alimentos, sin afectar a su sabor, su aroma o textura. Puede ofrecer protección a los ingredientes sensibles de los alimentos y mejorar la vida útil y estabilidad de los alimentos fortificados (Brazel, C.S. (1999) Microencapsulation: offering solutions for the food industry, Cereal Foods World 44(6): 388-393; Augustin, MA, Sanguansri, L, Margetts, C. and Voung. 6. (2001) Microencapsulation of food ingredients, Food Australia 53 220-223).

20 La microencapsulación puede servir tanto para los fines del sector de la alimentación como de la salud, dado que es una tecnología fundamental con potencial para la administración de bioactivos en la dieta y el desarrollo con éxito de alimentos funcionales comercializables. Para afrontar este desafío es necesario adaptar el comportamiento de las microcápsulas de grado alimentario en un entorno de procesamiento de alimentos, a fin de proteger los componentes sensibles esenciales durante la fabricación de los alimentos. Las microcápsulas también pueden satisfacer la necesidad de administración en un punto específico del tracto gastrointestinal.

30 La objetivación de nutraceuticos y otros elementos terapéuticos al colon resulta de interés para el tratamiento de enfermedades de colon (Rubinstein, A., Tirosh, B., Baluom, M., Nassar, T, David, A., Radai, R, Gliko-Kabir, I y Friedman, M. (1997). The rationale for peptide drug delivery to the colon and the potential for polymeric carriers as effective tools., J. Controlled Release 46, 59-73). La objetivación selectiva al colon se ha realizado mediante la formación de profármacos enzimáticamente olivados en el colon y multicapas con liberación dependiente de la presión y sensibles al pH. A menudo los polímeros acrílicos entéricos se emplean para proteger los núcleos en las formulaciones de administración en el colon. Los biopolímeros, en particular los polisacáridos, se pueden emplear para el envío selectivo de los núcleos al colon, donde la liberación de los núcleos se desencadena por la microflora del colon. Se ha examinado una serie de polisacáridos, como quitosan, pectina, arabinosilano, arabinogalactano, xilano, celulosa, dextranos, goma guar, amilosa, inulina y combinaciones de los mismos, y se ha demostrado su potencial como sistemas de administración en el colon (Rubinstein, A, (2000) Natural Polysaccharides as targeting tools of drugs to the human colon, Drug Development Research 50, 435-439; Sinha, V.R and Kumaria, R (2001) Polysaccharides in colon-specific drug delivery, Int. J Pharmaceutics 224,19-38; Vandaamme, Th. F, Lenourry, A, Charrueau, C and Chaumeil, J -C (2002) The use of polysaccharides to target drugs to the colon, Carbohydrate Polymers 48, 219-231; Sinha, V R y Kumaria R (2003) Microbially triggered drug delivery to the colon, Eur. J, Pharmaceutical Sciences 18, 3-18).

45 Se han realizado varios intentos de emplear los biopolímeros para la administración en el colon y para el tratamiento de enfermedades del colon

50 La Patente US 5.952.314 revela un producto enteral que comprende una mezcla de aceite con 20 ácidos grasos (EPA (C20:5) y DHA (C22:6)) y una fuente de carbohidrato no digerible que se metaboliza en los ácidos grasos de cadena corta en el colon. Se utiliza para mejorar el estado nutricional y tratar la colitis ulcerosa.

55 La Patente US 5.840.860 se refiere a la administración de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en el colon, a través de un almidón modificado.

60 La Patente JP 10.324.642 revela un sistema de administración en el colon para la administración de bioactivos (por ejemplo, péptidos), que comprende una capa interior de quitosan y una capa exterior de material gastrorresistente, como gliadina de trigo o zeína.

65 La Patente US 5.866.619 revela un sistema de administración colónica para fármacos como proteínas y péptidos que comprenden un sacárido que contiene polímero.

La Patente US 6.368.629 revela un fármaco revestido con un polímero soluble en ácido orgánico y un sacárido para la administración en el colon.

La Patente US 544.054 revela un método para el tratamiento de la colitis con una composición que contiene una mezcla de aceite (con DHA/EPA) y una fuente de carbohidrato no digerible (CHO) que se metaboliza en los ácidos grasos de cadena corta.

ES 2 373 937 T3

La Patente US 5.952.314 se refiere a un producto nutricional enteral para el tratamiento de la colitis, que se compone de aceite que contiene EPA/DHA y una fuente de carbohidrato no digerible que se metaboliza en los ácidos grasos de cadena corta. La Patente estadounidense 6.531.152 describe un sistema de administración de fármacos que contiene un núcleo soluble en agua (pectinato de calcio u otros polímeros no solubles en agua) y un revestimiento exterior que revienta (por ejemplo, un polímero hidrófobo - Eudragrit) para la administración de fármacos administrados por vía enteral en lugares específicos a lo largo del tracto intestinal.

Existen propuestas que utilizan combinaciones de proteínas y polisacáridos para la formación de sistemas de revestimiento

La Patente US 6234464 revela un sistema en el que los aceites/ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)/ácidos grasos se proporcionan con cápsulas compuestas por dos capas, en las que la capa interior se compone de gelatina, caseína o alginato, y la capa exterior se compone de gelatina, goma arábica, chitosán, para proporcionar un producto estable en agua hirviendo. La Patente estadounidense 6.403.130 revela una composición de revestimiento que comprende un polímero que contiene caseína y pectina de alto metoxilo (amida formada mediante reacción del grupo éster R'COOCH₃ de pectina con el grupo amino libre de la proteína R''NH₂).

WO 01/74175 revela la encapsulación de materiales sensibles al oxígeno, como los aceites poliinsaturados de una proteína tratados con una película de carbohidrato para formar un producto de reacción de Maillard.

WO 93/02712 revela la preparación de microesferas sólidas o microesferas huecas (es decir, llenas de gas o vapor). US 4780321 revela microesferas que tienen paredes mixtas formadas de proteínas y poliholósidas reticuladas y un proceso de preparación de las mismas. WO 99/36059 revela un proceso para la preparación de microcápsulas que contienen un compuesto biológicamente activo y una solución líquida. Kagani T. *et al* 2003 revela la estructura y las características físicas de microcápsulas formadas mediante atomización del aceite de pescado con proteína y materiales de la pared de dextrina.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un sistema de administración gastrointestinal que se pueda utilizar con ingredientes inestables en almacenamiento, así como ofrecer protección durante la administración a través del intestino.

A tal efecto, la presente invención proporciona un material de microencapsulación para utilizarlo con agentes nutricionales y terapéuticos inestables en almacenamiento que libera estos agentes nutricionales y terapéuticos en lugares predeterminados del tracto gastrointestinal, donde el material de microencapsulación se forma combinando un carbohidrato tratado de grado médico con una proteína soluble en agua de grado alimentario.

Los agentes nutricionales y terapéuticos forman una fase oleosa que se emulsiona con el encapsulante disuelto o dispersado en agua para encapsular los agentes nutricionales y terapéuticos. Estos agentes pueden ser aceites o solubles en aceite o dispersables en aceite, pudiendo incluir, en este último caso, ingredientes solubles en agua.

Los agentes que pueden ser encapsulados incluyen lípidos (aceites que incluyen aceites sensibles al oxígeno, ácidos grasos, triglicéridos) e ingredientes solubles en aceite y dispersables en aceite (incluyendo farmacéuticos, probióticos y bioactivos). Los componentes dispersables en agua, incluyendo aquellos en los que la partición entre las fases de aceite y agua también se pueden encapsular. Cuando se emplean agentes nutricionales y terapéuticos dispersables en agua, éstos no se pueden encapsular con la fase de aceite, pero se pueden dispersar en la película encapsulante. Las emulsiones se pueden emplear como ingredientes alimentarios o agentes terapéuticos, aunque preferiblemente las emulsiones son secadas para formar polvos.

Los sistemas de encapsulación anteriores en este campo no consideraban el uso de combinaciones de proteínas con otros biopolímeros para la formación de cápsulas para la administración selectiva de núcleos sensibles al colon.

Los sistemas de administración de esta invención permiten a los fabricantes de productos farmacéuticos y alimentos ofrecer una gama de ingredientes alimentarios funcionales desde un punto de vista nutricional y fisiológico, así como compuestos bioactivos en cómodos formatos y utilizando todos los ingredientes naturales que también permitirán la administración de estos productos en el colon.

Algunos de los encapsulantes empleados para la administración en el colon de esta invención tienen los beneficios de ser matrices efectivas para encapsular ingredientes sensibles al oxígeno. Las propiedades antioxidantes y de formación de una película de algunos de los encapsulantes empleados trabajan de forma sinérgica para evitar que los ingredientes sensibles, como los ácidos grasos poliinsaturados, se oxiden durante el almacenamiento y también los protege durante la exposición a altas temperaturas, presión y humedad que se producen durante el procesamiento de los alimentos. Por otra parte, esta invención utiliza carbohidratos y proteínas fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones encapsuladas no se emplean disolventes, dado que el proceso es un sistema basado completamente en agua. Los procesos se pueden adaptar o incorporar fácilmente para que resulten adecuados para la mayoría de las plantas de fabricación de productos farmacéuticos y alimentos con operaciones de secado.

La proteína empleada puede incluir cualquier proteína hidrolizada o proteína soluble en agua formadora de película e incluye proteínas de la leche, como caseína y sus derivados o proteínas de suero. El componente del carbohidrato puede ser de los que contienen grupos de azúcares reductores, oligosacáridos y almidones (almidones brutos, modificados, resistentes, acetilados, propionados y butilados).

Las proteínas y carbohidratos pueden reaccionar en soluciones acuosas para obtener conjugados. La reacción que se produce puede ser entre grupos aminos libres de aminoácidos en la proteína y grupos de azúcares reductores del carbohidrato. Este tipo de reacción se denomina generalmente una reacción de Maillard, que ocurre típicamente en el encubrimiento no enzimático de los alimentos. Esta reacción ocurre durante el procesamiento con calor de los alimentos y se había demostrado previamente que resulta beneficiosa para lograr propiedades de encapsulación deseables para la protección de componentes sensibles al oxígeno. Por ejemplo, las formulaciones microencapsuladas que contienen aceites sensibles al oxígeno están protegidas frente a la oxidación, porque los productos de la reacción de Maillard (MRP) de la matriz de encapsulación son buenos formadores de película y también presentan una actividad antioxidante, tal y como se revela en WO 01/74175.

Los almidones utilizados en las formulaciones también pueden ser preprocesados utilizando tecnologías de procesamiento convencionales y nuevas, al objeto de modificar las propiedades del almidón para que proporcione unas características de procesamiento mejoradas durante la preparación de los sistemas de administración. Los pretratamientos se seleccionan para descomponer las grandes moléculas de almidón, para que formen emulsiones más estables y proporcionen también un mayor número de grupos de azúcares reductores terminales para la reacción de Maillard con el componente de la proteína del encapsulante.

Los sistemas de administración colónicos se pueden emplear para una serie de bioactivos (como aceites), farmacéuticos y terapéuticos, que son inestables en el tracto gastrointestinal superior. La protección ofrecida a los componentes encapsulados por el material encapsulante permite la liberación selectiva en el colon, donde la liberación se consigue tras la degradación del encapsulante (por ejemplo, por la acción de enzimas microbianas en el colon). La administración de componentes bioactivos, farmacéuticos y terapéuticos en el colon es recomendable para el tratamiento y la prevención de enfermedades del colon, tales como el cáncer colorrectal, la colitis ulcerosa y el síndrome del intestino irritable.

En algunos casos, los encapsulantes utilizados en las formulaciones, tales como polisacáridos seleccionados, también pueden servir como adherentes a la pared del intestino o como prebióticos, para facilitar el crecimiento de la bacteria beneficiosa, y pueden ofrecer ventajas añadidas. Por ejemplo, los sistemas de administración que contienen almidón resistente tienen potenciales beneficios la salud del colon.

Se describirán una serie de formulaciones, algunas de acuerdo con la invención y otras con fines comparativos, para demostrar que algunas formulaciones son apropiadas para la administración colónica, mientras que otras son más adecuadas para la liberación en el intestino delgado. Estas formulaciones demuestran que el núcleo está protegido de la digestión en el estómago y del entorno en el intestino delgado.

Las Figuras 1 a 19 de las ilustraciones demuestran gráficamente el contenido en grasa extraíble con disolvente y otras propiedades de las formulaciones de la invención, tal y como se ilustra en los ejemplos 1 a 19 más abajo.

El proceso de microencapsulación del componente activo implica los siguientes pasos de fabricación:

- (a) Selección del núcleo biológicamente activo (por ejemplo, aceite, material dispersable en aceite o soluble en aceite, bioactivos, terapéuticos, farmacéuticos);
- (b) Dispersión de la proteína y los carbohidratos (o almidón que haya sido preprocesado con medios convencionales, como el calentamiento o la extrusión, o mediante el uso de tecnologías de procesamiento nuevas, como el procesamiento a alta presión, la microfluidización o los ultrasonidos) en la fase acuosa y el tratamiento de la mezcla. Si se desea, las mezclas de proteína-carbohidrato se pueden también someter al procesamiento con calor para inducir la formación de conjugados (por ejemplo, productos de la reacción de Maillard);
- (c) Mezcla del núcleo con el encapsulante (es decir, la mezcla de proteína-carbohidrato) y la homogeneización de la mezcla para obtener una emulsión, en la que el núcleo está rodeado por el encapsulante;
- (d) Opcionalmente, atomización de la emulsión para obtener una formulación en polvo, en la que el núcleo está rodeado por la matriz de encapsulación.

Formulaciones de la emulsión

El aceite de atún se utilizó como el aceite seleccionado en la mayoría de estos ejemplos, dado que contiene una elevada cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y es necesario proteger de la oxidación antes del consumo. Por otra parte, existe interés en administrarlos en el colon debido a su potencial para prevenir el cáncer colorrectal y favorecer la salud del intestino (Karmeli, R A (1996) Historical Perspective and Potential Use of n-3 Fatty Acids in Therapy of Cancer Cachia Nutrition, Vol 12 (1) S2-S4; Dommels Y E M, Alink, G M, van Bladeren, P

ES 2 373 937 T3

J, van Ommen, B (2002) Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and colorectal carcinogenesis: results from cultured colon cells, animal models and human studies, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Vol 12 (4), 233-244). La tributirina y luteína también se incluyeron como ejemplos. La encapsulación de probióticos (es decir, un ejemplo de un componente dispersable en agua) utilizando esta tecnología se ha revelado anteriormente en WO 01/74175.

Se prepararon una serie de formulaciones utilizando proteína y/o carbohidrato (bruto o preprocesado) y mezclas de aceite con diferentes proporciones. Las formulaciones se prepararon para contener un 25 y un 50% de grasa en el polvo final.

La proteína utilizada en estos ejemplos fue caseinato de sodio, aislado de proteína de suero y proteína de leche hidrolizada. Los carbohidratos utilizados, de forma aislada o combinada, fueron glucosa, oligosacáridos, jarabe de glucosa deshidratado, almidones modificados, almidones resistentes y almidones naturales. Los polisacáridos, incluyendo pectina de alto metoxilo, alginato, carragenano, goma guar, se añadieron a las mezclas de proteína-carbohidrato en algunas formulaciones.

Fabricación de microcápsulas

Materiales

Los materiales del núcleo utilizados en los ejemplos incluyen: aceite de atún, tributirina y 15% (porcentaje en peso) de luteína (sobre todo como ésteres de luteína dimiristato y dipalmitato) en aceite de soja.

Las proteínas utilizadas como encapsulante en los ejemplos incluyen: caseinato de sodio (NaCas), aislado de proteína de suero (WPI), proteína de caseína hidrolizada (HCP) y proteína de suero hidrolizada (HWP).

Los carbohidratos utilizados en los ejemplos incluyen: monohidrato de dextrosa (Glu), maíz de cera, almidón de maíz, jarabe de glucosa deshidratado (DGS) almidón de trigo, oligofruktosa (oligo), dextrina de tapioca (K4484), almidón modificado (Capsul), almidón modificado (Hi-Cap 100), Hi-Maize, Hylon VII, Novelose 260 y Novelose 330, almidón de patata, alginato de sodio, carragenato kappa, pectina de alto metoxilo (HMP) y goma guar.

Preparación de encapsulantes de proteína-carbohidrato

En algunos casos, las mezclas sin reaccionar de proteína y carbohidratos (denominadas formulaciones NoMRP, dado que no han sido calentadas para inducir la formación de productos de la reacción de Maillard) se utilizaron como matriz de encapsulación. Para la preparación de encapsulantes de proteína-carbohidrato reaccionados (denominados formulaciones MRP, dado que se han calentado para inducir la formación de productos de la reacción de Maillard), la proteína se disolvió en agua a 60°C, utilizando una mezcladora de alta velocidad y a continuación se añadieron los azúcares, el almidón o el carbohidrato seleccionado. Cuando también se añadió un polisacárido, primero se dejó que el polisacárido se hidratara en agua a una temperatura de 90°C, antes de añadirlo a la mezcla de proteína-azúcar. El pH de las mezclas de proteína-azúcar/almidón/goma se ajustó a 7,5. La mezcla fue posteriormente vertida en latas de tres litros, sellada y calentada en la retorta a 98°C, donde se mantuvo durante 30 minutos, para posteriormente enfriarla hasta alcanzar la temperatura ambiente. Las formulaciones de microcápsulas se proporcionan en los siguientes ejemplos, juntos con los métodos empleados para la fabricación de microcápsulas.

Preparación de encapsulantes de proteína-almidón

La proteína se disolvió en agua a 60°C para hacer una solución del 15% de sólidos totales (TS), utilizando un mezclador de alta velocidad. El almidón (bruto o calentado, calentado y microfluidizado, extruido, procesado a alta presión y sometido a ultrasonidos) se preparó y procesó por separado para hacer dispersiones o soluciones del 10% de TS en agua a 70°C (véase Preparación de almidones para la microencapsulación, detallada a continuación). La solución de proteína del 15% de TS se mezcló con el almidón de 10% de TS para obtener una mezcla del 12% de TS con una proporción equivalente de proteína/almidón (1:1). Cuando se necesitó MRP, la mezcla se vertió después en latas de tres litros, que fueron selladas y calentadas en la retorta a 98°C, donde se mantuvo la mezcla durante 30 minutos, para después enfriarla hasta alcanzar los 60°C.

Preparación de almidones para la microencapsulación

Almidón bruto o no procesado

La dispersión de almidón del 10% de TS (sin pretratamiento aplicado) se mezcló con un 15% de TS de solución de proteína a 60°C.

Procesamiento con calor

Un 20% de TS de cada dispersión de almidón (salvo en el almidón de patata, donde se utilizó una dispersión del 10% de TS debido a la elevada viscosidad de 20% de TS) se calentó a 121°C durante 60 minutos en latas de 73 x 82 mm. Una vez procesado con calor, se añadió agua desionizada a 70°C para diluir la muestra hasta el 10% de TS en una

ES 2 373 937 T3

mezcladora de alta velocidad. Este almidón procesado con calor se mezcló con el 15% de TS de solución de proteína a 60°C. Esta mezcla se empleó posteriormente para la microencapsulación de bioactivos.

Procesamiento con calor y tratamiento con microfluidización

5 Un 20% de TS de cada dispersión de almidón (salvo en el almidón de patata, donde se utilizó una dispersión del 10% de TS debido a la elevada viscosidad al 20% de TS) se calentó a 121°C durante 60 minutos en latas de 73 x 82 mm. Una vez procesado con calor, se añadió agua desionizada a 70°C para diluir la muestra hasta el 10% de TS en un mezclador de alta velocidad, y se procesó a 60°C a través de un microfluidizador de escala piloto M-210B EH (MFIC, Newton MA, EE.UU). La planta se operó a 800 bares y durante tres pases, utilizando una combinación de módulo de procesamiento auxiliar Q50Z de 425 μm y una cámara de interacción E230Z de 200 μm (para la dispersión y disrupción celular). El almidón microfluidizado (MF) se mezcló con el 15% de TS de solución de proteína a 60°C para la microencapsulación.

Procesamiento con calor y tratamiento con presión ultra alta

15 Un 20% de TS de una dispersión de almidón se calentó a 121°C durante 60 minutos en latas de 73 x 82 mm. Una vez calentado con calor, se añadió agua desionizada a 70°C para diluir la muestra hasta el 10% de TS en un mezclador de alta velocidad, y se procesó mediante tratamiento con presión ultra alta a 6.000 bares durante 15 minutos, utilizando una unidad HPP-QFP 35L. El almidón tratado con presión ultra alta (HPP) se mezcló con el 15% de TS de solución de proteína a 60°C para la microencapsulación.

Procesamiento con calor y tratamiento con ultrasonidos

25 Un 20% de TS de una dispersión de almidón se calentó a 121°C durante 60 minutos en latas de 73 x 82 mm. Una vez procesado con calor, se añadió agua desionizada a 70°C para diluir la muestra al 10% en un mezclador de alta velocidad, y se procesó con tratamiento por ultrasonidos a 50 ml/min @ 380 vatios utilizando la unidad de 20 KHz. El almidón tratado con ultrasonidos (US) se mezcló con el 15% de TS de solución de proteína a 60°C para la microencapsulación.

Extrusión

30 Los almidones resistentes se procesaron utilizando un extrusor de dos hélices (modelo MPF 40, APV Baker, Peterborough PE3-6TA, Inglaterra), con un diámetro de hélice de 40 mm y un ratio de longitud/diámetro de 25:1, así como una configuración de hélice de baja tasa de corte. Se utilizó un molde de 4 mm en todo el ensayo. Las materias primas se introdujeron por el puerto de alimentación 1 a 15 kg/h para el procesamiento de almidón resistente, utilizando un alimentador gravimétrico (Ktron Soder AG CH-5702, Niederlenz) y se inyectó agua en el puerto 2 con una bomba volumétrica (Brook Crompton, Huddersfield, Inglaterra). La humedad del barril se inyectó al 20-40% y la temperatura de fusión en el molde se varió de 140 a 178°C con un incremento de la velocidad de la hélice de 150 a 250 rpm. Los almidones resistentes extruídos fueron molidos hasta conseguir un polvo con un tamaño de partícula de 0,2 mm. El 10% de TS de dispersión de almidón extruído se mezcló con el 15% de TS de solución de proteína a 60°C para la microencapsulación.

Preparación de aceite en emulsiones de agua

45 Las mezclas de proteína-carbohidrato y el aceite de atún se precalentaron a 60°C por separado. El núcleo bioactivo se añadió a la mezcla de proteína-carbohidrato, utilizando un mezclador de alta velocidad Silverson. La mezcla se homogeneizó entonces a presiones de 350 y 100 bares en dos fases, utilizando un homogeneizador Rannie.

Atomización de emulsiones

50 Las emulsiones homogeneizadas se atomizaron a una temperatura de alimentación de 50-60°C, una temperatura de entrada de 180°C y una temperatura de salida de 80°C, utilizando un atomizador secundario de producción Niro. El polvo se recogió de la cámara principal y se envasó.

Estimación de grasa extraíble con disolvente en polvos de aceite de atún

55 La estimación de grasa extraíble con disolvente se basó en el método de Pisecky (Handbook of Milk Powder Manufacture, 1997), salvo por el hecho de que el éter de petróleo se utilizó en lugar del tetracloruro de carbono. Se añadieron 50 ml de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C) a 10 g de polvo. La mezcla se agitó en un matraz cerrado durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a 60°C utilizando un evaporador giratorio. El residuo de grasa restante se secó entonces en un horno a 105°C durante 1 h.

Ensayos in vitro de las microcápsulas

65 La estabilidad de las microcápsulas en el estómago y el intestino delgado se estimó mediante la evaluación de las propiedades de liberación de aceite de las microcápsulas (a) incubadas en fluido gástrico simulado (SGF) (pH 12)

ES 2 373 937 T3

durante dos horas a 37°C y 100 rpm en una incubadora en baño de agua con agitador y (b) incubadas en SGF (dos horas a 37°C y 100 rpm en una incubadora en baño de agua con agitador), seguida de la exposición al fluido intestinal simulado (SIF) (pH 6.8) (3 horas a 37°C y 100 rpm). El SGF y el SIF se prepararon de acuerdo con los métodos proporcionados en la Farmacopea de Estados Unidos (US Pharmacopeia 2000 & National Formulary (USP 24 NF 19), Rockville, MD).

Para la estimación del aceite liberado por las microcápsulas in vitro

Se midió la grasa extraíble con disolvente de las muestras incubadas. La muestra fue transferida a un embudo de separación cerrado de 250 ml y extraída con éter de petróleo (75 ml más 2 x 25 ml). La muestra se filtró a través de un papel de filtrado de separación de fase, para obtener la fase de disolvente después de cada extracción. El disolvente se retiró para recuperar el aceite liberado.

Para la estimación de la luteína liberada in vitro

La microcápsula que contiene la luteína (1,0 g) se incubó secuencialmente con SGF (pH 1.2) y SIF (pH 6.8) como se ha señalado. Para la estimación de la luteína liberada, se midió la luteína extraíble con disolvente de las muestras incubadas. La extracción se realizó en un tubo centrífugo. La muestra se extrajo con éter de petróleo (15 ml más 2 x 10 ml). La muestra se centrifugó (2.000 rpm durante 10 minutos) después de cada extracción y se retiró la capa superior de disolvente. Los extractos de disolvente combinados se filtraron a través de un papel de filtrado de separación de fase, antes de la dilución con éter de petróleo. Se midió la absorbencia del extracto diluido a 444 nm y se determinó la concentración de luteína extraída.

Para la estimación de la tributirina liberada in vitro

La microcápsula que contiene la tributirina (10 g) se incubó secuencialmente con SGF (pH 1.2) y SIF (pH 6.8) como se señaló anteriormente. Para la estimación de las muestras de tributirina liberada que estuvieron expuestas a SGF, éstas solamente se utilizaron directamente y en el caso de las expuestas secuencialmente a SGF y SIF, se ajustaron a un pH 2. A esta mezcla se añadieron 2,5 g de NaCl y 15 ml de diclorometano, y la mezcla se centrifugó a 2.500 rpm durante 10 minutos a 5°C. La capa acuosa se eliminó y se conservó, mientras que la capa de diclorometano se decantó en un matraz cónico sin alterar el flotante del precipitado gelatinoso sobre la capa de diclorometano. La capa acuosa con el precipitado gelatinoso fue extraída con otros 15 ml de diclorometano. Los extractos de diclorometano se secaron sobre Na₂SO₄ anhidroso, antes del filtrado (filtro de jeringa PTFE de 0,45 µm). El diclorometano se retiró bajo nitrógeno, en un baño de agua templada. El material extraído se disolvió en 10 ml de hexano/alcohol isopropílico (99:1, v/v) y la solución se almacenó en un congelador. La cantidad de tributirina y ácido butírico en el extracto se analizó mediante HPLC de fase normal (Columna; columnas (250 mm x 4,6 mm ID) analítica y de protección PVA-Sil; detector de UV (210 nm)).

Ensayos in vivo de las microcápsulas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de unas 10 semanas de edad para el estudio *in vivo*. Las ratas no recibieron alimento sólido durante las 24 horas previas a la administración de la dosis, aunque pudieron beber libremente agua que contenía 2,5% de glucosa, 0,5% de NaCl y 0,005% KCl (todo w/v).

Preparación de aceite de atún radiomarcado: Se añadieron 0,5 ml o 25 µCi de trazador radiomarcado [¹⁴C] 18:3 ([¹⁴C] trilinolenina, 50-60 mCi/mmol; 50 uCi/ml) a 4,56 g de aceite de atún. Se prepararon dos lotes de muestras de aceite de atún con trilinolenina radiomarcada, uno para el tratamiento con aceite encapsulado (véase el ejemplo 19 para la formulación y la fabricación) y otro para el tratamiento con aceite libre (no encapsulado).

Tratamiento de ratas: El día del tratamiento las ratas fueron alimentadas intragástricamente, utilizando una aguja de alimentación forzada de acero inoxidable con 0,3 ml de aceite de pescado mezclado con un trazador radiomarcado [¹⁴C] 18:3 (0,27 g aceite de atún + 0,03 ml trazador [¹⁴C] 18:3) para el tratamiento de control o la emulsión de 2 ml (0,09 g aceite de atún + 0,01 ml trazador [¹⁴C] 18:3) para el tratamiento microencapsulado.

Muestras de tejido: Cuando habían transcurrido 4,9 y 14 horas desde el tratamiento, las ratas fueron anestesiadas y se tomó una muestra de sangre mediante punción cardiaca. El estómago, el intestino delgado, el intestino ciego y el colon fueron retirados. El intestino delgado se dividió en dos secciones, cada segmento del tracto GI se irrigó con 0,9% de NaCl y los lavados se recogieron y congelaron. Los segmentos del tracto GI se congelaron para un análisis posterior. Las heces también se recogieron para el análisis en determinados puntos temporales. Los tejidos y las heces se pesaron, al igual que las muestras tomadas para el análisis.

Análisis de muestras de tejido: La radioactividad de los lavados del tracto GI que contenía todo el aceite no absorbido (tanto el aceite liberado como el encapsulado) se midió, para estimar la cantidad total de radioactividad. Las muestras de tejido se disolvieron durante la noche en solubilizador de tejido BTS-450R. Las sustancias fecales se disolvieron en BTS-450^R, con algún tratamiento previo. El cóctel de escintilación líquido Ready Organic^R se añadió a cada muestra y la muestra se sometió al conteo de escintilación líquida en un contador de escintilación Packard 1500 Tri-Carb.

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 1

Formulaciones y fabricación de polvos con 25% de carga de aceite, con mezclas calentadas o no calentadas de proteína-glucosa/jarabe de glucosa deshidratado o proteína-oligosacárido como encapsulantes

5

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución de NaCas (Alanato) a 60°C, añadir azúcares [glucosa y DGS (Maltostar)], (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Temperatura de entrada (Ti)/temperatura de salida (To).
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Glucosa H ₂ O	25,0%	7,7%	
Mallostar 30	25,0%	7,7%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

10

15

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir oligosacárido, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Raftilose P95	50,0%	15,4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

20

25

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución WP1 (Alacen) a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To
Alacen 895	25,0%	7,7%	
Glucosa H ₂ O	25,0%	7,7%	
Mallostar 30	25,0%	7,7%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

30

35

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir azúcares oligosacáridos, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	7,7%	
Raftilose P95	50,0%	15,4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100 0%	100 0%	

40

45

Ejemplo 2

Formulaciones y fabricación de polvos con 50% de carga de aceite, con mezclas calentadas o no calentadas de proteína-glucosa/jarabe de glucosa deshidratado o proteína-oligosacárido como encapsulantes

50

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	6,7%	
Glucosa H ₂ O	16,7%	67%,	
Mallostar 30	16,7%	67%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

55

60

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir oligosacárido

65

ES 2 373 937 T3

Alanato 180	16,7%	6,7%	(Raftilose), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Raftilose P95	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100 0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7%	6,7%	
Glucosa H ₂ O	16,7%	6,7%	
Mallostar 30	16,7%	6,7%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir azúcares oligosacáridos, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7,0%	6,7%	
Raftilose P95	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 3

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas calentadas de proteína-almidón como encapsulantes

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir almidón (Capsul), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Capsul	50,0%	15,4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir almidón (Hi-CAP), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Hi-Cap 100	50,0%	15,4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir dextrina, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Dextrina de tapioca K4484	500%	15,4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir dextrina, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	7,7%	
Dextrina de tapioca K4484	50 0%	15 4%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 4

Formulaciones y fabricación de polvos con un 50% de carga de aceite con mezclas calentadas de proteína-almidón como encapsulantes

5

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	6,7%	
Capsul	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

10

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	6,7%	
Hi-Cap 100	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

15

20

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir dextrina, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	6,7%	
Dextrina de tapioca K4484	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

25

30

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir dextrina, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7%	6,7%	
Dextrina de tapioca K4484	33,3%	13,3%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

35

40

Ejemplo 5

Formulaciones y fabricación de polvos con 25% de carga de aceite, con mezclas calentadas de proteína-glucosa-saljarabe de glucosa o proteína-oligosacárido en combinación con gomas como encapsulantes

50

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares y alginato (Protanal), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Glucosa H ₂ O	25,0%	7,7%	
Mallostar 30	22,5%	6,9%	
Protanal	2,5%	0,8%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

55

60

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		77,7%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y goma guar, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	5,6%	
Raftilose P95	48,75%	10,9%	
Guar WW250F	1,25%	0,3%	
Aceite de atún	25,0%	5,6%	
Total	100,0%	100,0%	

65

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato (Gelcarin), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	48,75%	13,0%	
Gelcarin GP812	1 25%	0,3%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y pectina de alto metoxilo (HMP), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de glucosa-DGS y pectina de alto metoxilo (HMP), (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	6,7%	
1:1 GkDGS	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		77,7%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir solución de oligosacárido y goma guar, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	5,6%	
Raftilose P95	48,75%	10,9%	
Guar VVW250F	1,25%	0,3%	
Aceite de atún	25,0%	5,6%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato a 60°C, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	48,75%	13,0%	
Gelcarin GP812	1 25%	0 3%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP a 60°C, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 6

Formulaciones y fabricación de polvos con 50% de carga de aceite, con mezclas calentadas de proteína-glucosa-sajarabe de glucosa o proteína-oligosacárido en combinación con gomas como encapsulantes

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		60,0%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares y alginato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	6,7%	
Glucosa	16,7%	6,7%	
Mallostar 30	15,0%	6,0%	
Protanal	1,7%	0,7%	
Aceite de atún	50,0%	20,0%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,9%	Preparar solución HWP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y goma guar, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
NaCas	16,7%	5,0%	
Raftilose P95	32,5%	9,8%	
Guar WW250F	0,8%	0,3%	
Aceite de atún	50,0%	15,0%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,6%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	32,5%	11,5%	
Gelcarin GP 812	0,8%	0,3%	
Aceite de atún	50,0%	17,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,5%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir solución de azúcares oligosacáridos y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	31,7%	11,2%	
HMP RS400	1,7%	0,6%	
Aceite de atún	50,0%	17,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,9%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir solución de oligosacárido y goma guar, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7%	5,0%	
Raftilose P95	32,5%	9,8%	
Guar WW250F	0,8%	0,3%	
Aceite de atún	50,0%	15,0%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		53,1%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	32,5%	11,5%	
Gelcarin GP812	0,8%	0,3%	
Agua para dispersión de goma		11,5%	
Aceite de atún	50,0%	17,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		53,3%	Preparar solución WPI a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP a 60°C, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alacen 895	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	31,7%	11,2%	
HMP RS400	1,7%	0,6%	
Agua para dispersión de goma		11,2%	
Aceite de atún	50,0%	17,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 7

Formulaciones y fabricación de polvos con 25% de carga de aceite, con mezclas calentadas de hidrolizado de proteína-oligosacárido en combinación con gomas como encapsulantes

5

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,2%	Preparar solución de proteína de caseína hidrolizada (HCP) a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato a 60°C, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HCP 102	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	48,75%	13,0%	
Gelcarin GP812	1,25%	0,3%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

10

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución HCP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HCP 102	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

20

25

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,2%	Preparar solución de proteína de suero hidrolizada (HWP) a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HWP 205	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	48,75%	13,0%	
Gelcarin GP812	1,25%	0,3%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

30

35

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución HWP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HWP 205	25,0%	6,7%	
Raftilose P95	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

40

45

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		73,1%	Preparar solución HWP a 60°C, añadir solución de glucosa-DGS y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HWP 205	25,0%	6,7%	
1:1 Glu:DGS	47,5%	12,7%	
HMP RS400	2,5%	0,7%	
Aceite de atún	25,0%	6,7%	
Total	100,0%	100,0%	

50

55 Ejemplo 8

Formulaciones y fabricación de polvos con 50% de carga de aceite, con mezclas calentadas de hidrolizado-oligosacárido en combinación con gomas como encapsulantes

60

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,6%	Preparar solución HOP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HOP 102	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	32,5%	11,5%	
Gelcarin GP812	0,8%	0,3%	
Aceite de atún	50,0%	17,7%	
Total	100,0%	100,0%	

65

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,5%	Preparar solución HCP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HCP 102	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	31,7%	11,2%	
HMP RS400	1,7%	0,6%	
Aceite de atún	50,0%	17,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,6%	Preparar solución HWP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y carragenato, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HWP 205	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	32,5%	11,5%	
Gelcarin GP812	0,8%	0,3%	
Aceite de atún	50,0%	17,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		64,5%	Preparar solución HWP a 60°C, añadir solución de oligosacárido y HMP, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
HWP 205	16,7%	5,9%	
Raftilose P95	31,7%	11,2%	
HMP RS400	1,7%	0,6%	
Aceite de atún	50,0%	17,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 9

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con almidón resistente procesado o bruto (almidón de patata)

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón de patata en bruto)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de patata	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón de patata procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar. Preparar la solución NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de patata	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón de patata microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de patata	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón de patata extruído)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruído de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de patata	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 10

15 *Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con Hylon VII o almidón resistente preprocesado (Hyfon VII)*

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100 0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100 0%	100 0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100 0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII extruído)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruído de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100 0%	100 0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 11

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con Hi-Maize 1043 o almidón resistente preprocesado (Hi-Maize 1043)

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hi-Maize)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hi-Maize 1043	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hi-Maize procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 60°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hi-Maize 1043	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hi-Maize microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pasés. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hi-Maize 1043	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hi-Maize extruído)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruído de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hi-Maize 1043	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 12

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con Novelose 260 o almidón resistente procesado (Novelose 260)

5

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 260)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 260	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

10

15

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 260 procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 260	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

20

25

30

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 260 microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 260	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

35

40

45

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruido de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 260	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

50

55

60

65

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 13

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con Novelose 330 o almidón resistente procesado (Novelose 330)

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 330)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 330	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 330 procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares. atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 330	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 330 microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 330	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Novelose 330 extruído)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruído de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Novelose 330	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 14

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas de caseinato de sodio con Hylon VII o almidón resistente tratado con ultrasonidos o procesado a alta presión (Hylon VII)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado x 1 pase y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-1 pase. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100 0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado x 3 pases y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII extruído)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón extruído de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII tratado con alta presión)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, HPP a 600 MPa, durante 15 minutos. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII tratado con ultrasonidos)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, US utilizando una unidad de 20 KHz @ 50 ml por minuto, 380 vatios. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 15

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de carga de aceite con mezclas calentadas y sin calentar de caseinato de sodio con almidones en bruto y almidón preprocesado

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Maíz de cera	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-1 pase. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Maíz de cera	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de maíz	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-1 pase. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de maíz	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 10% de TS a 70°C. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con la dispersión de almidón anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de trigo	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-1 pase. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Almidón de trigo	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 16

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% (luteína en aceite) en mezclas calentadas y no calentadas de proteína-azúcar-almidón como encapsulantes

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir DGS y almidón (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir luteína calentada a 90°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 160	25,0%	7,7%	
Mallostar 30	25,0%	7,7%	
Dextrina de tapioca K4484	25,0%	7,7%	
Luteína en aceite	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ejemplo 17

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de tributirina en mezclas calentadas de proteína-azúcar o proteína-azúcar-almidón RS como encapsulantes

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento
Agua		69,2%	Preparar solución NaCas a 60°C, añadir azúcares, (preferiblemente, ajustar pH de la solución a 7,5, calentar a 98°C y mantener durante 30 minutos, enfriar a 60°C), añadir tributirina, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 160	25,0%	7,7%	
Glucosa	25,0%	7,7%	
Mallostar 30	25,0%	7,7%	
Tributirina	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado y procesado con calor)
Agua		69,2%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C, añadir azúcar y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir tributirina, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Glucosa	25,0%	7,7%	
Hylon VII	25,0%	7,7%	
Tributirina	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 18

Formulaciones y fabricación de polvos con un 25% de aceite de atún en mezclas calentadas de NaCas-azúcar-HylonMF o NaCas-HylonMF o NaCas-StarPlus MF como encapsulantes

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado y procesado con calor)
Agua		69,2%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C, añadir azúcar y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite de atún, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Alanato 180	25,0%	7,7%	
Glucosa	25,0%	7,7%	
Hylon VII	25,0%	7,7%	
Aceite de atún	25,0%	7,7%	
Total	100,0%	100,0%	

ES 2 373 937 T3

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Hylon VII	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando Star Plus A microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de Star Plus A de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anterior. (Preferiblemente, calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Star Plus A	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ingrediente	Composición polvo	Composición emulsión	Pasos de procesamiento (utilizando Star Plus A microfluidizado y procesado con calor)
Agua		84,6%	Preparar la dispersión de Star Plus P de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite calentado a 60°C, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C Ti/To.
Star Plus P	37,5%	5,8%	
Alanato 180	37,5%	5,8%	
Aceite de atún	25,0%	3,8%	
Total	100,0%	100,0%	

Ejemplo 19

Formulaciones y fabricación de polvos con 25% de aceite de atún (+ trazador radiomarcado) en mezclas calentadas de proteína-azúcar-almidón RS como encapsulantes para ensayos in vivo

Ingrediente	Ingrediente peso (g)	Composición emulsión (%)	Pasos de procesamiento (utilizando almidón Hylon VII microfluidizado y procesado con calor)
Agua	82,47	82,04%	Preparar la dispersión de almidón de 20% de TS a 70°C, procesar en latas de 73 x 82 mm a 121°C-60 minutos, enfriar, añadir el agua restante para componer hasta el 10% de TS, microfluidizar a 800 bares-3 pases. Preparar la solución de NaCas de 15% de TS a 60°C, añadir azúcar y mezclar con el almidón procesado anteriormente. (Preferiblemente calentar la mezcla de proteína-glucosa-almidón en latas a 98°C-30 minutos, enfriar hasta 60°C). Añadir aceite de atún radiomarcado, homogeneizar a 350/100 bares, atomizar a 180/80°C T1/To.
Alanato 180	4,33	4,31%	
Glucosa	4,33	4,31%	
Hylon VII	4,33	4,31%	
Aceite de atún	4,56	4,54%	
Trazador radiomarcado [¹⁴ C] 18:3	0,50 ml (25 uCi)	0,50%	
Sólidos totales	18,05	18,0%	
Total	100,52	100,0%	

Características de las microcápsulas *in Vitro*

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 1 se muestra en la Figura 1 de las ilustraciones. La grasa extraíble con disolvente en todos los polvos (25% de grasa en polvo) fue inferior al 3% (de la grasa total), lo que indica que la eficiencia de la encapsulación fue buena. El aceite liberado en SGF fue inferior al 2% de la grasa total para todas las formulaciones. El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 4% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 22% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Por otra parte, el tratamiento con calor aplicado al encapsulante de WPI-azúcar puede aumentar la liberación en SGF+SIF. Dependiendo del tipo de proteína y de si el tratamiento con calor se aplica al encapsulante, el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un lugar específico del tracto GI.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 2 se muestran en la figura 2 de las ilustraciones. La grasa extraíble con disolvente en todos los polvos (50% de grasa en polvo) fue inferior al 3% (de la grasa total), lo que indica que se mantuvo una buena eficiencia de la encapsulación cuando el ratio de la grasa con respecto al material de encapsulación se incrementó de 1:3 en los polvos con 25% de grasa al 1:1 en los polvos con un 50% de grasa. El aceite liberado en SGF fue inferior al 2% de la grasa total para todas las formulaciones. El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 4% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 30% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. La tendencia en las propiedades de liberación de las microcápsulas de la Figura 2 con polvos con un 50% de grasa es idéntica a la observada en la Figura 1 para los polvos con un 25% de grasa. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Por otra parte, el tratamiento con calor aplicado al encapsulante de WPI-azúcar puede aumentar la liberación en SGF+SIF. Dependiendo del tipo de proteína y de si el tratamiento con calor se aplica al encapsulante, el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un lugar específico del tracto GI.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 3 se muestran en la Figura 3 de las ilustraciones. Las formulaciones (polvos con 25% de grasa) obtenidas con proteína-almidón calentado como encapsulantes registraron un bajo nivel de grasa extraíble con disolvente (<1% de la grasa total). El aceite liberado en SGF fue inferior al 2% de la grasa total para todas las formulaciones. El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 4% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 12,5% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Dependiendo del tipo de proteína utilizado el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un lugar específico del tracto GI.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 4 se muestran en la Figura 4 de las ilustraciones. Las formulaciones (polvos con 50% de grasa) obtenidas con proteína-almidón calentado como encapsulantes registraron un nivel más elevado de grasa extraíble con disolvente (1 a 20% de la grasa total) que la formulación correspondiente para los polvos con un 25% de grasa. El aceite liberado en SGF fue inferior al 2% de la grasa total para todas las formulaciones. El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 5% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 15% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Dependiendo del tipo de proteína utilizado el

ES 2 373 937 T3

núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un lugar específico del tracto GI. La grasa extraíble con disolvente en polvo no esta relacionada con la grasa extraíble con disolvente en fluidos de SGF y SIF.

5 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 5 se muestran en la Figura 5 de las ilustraciones. Para los polvos con un 25% de grasa, el uso de gomas en combinación con proteína-glucosa/jarabe de glucosa deshidratado o proteína-oligosacárido como encapsulante resultó en polvos con un bajo nivel de grasa extraíble en polvo (<3% de la grasa total) y en SGF (<2% de la grasa total). El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 7% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 22,8% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. Las formulaciones a base de caseinato con gomas liberaron más grasa (Figura 5) que formulaciones similares sin goma (Figura 2) tras la exposición secuencial a SGF y SIF. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Dependiendo del tipo de proteína utilizado, el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un sitio específico del tracto GI.

15 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 6 se muestran en la Figura 6 de las ilustraciones. Las tendencias observadas para los polvos con un 50% de grasa que contienen gomas en combinación con proteína-glucosa/jarabe de glucosa deshidratado u oligosacárido (Figura 6) son similares a las observadas para las composiciones con polvos con un 25% de grasa (Figura 5). Todas las formulaciones registraban un bajo nivel de grasa extraíble en polvo (<4% de la grasa total) y SGF (<2% de la grasa total). El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 5% de la grasa total para las microcápsulas a base de caseína y de hasta el 23% de la grasa total para las microcápsulas a base de WPI. La cantidad de aceite liberado en los polvos con un 50% de grasa (Figura 6) es significativamente mayor que en el caso de los polvos con un 25% de grasa (Figura 5), tras la exposición secuencial a SGF y SIF, en el caso de las formulaciones a base de WPI. En estos ejemplos, las formulaciones a base de NaCas ofrecen una mejor protección que las formulaciones a base de WPI. Dependiendo del tipo de proteína utilizado, el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un sitio específico del tracto GI.

25 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 7 se muestran en la Figura 7 de las ilustraciones. Las proteínas de la leche hidrolizadas se pueden utilizar en lugar de proteínas completas para la encapsulación del aceite. Para los polvos con un 25% de grasa, el uso de proteína hidrolizada en combinación con oligosacárido y polisacárido como encapsulante resultó en unos polvos con un bajo nivel de grasa extraíble en polvo (<3% de la grasa total). El aceite liberado en SGF fue inferior al 9% de la grasa total en todas las formulaciones. El aceite liberado en SGF+SIF fue inferior al 12% en todas las formulaciones. A pesar de que las combinaciones de caseína hidrolizada con oligosacárido y polisacáridos fueron menos efectivas para proteger los aceites frente a la liberación en SGF+SIF en comparación con las formulaciones correspondientes con la proteína matriz (caseinato de sodio), la tendencia inversa se observó con el uso de proteína de trigo hidrolizada con oligosacárido y carragenato (comparar Figs 5 y 7).

35 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 8 se muestran en la Figura 8 de las ilustraciones. Para los polvos con un 50% de grasa, el uso de proteína hidrolizada en combinación con oligosacárido y polisacárido como encapsulante resultó en polvos con un bajo nivel de grasa extraíble en polvo (<3% de la grasa total). A pesar de que la grasa extraíble con disolvente en polvos (50% de grasa) fue baja, la formulación a base de caseína hidrolizada que contenía carragenato liberó una cantidad significativa del aceite en SGF (77% de la grasa total) y en SGF+SIF (51% de la grasa total). Esta formulación será un sistema de administración adecuado si el lugar idóneo para la administración selectiva es el estómago o el intestino delgado. Las que contenían caseína hidrolizada o proteína de trigo hidrolizada con pectina de alto metoxilo fueron comparativamente mejores por lo que respecta a la protección de su carga que las de carragenato, con una liberación en SGF+SIF inferior al 3% de la grasa total. En estos ejemplos, la formulación a base de HWP ofrece una mejor protección que la formulación a base de HCP. Dependiendo del tipo de combinación de proteína-polisacárido utilizada, el núcleo puede ser liberado de forma selectiva en un sitio específico del tracto GI.

50 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 9 se muestran en la Figura 9 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que los polvos con un 25% de grasa obtenidos con combinaciones calentadas y sin calentar de caseinato y almidón de patata preprocesado o en bruto registraron un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 3 y el 8% de la grasa total, una cifra generalmente superior que las registradas con combinaciones de proteínas con azúcar/jarabe de glucosa deshidratada u oligosacáridos. Todas las formulaciones con almidón de patata registran una liberación de aceite muy reducida *in vivo*. La exposición a SGF resultó en la liberación de <0,6% de la grasa total y la exposición secuencial a SGF y SIF resultó en una liberación de entre el 4 y el 8% de la grasa total.

55 Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 10 se muestran en la Figura 10 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que los polvos con un 25% de grasa obtenidos con combinaciones calentadas y sin calentar de caseinato e Hylon VII preprocesado o sin procesar registraron un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 13 y el 26% de la grasa total, una cifra generalmente superior que las registradas con combinaciones de proteínas con azúcar/jarabe de glucosa deshidratado u oligosacáridos o almidón de patata, lo que indica que la eficiencia de la encapsulación de las formulaciones con Hylon VII fue significativamente inferior. El uso de Hylon VII que había sido sometido a microfluidización o extrusión antes de combinarlo con la proteína mejoró la eficiencia de la encapsulación. Todas las formulaciones con Hylon VII registran un nivel muy bajo de liberación de aceite *in vitro*. La exposición a SGF que resulta en la hidratación de la cápsula provocó una liberación mínima de <0,8% de la grasa total y la exposición secuencial a SGF y SIF provocó una liberación de entre el 3 y el 7% de la grasa total.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 11 se muestran en la Figura 11 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que los polvos con un 25% de grasa obtenidos con combinaciones calentadas y sin calentar de

ES 2 373 937 T3

caseinato y Hi-Maize preprocesado o sin procesar registraron un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 13 y el 26% de la grasa total. El uso de Hi-Maize que había sido sometido a microfluidización o extrusión antes de combinarlo con la proteína mejoró la eficiencia de la encapsulación. Todas las formulaciones con Hi-Maize registran un nivel muy bajo de liberación de aceite *in vitro*. La exposición a SGF que resulta en la hidratación de la cápsula provocó una liberación mínima de <1% de la grasa total y la exposición secuencial a SGF y SIF provocó una liberación de entre el 4 y el 6% de la grasa total.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 12 se muestran en la Figura 12 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que los polvos con un 25% de grasa obtenidos con combinaciones calentadas y sin calentar de caseinato y Novelose 260 preprocesado o sin procesar registraron un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 14 y el 25% de la grasa total. El uso de Novelose 260 que había sido sometido a microfluidización antes de combinarlo con la proteína mejoró la eficiencia de la encapsulación. Todas las formulaciones con Novelose 260 registran un nivel muy bajo de liberación de aceite *in vitro*. La exposición a SGF que resulta en la hidratación de la cápsula provocó una liberación mínima de <1% de la grasa total y la exposición secuencial a SGF y SIF provocó una liberación de entre el 2 y el 6% de la grasa total. Las características de las formulaciones con Novelose 260 fueron similares a las observadas en las formulaciones con Hylon VII (Figura 10) o Hi-Maize (Figura 22), que al igual que Novelose 260 (Figura 12) son almidones de tipo RS2.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 13 se muestran en la Figura 13 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que los polvos con un 25% de grasa obtenidos con combinaciones calentadas y sin calentar de caseinato y Novelose 330 preprocesado o sin procesar (un almidón de tipo RS3) registraron un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 13 y el 33% de la grasa total. El uso de Novelose 330 que había sido sometido a extrusión antes de combinarlo con la proteína mejoró la eficiencia de la encapsulación. Todas las formulaciones con Novelose 330 registran un nivel muy bajo de liberación de aceite *in vitro*. La exposición a SGF que resulta en la hidratación de la cápsula provocó una liberación mínima de <1% de la grasa total y la exposición secuencial a SGF y SIF provocó una liberación de entre el 3.1 y el 80% de la grasa total.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 14 se muestran en la Figura 14 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que el preprocesamiento de los almidones utilizando tecnologías emergentes para el procesamiento de los alimentos (como la microfluidización, el procesamiento a alta presión o los ultrasonidos) y la extrusión podrían mejorar las propiedades de los almidones utilizados en combinación con caseína como sistemas de administración en el tracto GI. El aceite liberado en SGF fue inferior al 1,2% de la grasa total en el caso de los almidones preprocesados. La liberación de aceite en SGF+SIF fue inferior al 10% en los almidones preprocesados. Todos los almidones preprocesados registran un nivel inferior de liberación de aceite *in vitro* en comparación con la formulación que contiene almidón sin procesar.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 15 se muestran en la Figura 15 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que el uso de almidón natural no RS y sus contrapartes preprocesadas en combinación con proteína produjeron polvos con un nivel de grasa extraíble en disolvente de entre el 5,5 y el 13,6% de la grasa total. El aceite liberado en SGF fue inferior al 2% de la grasa total. La liberación de aceite en SGF+SIF fue de entre un 12 y un 14% (Figura 15), una cifra ligeramente superior a la observada cuando se utilizaron almidones resistentes en combinación con proteína para la encapsulación (ver las Figuras 9-14).

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 16 que contienen luteína en aceite se muestran en la Figura 16 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que la luteína estaba protegida en la microcápsula de polvo (0,4-2,5% de luteína no encapsulada). La luteína liberada en SGF también fue muy baja (2,5-4% de la luteína total). La luteína liberada en SGF+SIF fue de entre el 34 y el 51% (Figura 16).

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 17 que contienen tributirina se muestran en la Figura 17 de las ilustraciones. Toda la tributirina fue liberada tras la exposición secuencial a SGF y SIF en la formulación de NaCas-azúcar, y hasta el 83% en la formulación de NaCas-azúcar-almidón RS. Los resultados sugieren que la formulación con almidón RS ha mejorado la protección de la tributirina en el tracto GI.

Las propiedades de las formulaciones del ejemplo 18 que contienen un 25% de aceite de atún en mezclas calentadas de NaCas-azúcar-HylonMF o NaCas-HylonMF o NaCas-StarPlus MF como encapsulantes se muestran en la Figura 18 de las ilustraciones. Los resultados demuestran que la adición de glucosa a la formulación de NaCas-Hylon puede mejorar la eficiencia de encapsulación de la microcápsula de polvo, sin afectar a la liberación en SGF y SGF+SIF. El uso de almidón acetilado (StarPlusA) o almidón propionilado (Starplus P) en lugar de Hylon en las formulaciones que contienen almidón resistente en combinación con NaCas incrementó la liberación en SGF+SIF de un 5% en el caso del Hylon a un 12 y un 25% en el caso del StarPlus A y StarPlus P, respectivamente (Figura 18), aunque no se produjo ninguna diferencia en la cantidad de liberación en SGF.

Características de liberación de las microcápsulas de aceite de atún in vivo

El resultado del experimento *in vivo* (formulación del ejemplo 19) se muestra en las Figuras 19a y 19B de las ilustraciones. Los contenidos del lumen se expresaron como un porcentaje de la dosis de radiactividad administrada para indicar la abundancia relativa entre los grupos de tratamiento. Las figuras muestran el porcentaje de la dosis de radiactividad administrada recuperado tras la administración de la dosis con C14 trilinolenina como aceite libre tras

ES 2 373 937 T3

4, 9 y 14 horas. Esto incluye los contenidos del lumen, tejido y heces. Los datos se expresan como un porcentaje de la radiactividad total del lumen para mostrar la distribución relativa en el sistema. Todas las ratas n=5 en cada caso, salvo por la Fig. 19b a las 14 horas, donde n=4.

5 Los resultados indicaron que el tratamiento con aceite microencapsulado a las 9 horas resultó en un nivel superior de radiactividad (Figura 19a) en el ciego y el colon (18 y 35%) que el tratamiento con aceite libre, con solo alrededor de un 5% en el ciego a las 4 horas y alrededor del 10% en el colon a las 4 horas, y cantidades mínimas de radiactividad a las 9 horas (Figura 19b). Los niveles de radiactividad en el lumen para el tratamiento con aceite libre fueron bajos en todos los puntos temporales, lo que indica que incluso en 4 horas se puede producir una importante absorción y metabolismo de CO₂. En general, el estudio *in vivo* indica que el proceso de microencapsulación tuvo un éxito razonable por lo que respecta a la protección del aceite de pescado frente a la absorción y el metabolismo temprano en el estómago y el tracto GI superior. En el caso del tratamiento con aceites microencapsulados, la recuperación fue elevada a las 4 y a las 9 horas, y en estos puntos temporales la radiactividad estaba en el estómago a las 4 horas o en el ciego y el colon a las 9 horas. Las elevadas cantidades en el ciego y el colon indican que el aceite microencapsulado pasó por el intestino delgado sin una absorción significativa. En el caso del aceite libre, las cantidades que llegaron al ciego y al colon fueron menores, principalmente porque la recuperación de la dosis administrada fue baja en todos los puntos temporales, lo que indica un mayor metabolismo. Incluso en el punto temporal de las 4 horas, el aceite ya había pasado por el intestino delgado. El radiomarcado retenido en los tejidos a las 14 horas en todos los grupos fue escaso, lo que indica que la conversión a lípidos endógenos no fue significativa.

20 Por lo anteriormente mencionado, las personas con conocimientos en el campo apreciarán que la presente invención proporciona un vehículo de administración en el colon fácil de usar, aunque efectivo, además de preservar los ingredientes delicados del núcleo durante el almacenamiento y el procesamiento. Las personas con conocimientos en el campo apreciarán también que esta invención se puede aplicar en diversas realizaciones diferentes, variando las proteínas y carbohidratos encapsulantes, sin desviarse de las enseñanzas de la misma.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un método para preparar microcápsulas para almacenar agentes terapéuticos y nutricionales inestables en almacenamiento para la administración selectiva en lugares predeterminados del tracto gastrointestinal, que incluye los pasos de:

- 10 a) Seleccionar un aceite terapéutico o nutricional, agente terapéutico o nutricional soluble en aceite o dispersable en aceite para formar una fase de aceite;
- 15 b) Dispersar una proteína formadora de película soluble en agua y un almidón resistente tratado en la fase acuosa;
- c) Mezclar el componente (a) con el componente (b) y homogeneizar la mezcla para obtener una emulsión de aceite en agua.
- d) Opcionalmente deshidratar la emulsión para obtener una fórmula en polvo en la que el agente o aceite terapéutico o nutricional está rodeado por el componente (b),

20 encapsulando así el agente terapéutico o nutricional inestable en almacenamiento.

2. Un método definido en la reivindicación 1 en el que el almidón resistente tratado es un almidón resistente que ha sido tratado para aumentar el número de grupos de azúcares reductores.

25 3. Un método definido en la reivindicación 1 en el que la proteína se selecciona de las proteínas de la leche, incluyendo la caseína y las proteínas del suero.

30 4. Un material de encapsulación para utilizarlo con agentes terapéuticos y nutricionales inestables en almacenamiento que libera estos agentes terapéuticos y nutricionales en lugares predeterminados del tracto gastrointestinal, y donde el material de encapsulación se forma combinando un almidón resistente tratado de grado alimentario con una proteína soluble en agua de grado alimentario.

35 5. Un material de encapsulación recogido en la reivindicación 5 en el que el almidón resistente tratado es un almidón resistente que ha sido tratado para aumentar el número de grupos de azúcares reductores.

6. Un material de encapsulación recogido en la reivindicación 4 en el que la proteína se selecciona de las proteínas de la leche, incluyendo la caseína y las proteínas del suero.

40 7. Un producto terapéutico o nutricional que se pueda proporcionar por vía oral para la administración de un agente terapéutico o nutricional en el tracto gastrointestinal, donde el agente incluye un aceite o un componente soluble o dispersable en aceite, que está encapsulado en un material recogido en la reivindicación 4.

45

50

55

60

65

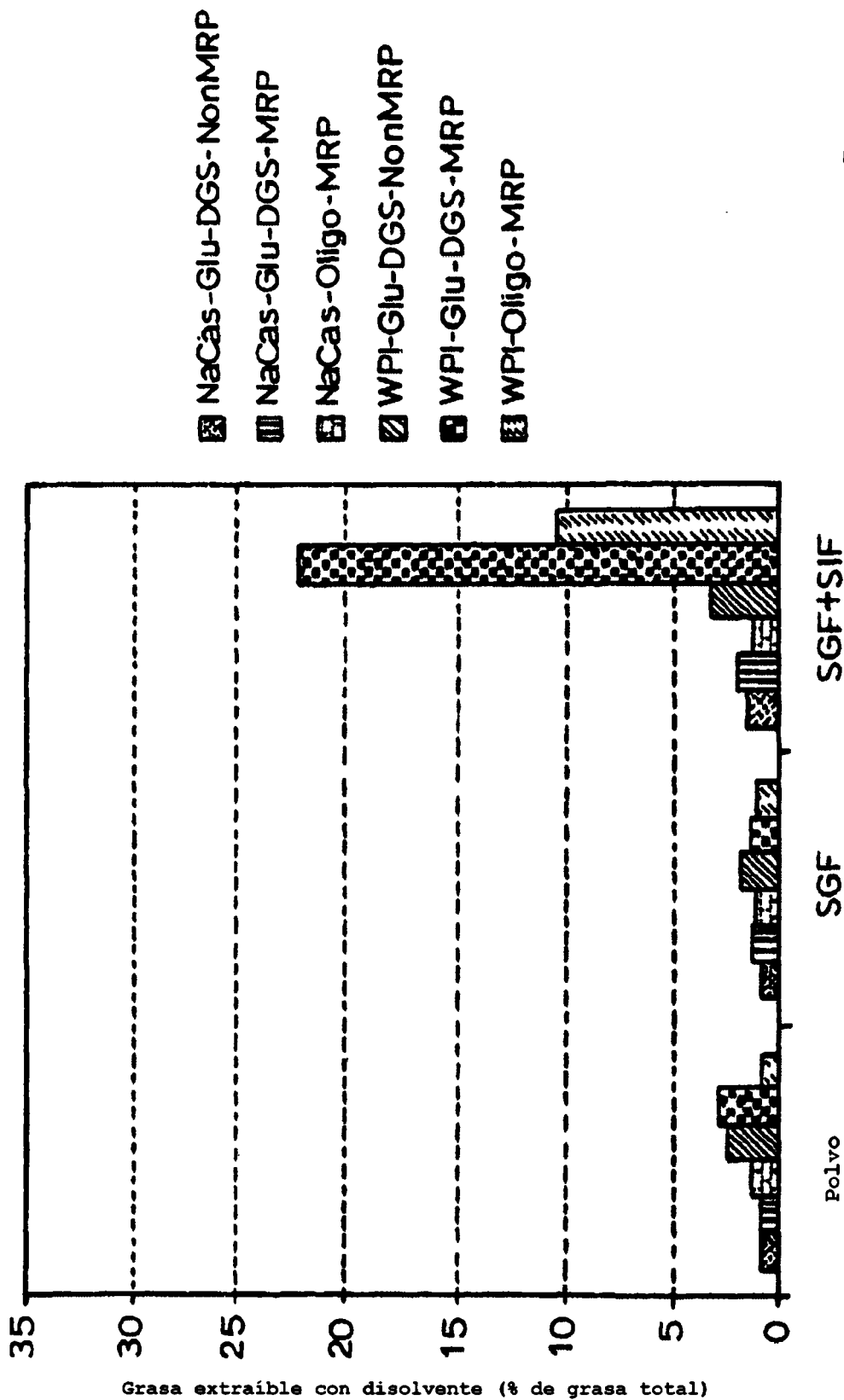


Fig.1.

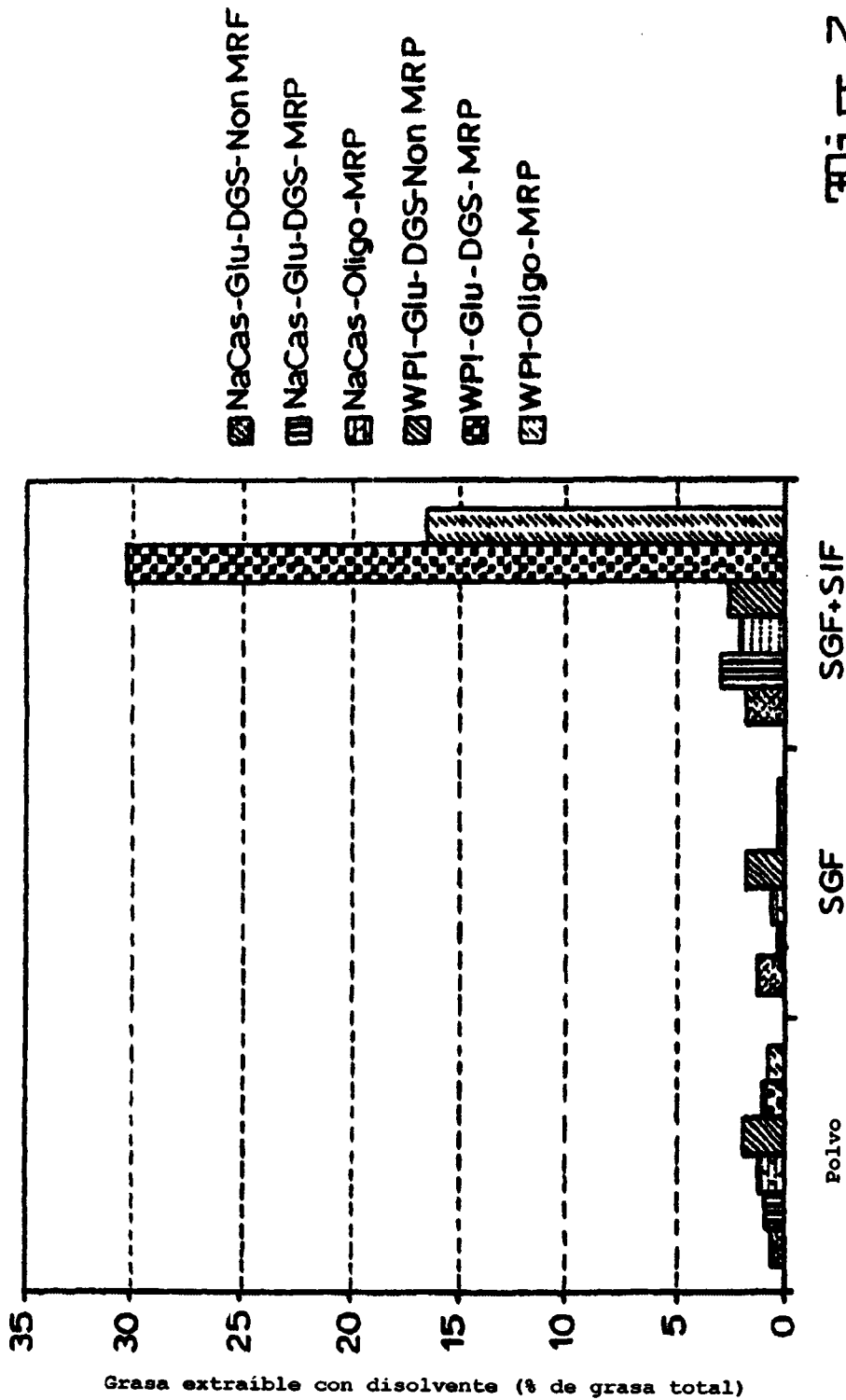


Fig. 2.

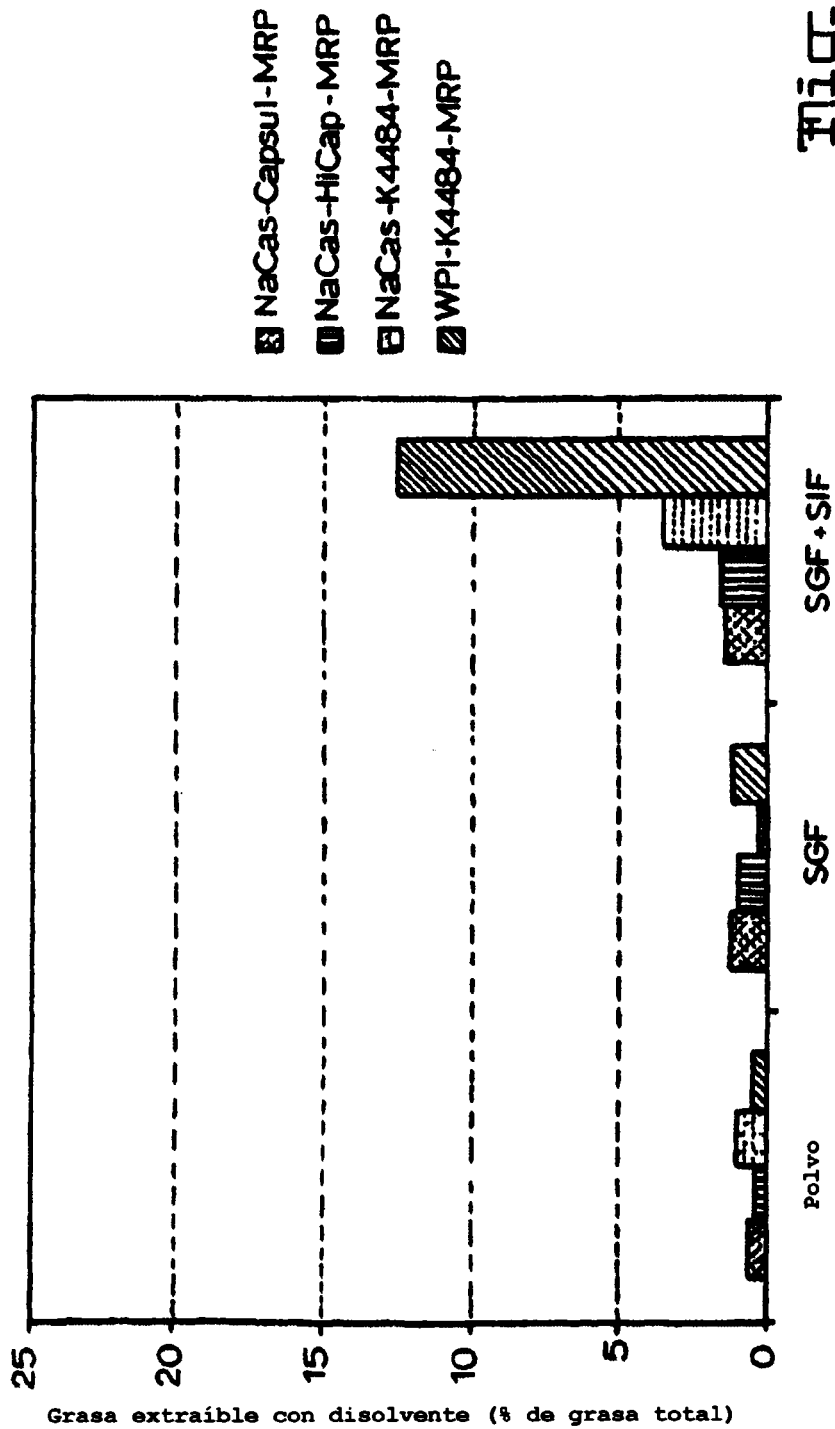
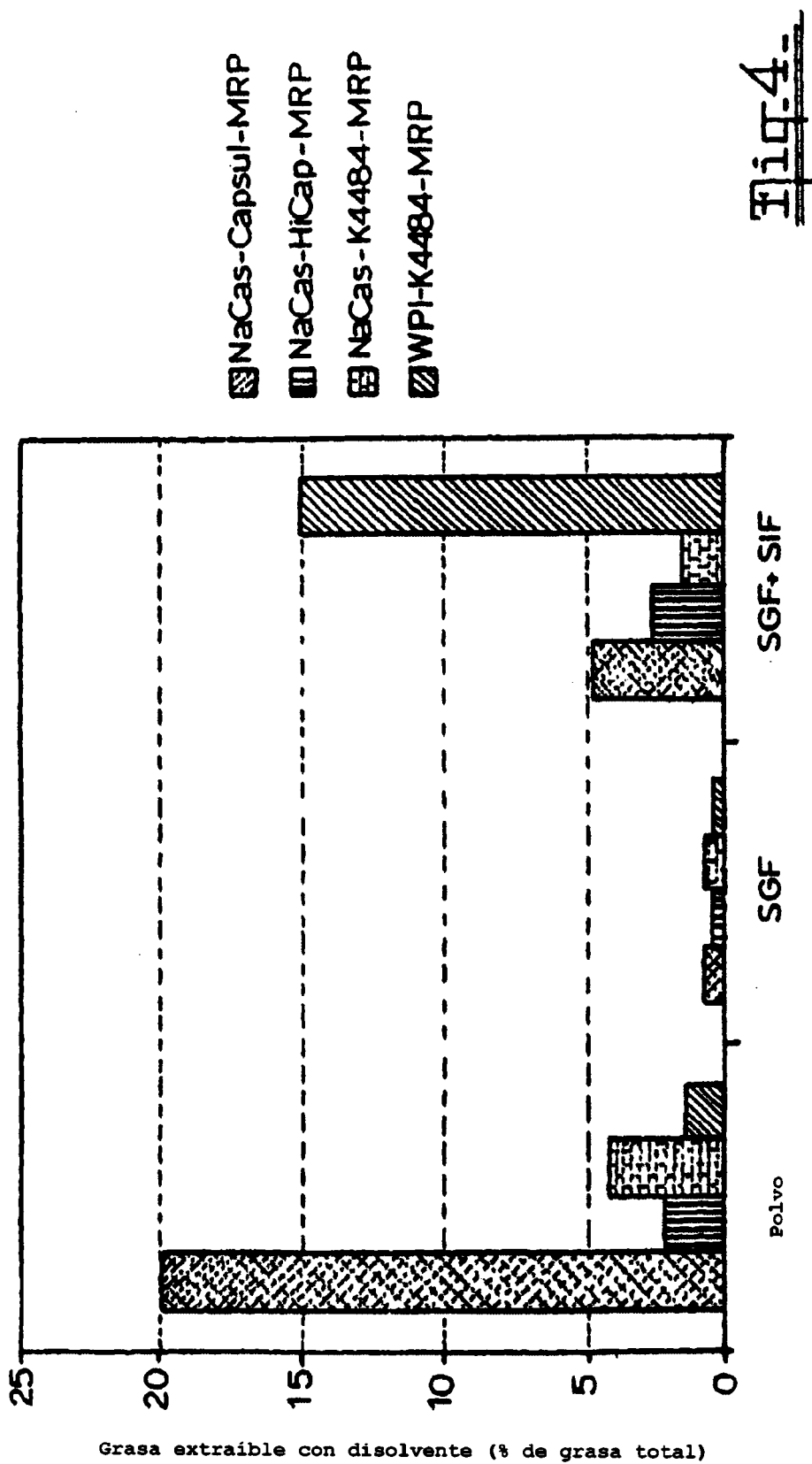
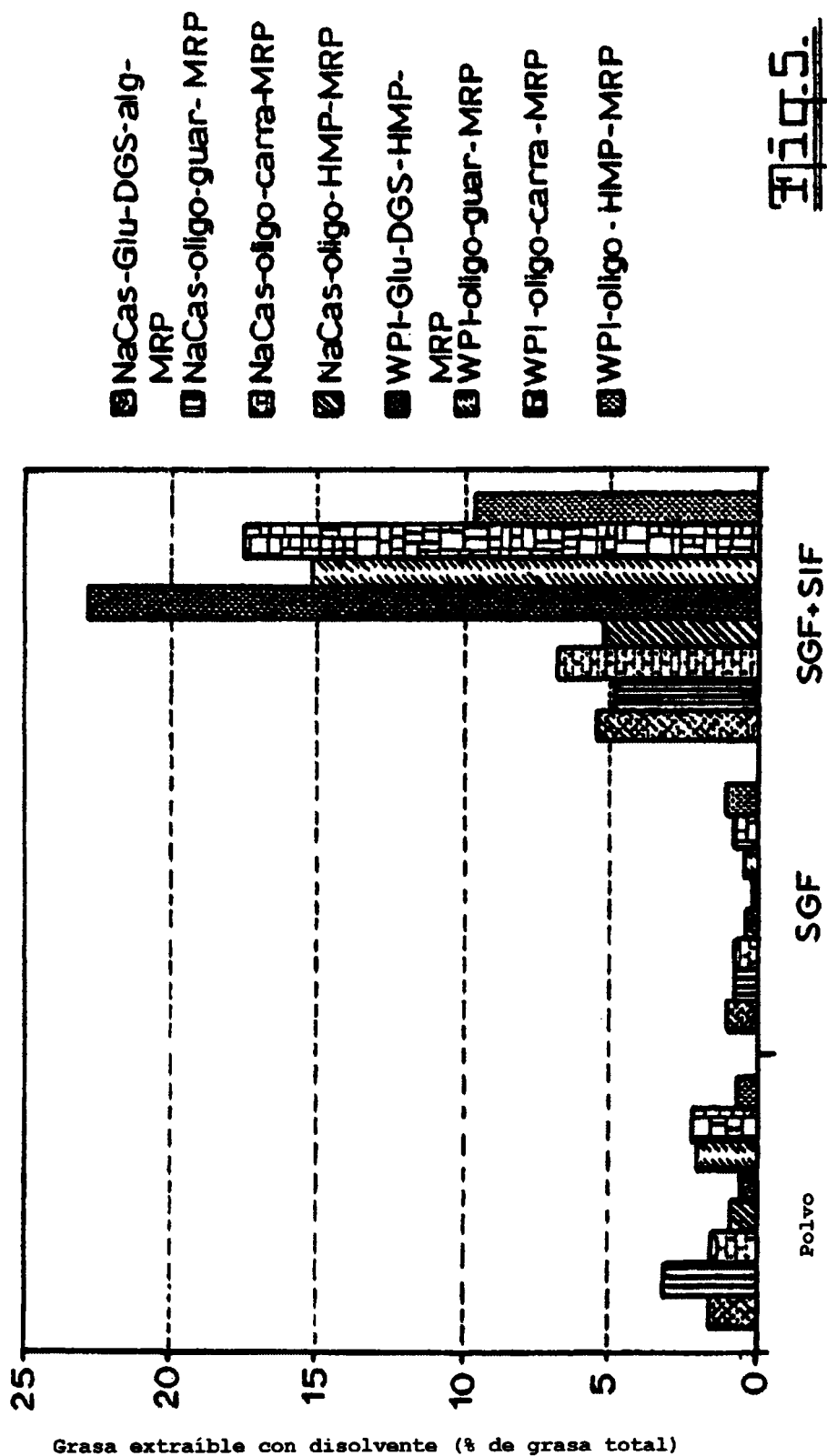
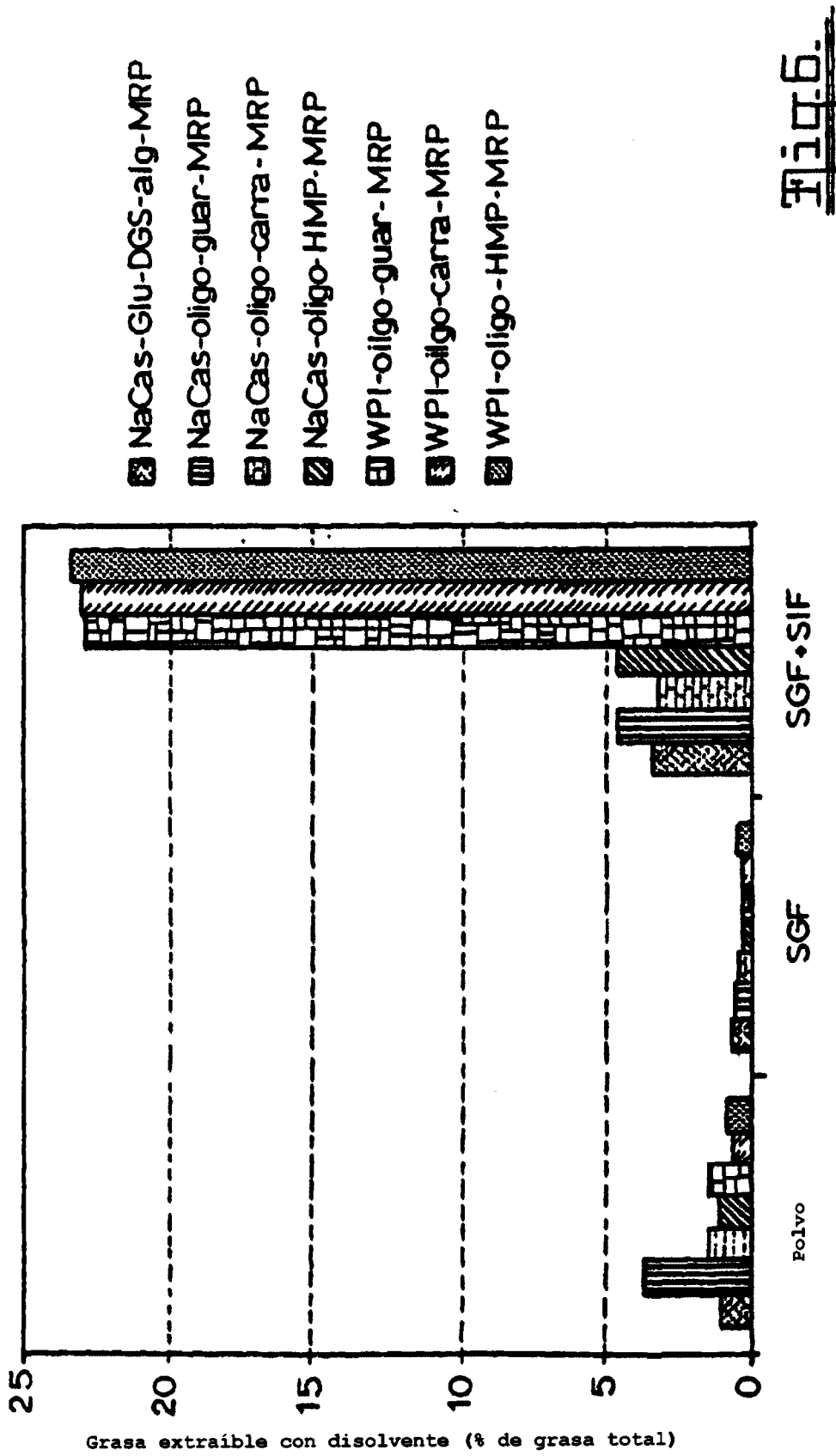
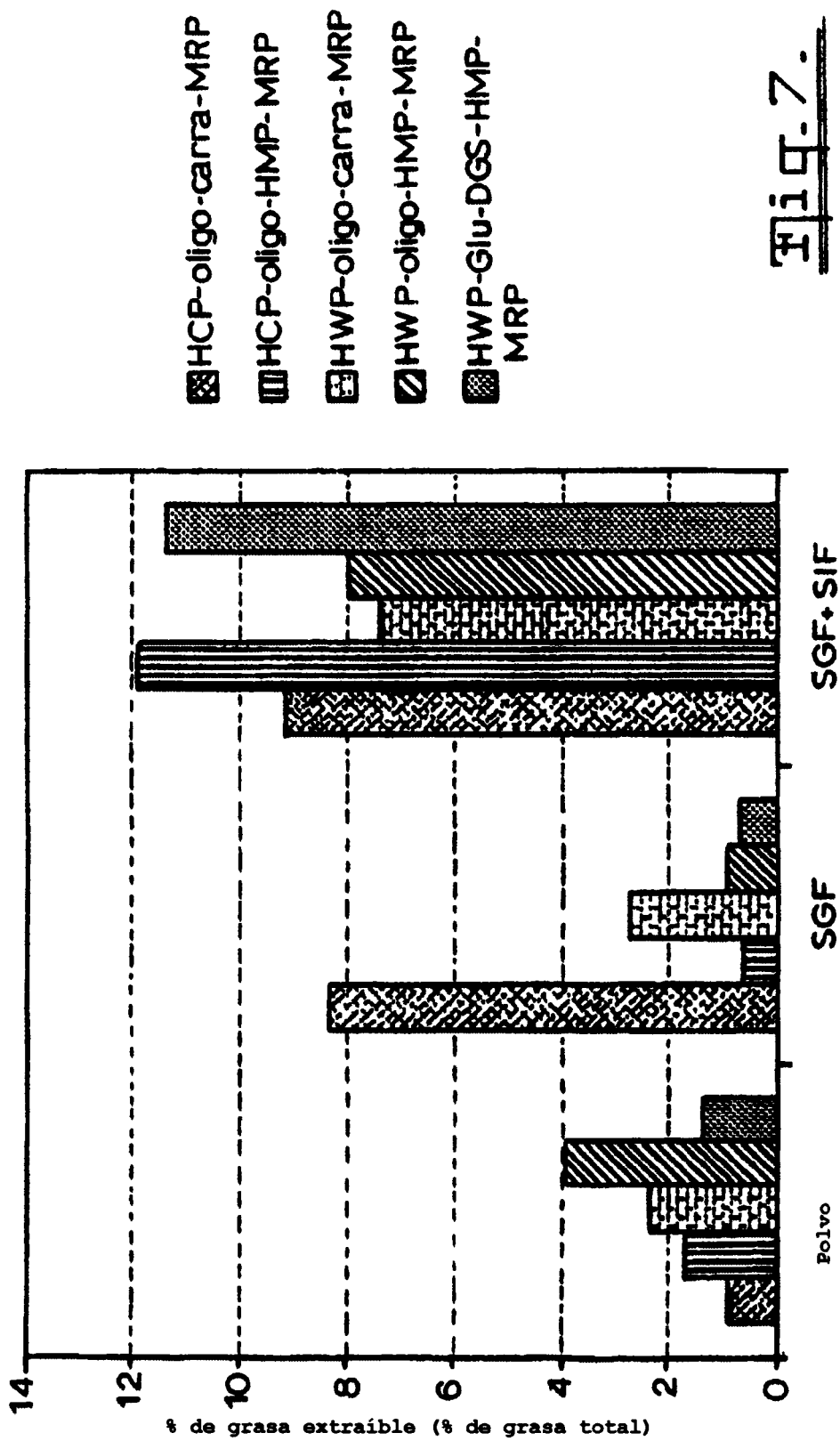


Fig. 3.









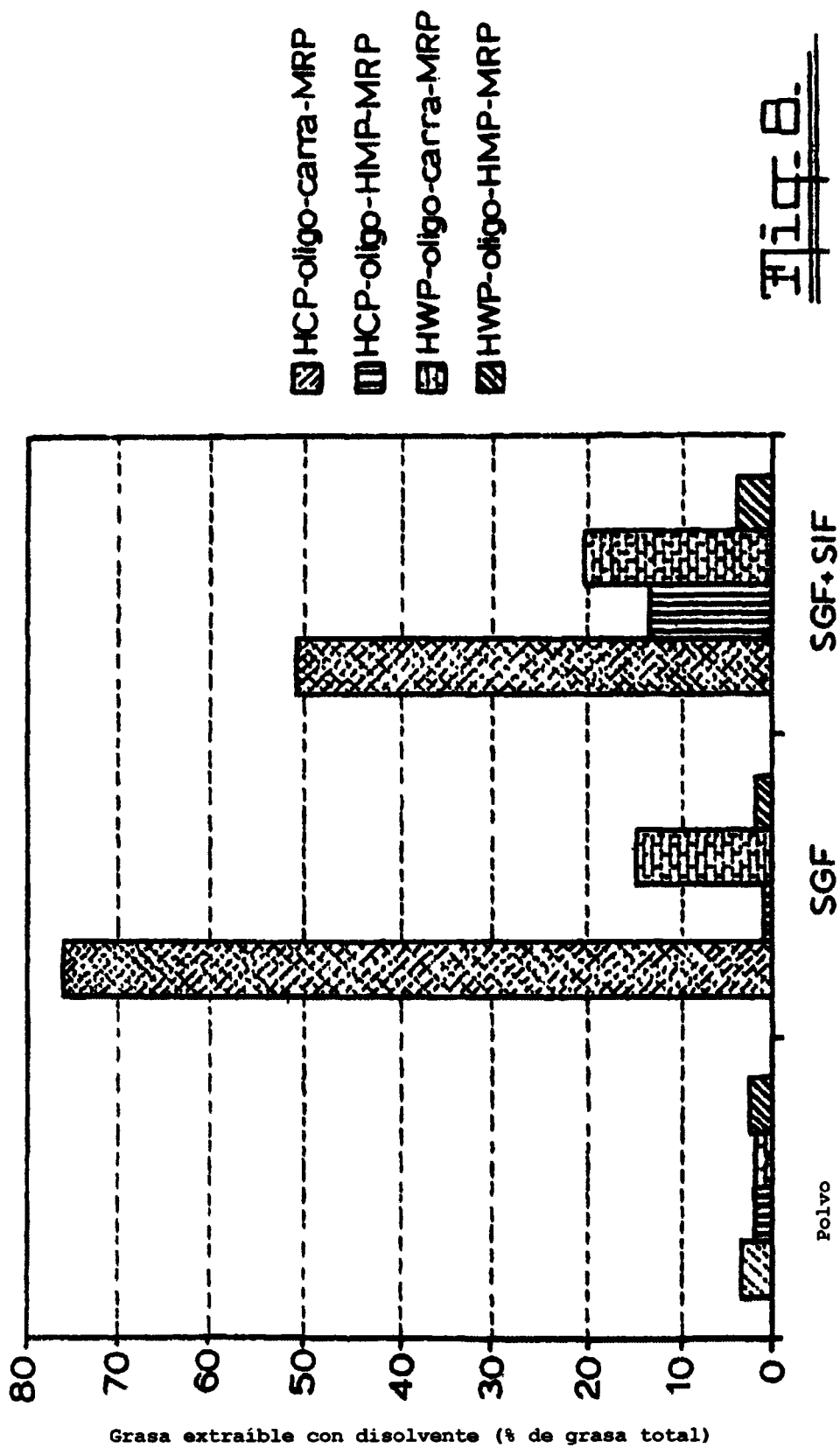


FIG. 9

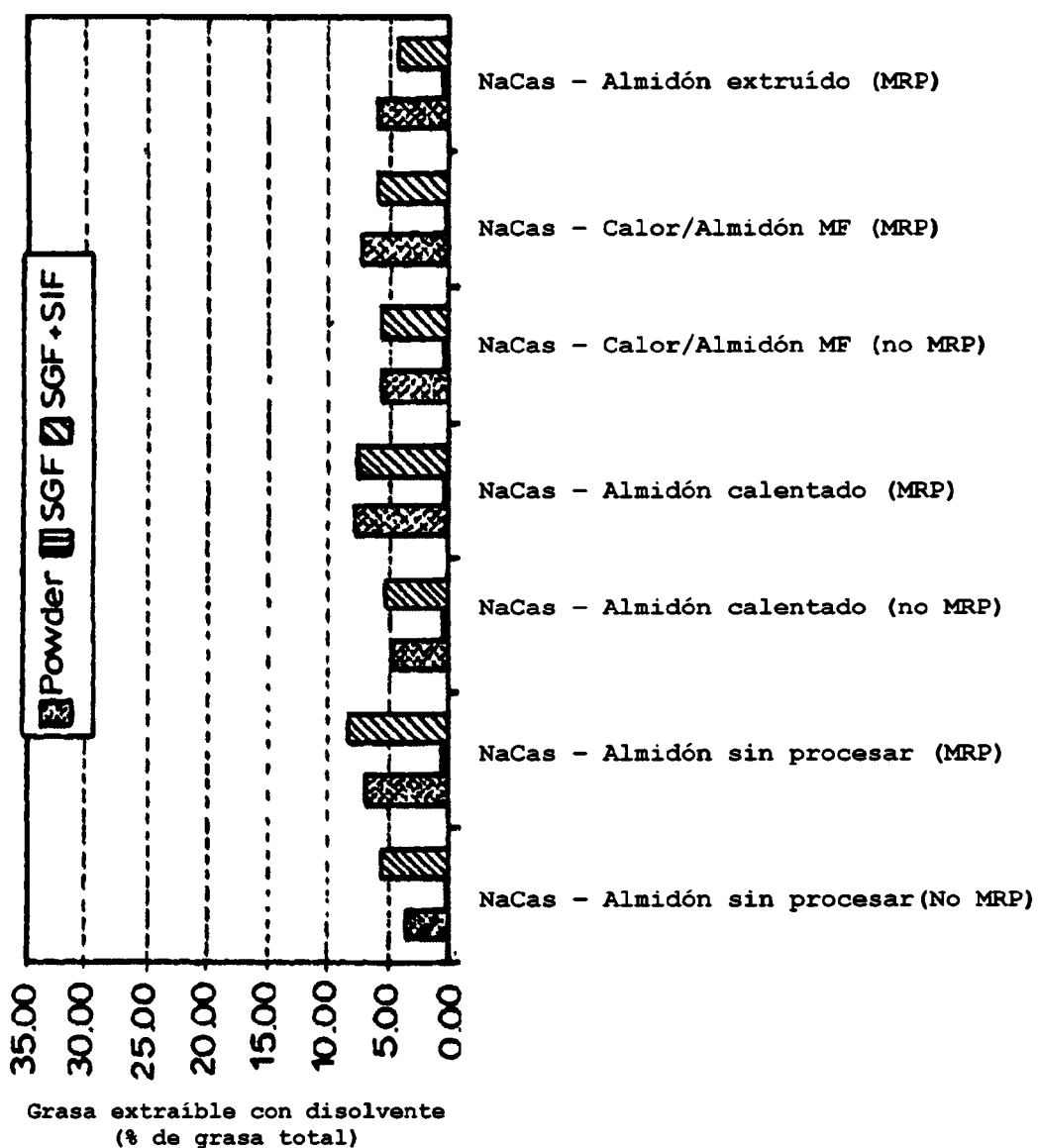


FIG. 10

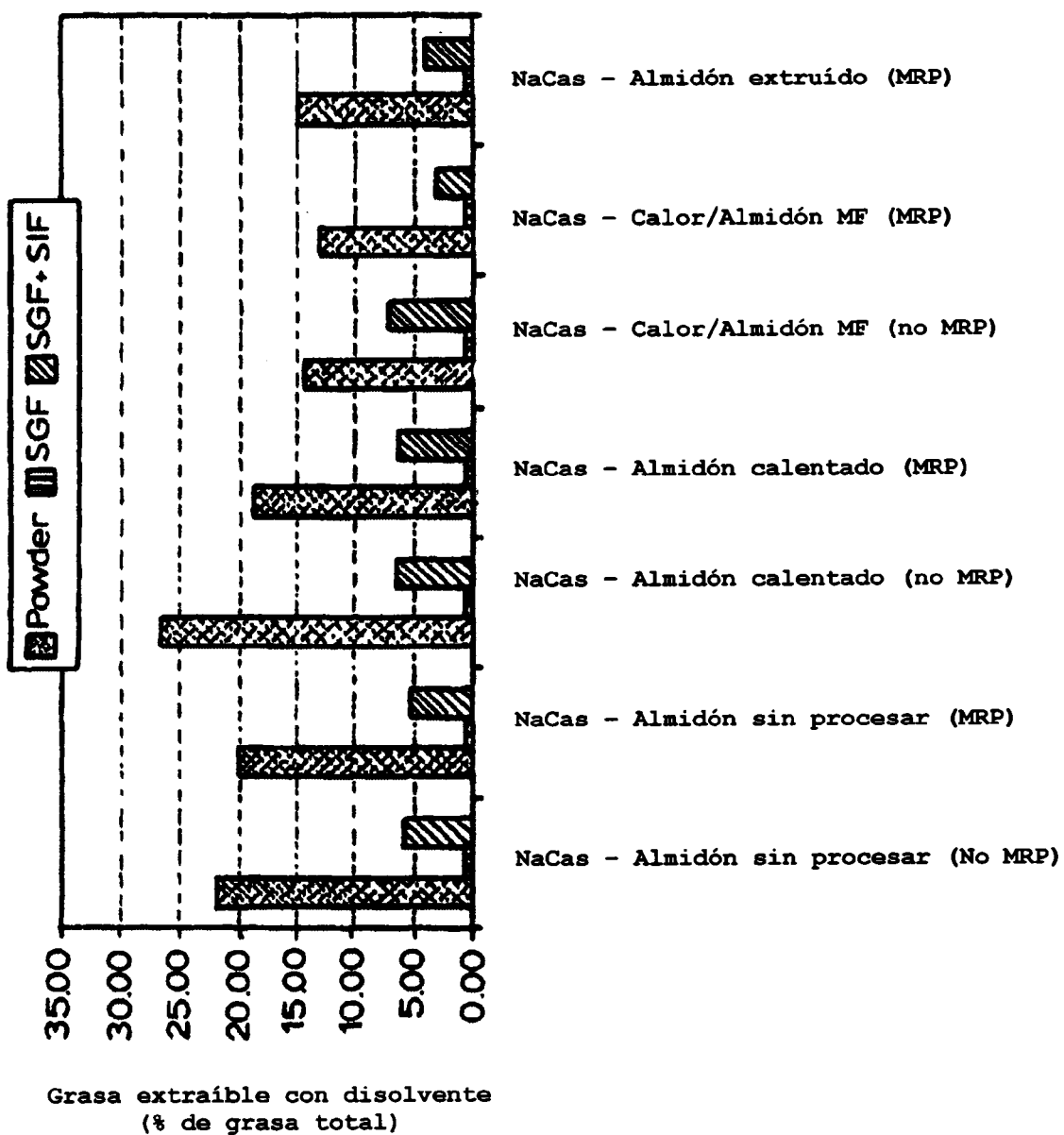


FIG. 11

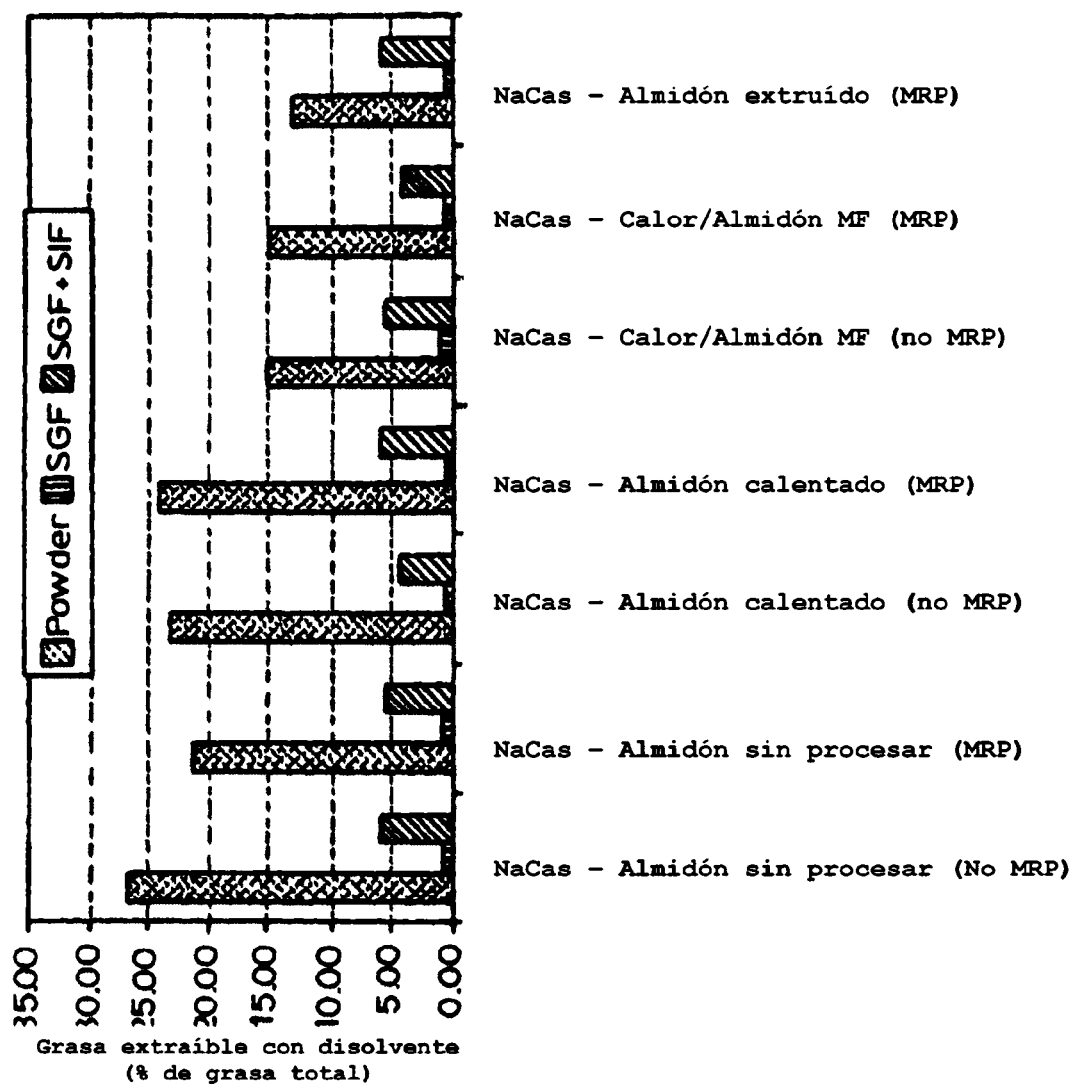


FIG. 12

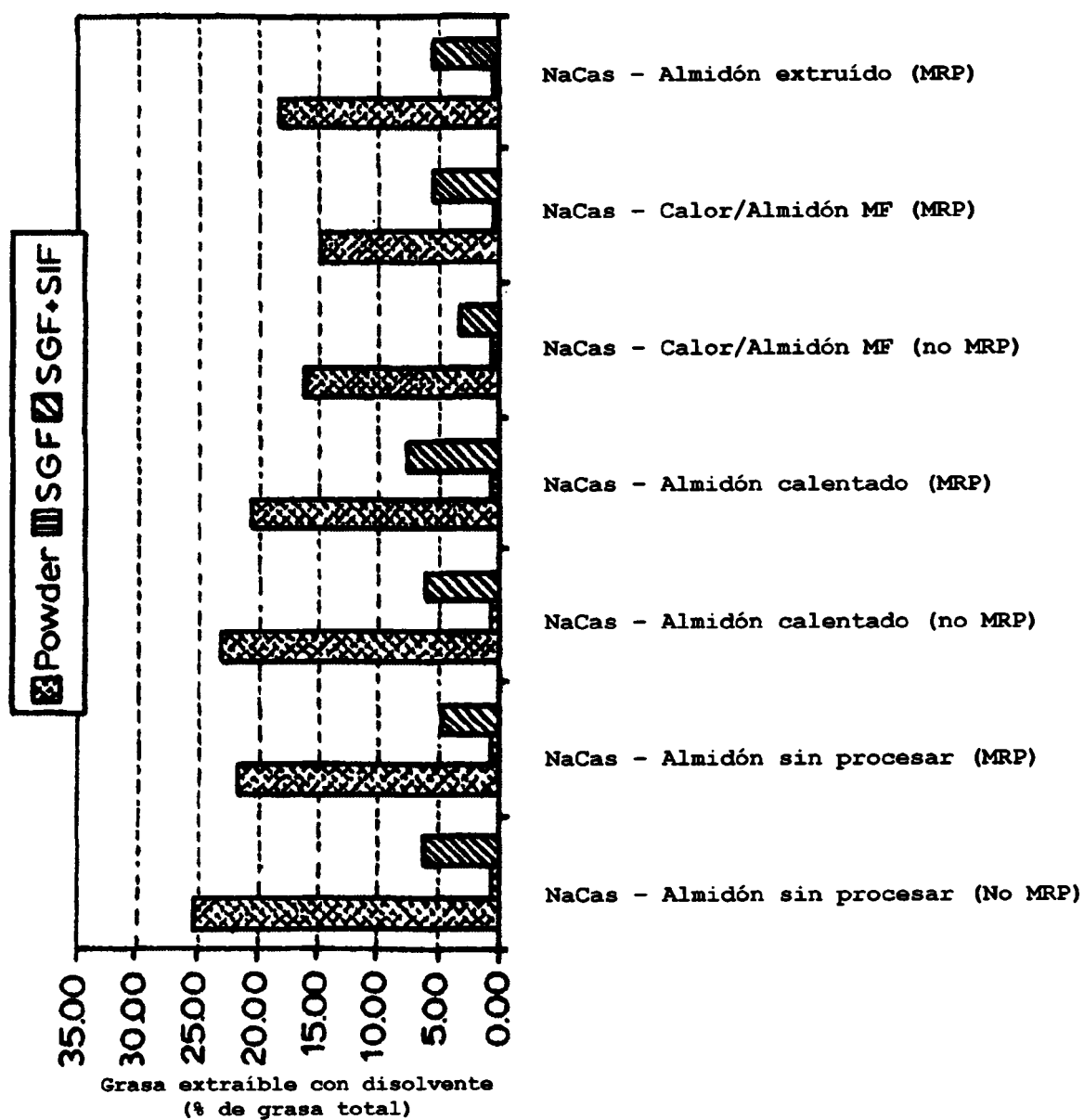
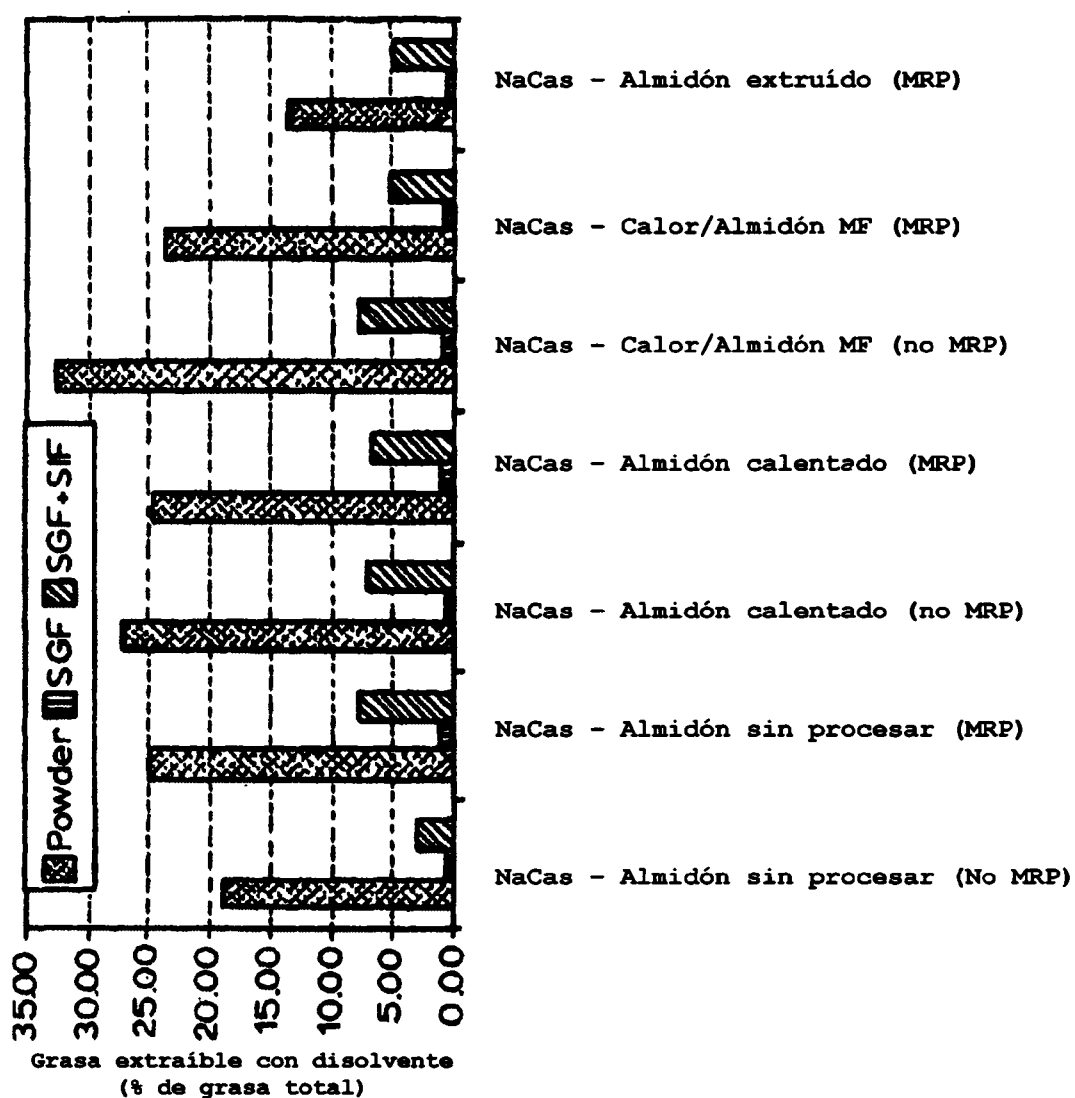


FIG. 13



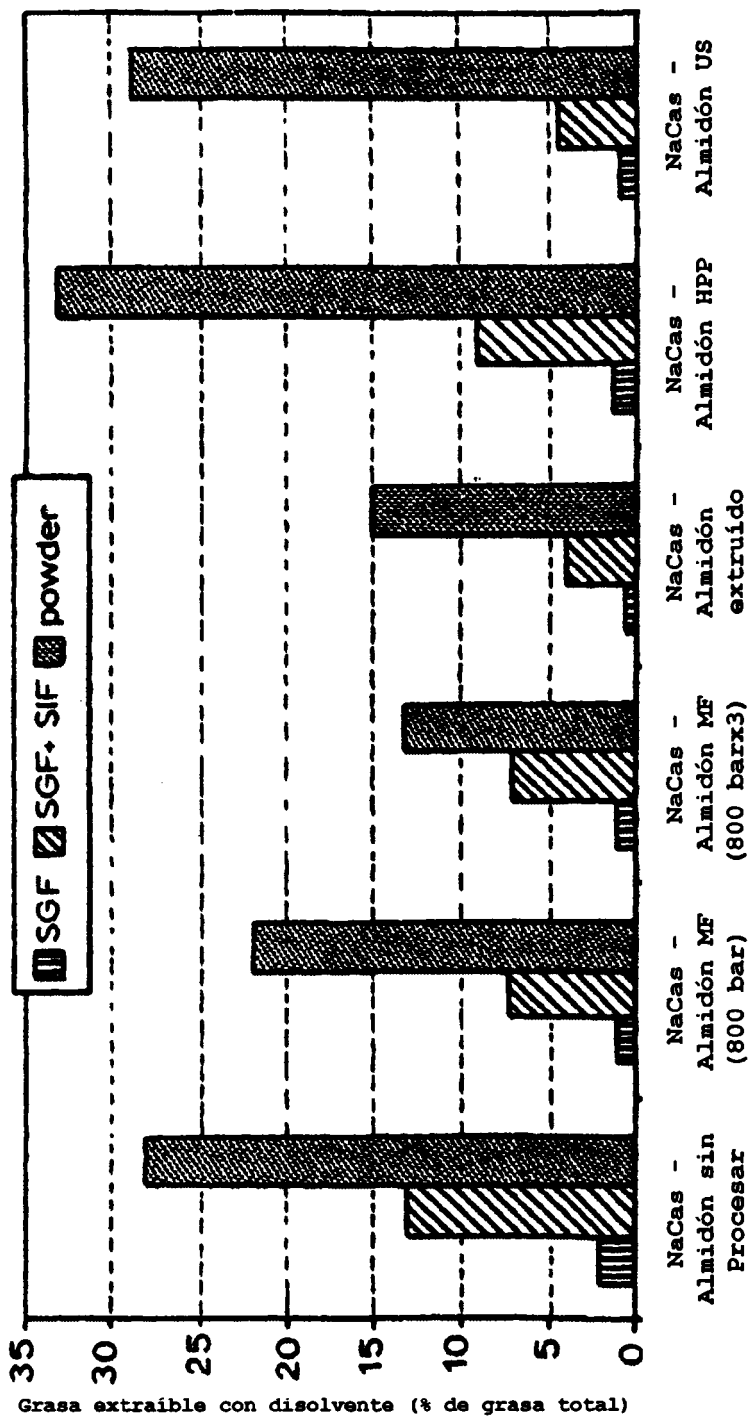


FIG. 14

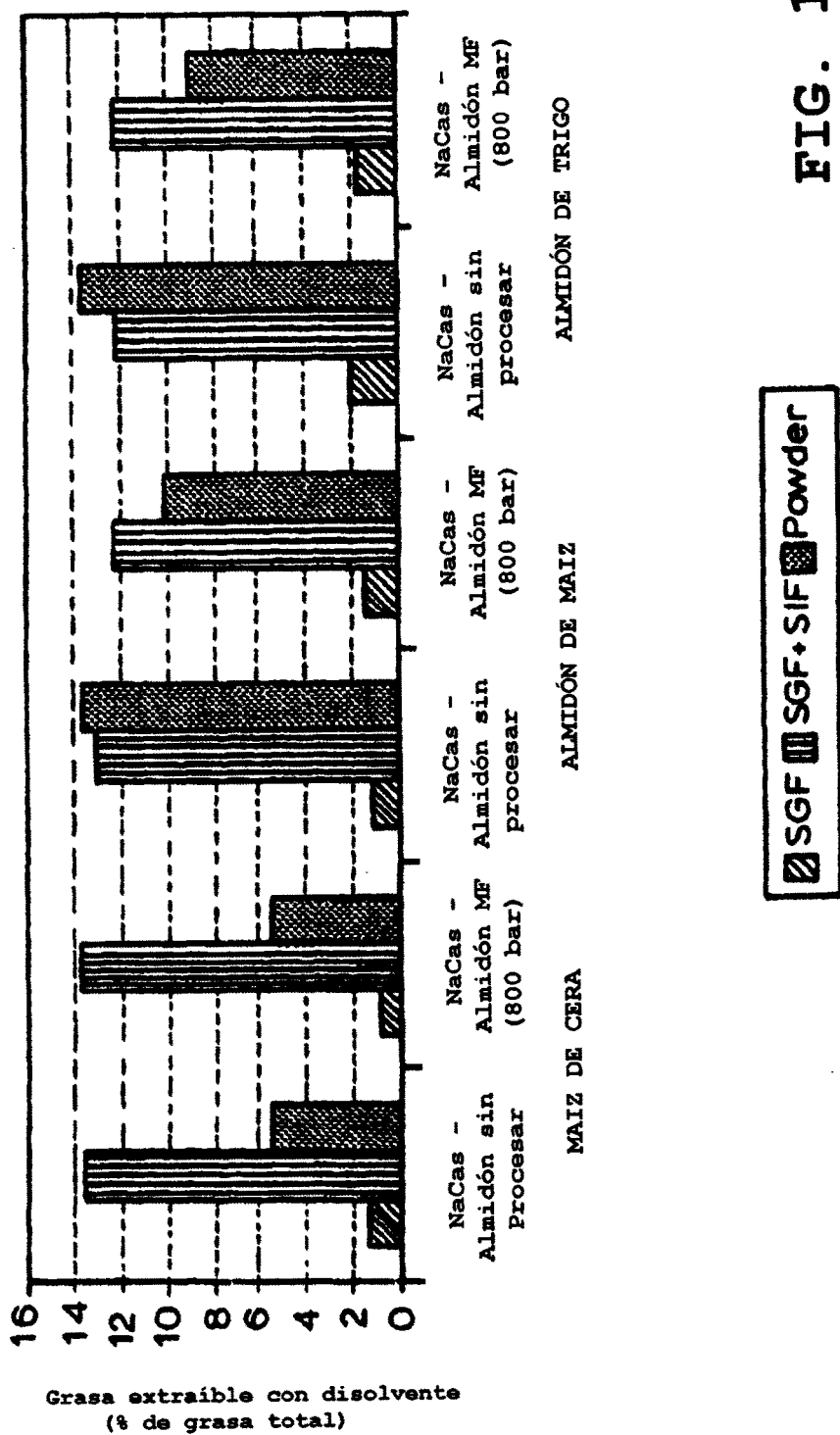
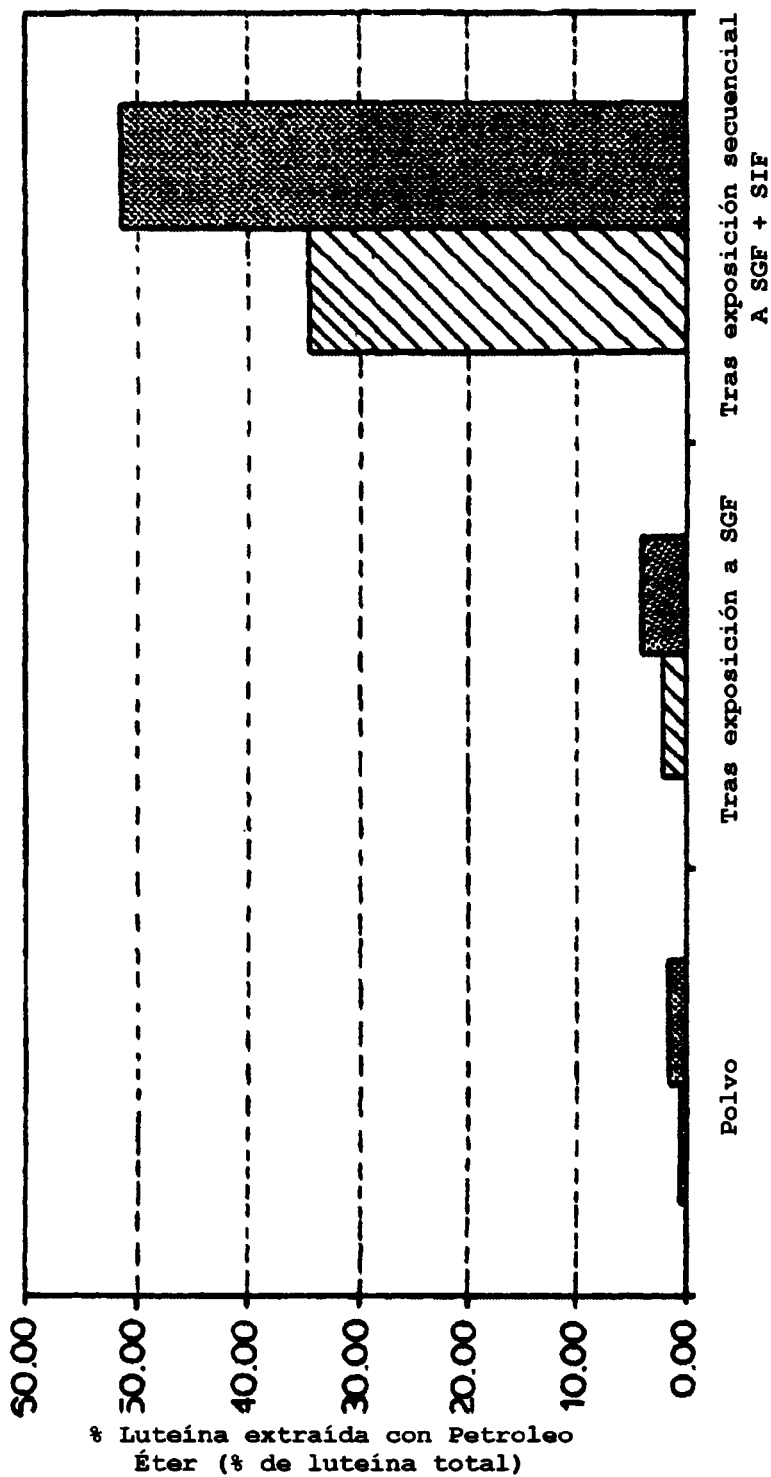


FIG. 15



□ MRP ▨ NonMRP

FIG. 16

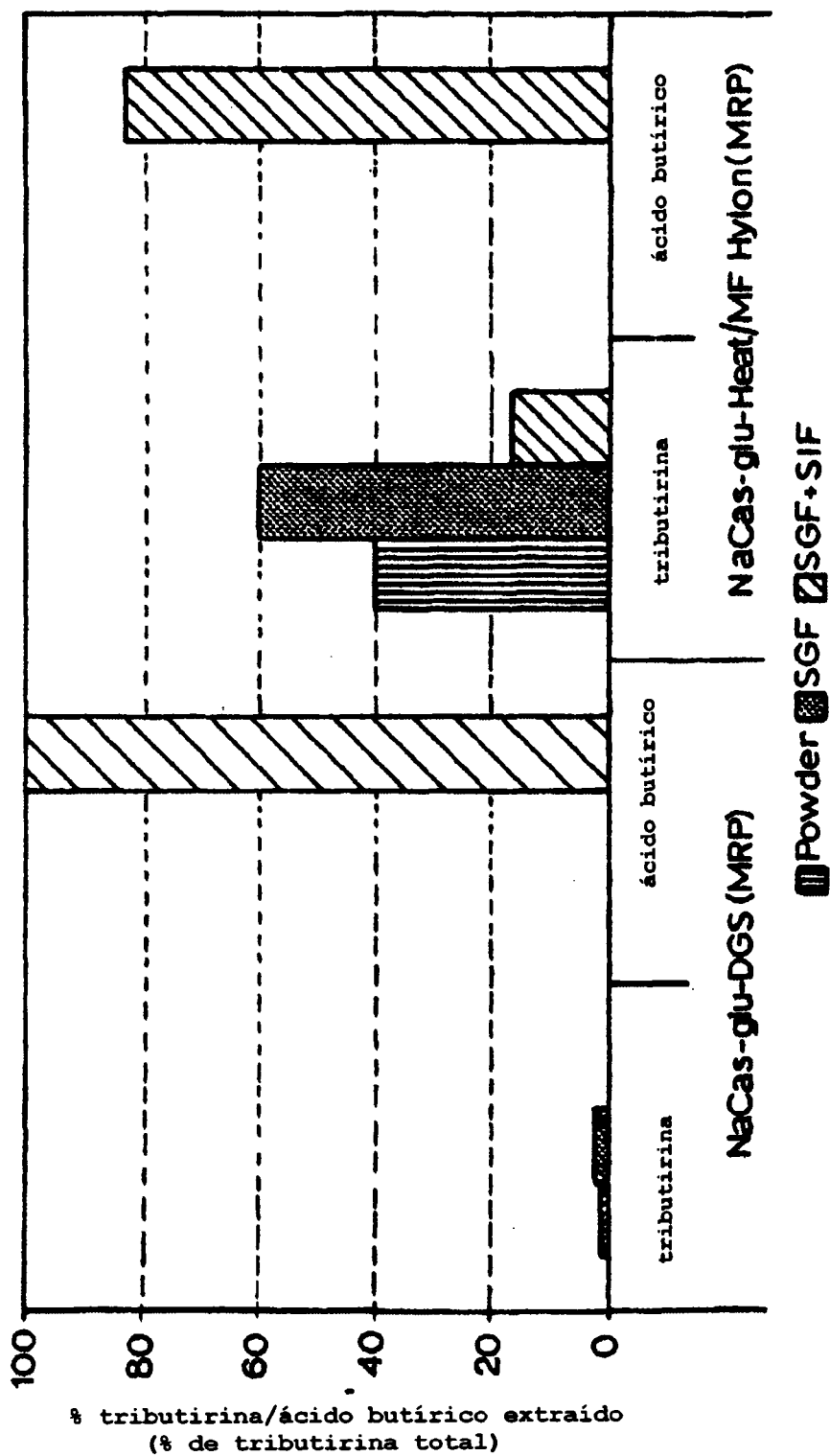


FIG. 17

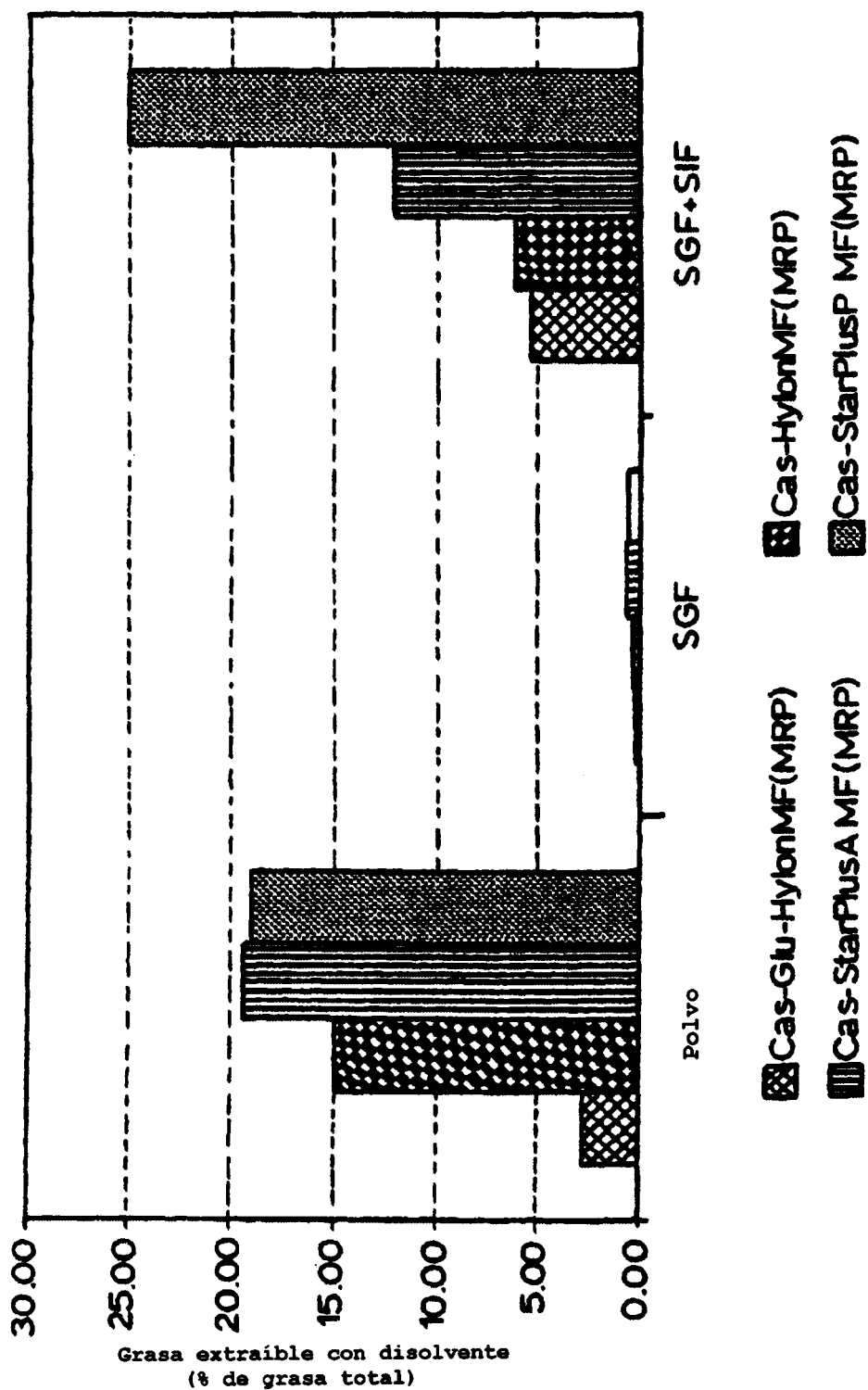


Fig. 18.

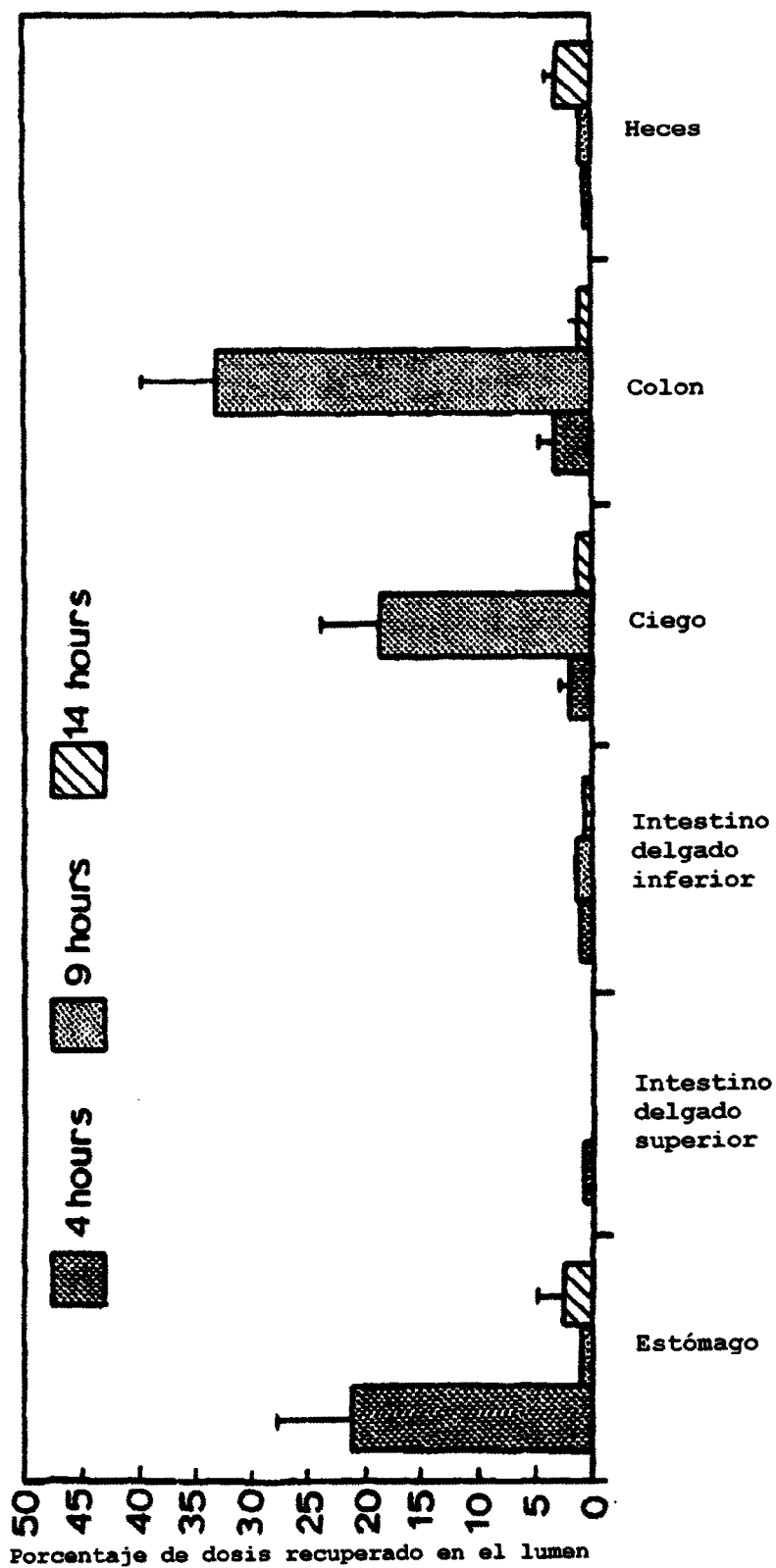


Fig. 198.

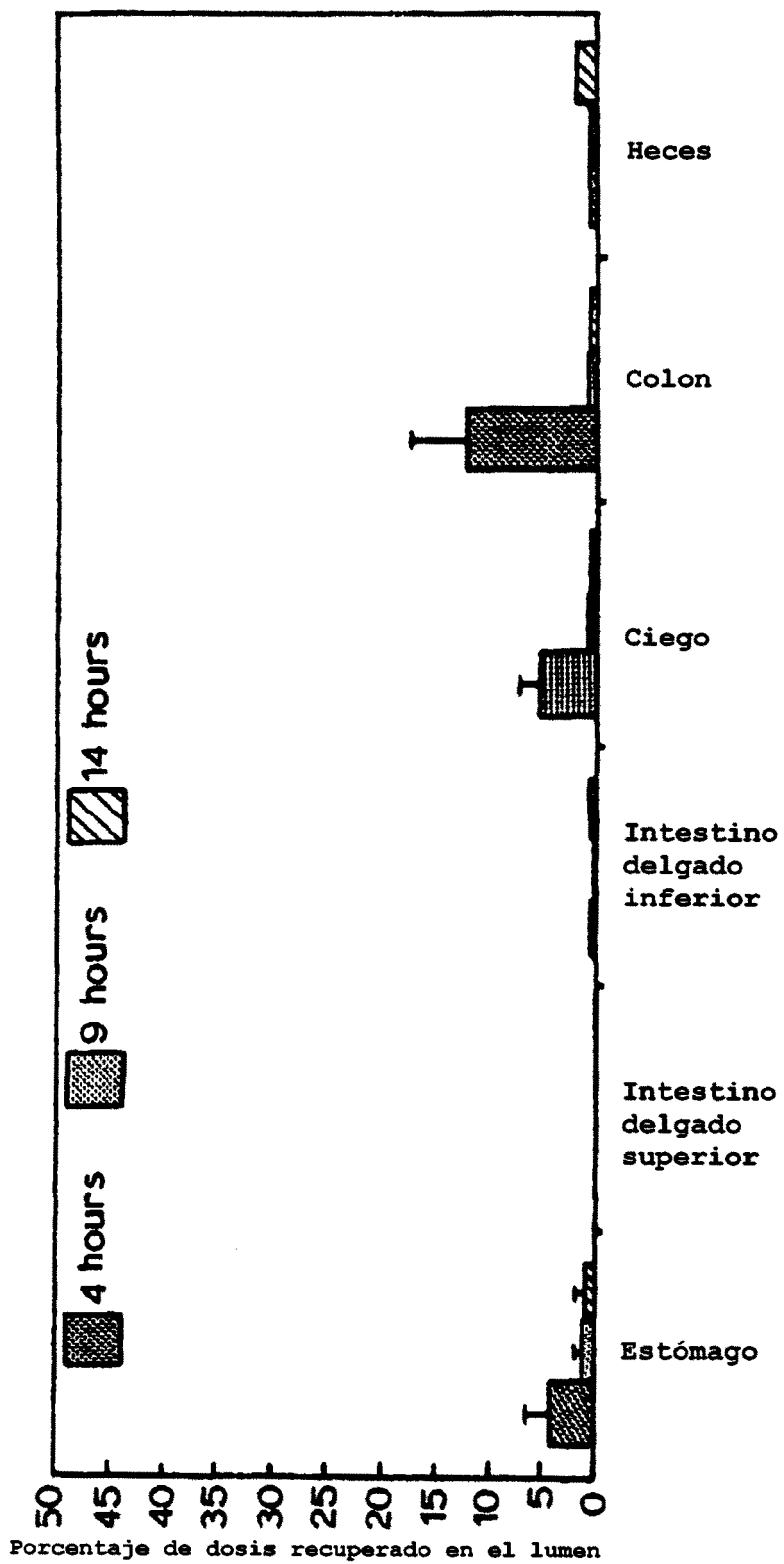


Fig. 19b.