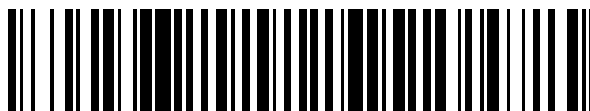


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 000**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01)
A23L 1/326 (2006.01)
A23L 1/33 (2006.01)
A61K 35/56 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010 E 10712494 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2400956**

54 Título: **Comprimidos de fosfolípidos y proteínas**

30 Prioridad:

26.02.2009 US 155758 P

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

26.09.2013

73 Titular/es:

**AKER BIOMARINE AS (100.0%)
P.O. Box 1423, Vika Fjordalleen 16
0115 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**TILSETH, SNORRE y
HOEM, NILS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 000 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

Comprimidos de fosfolípidos y proteínas.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a comprimidos que comprenden fosfolípidos y proteína, y en particular a la producción de comprimidos que contienen astaxantina y fosfolípidos que comprenden radicales ácido graso omega-3.

Antecedentes de la invención

10 El krill es un pequeño crustáceo que vive en los principales océanos de todo el mundo. Por ejemplo, se puede encontrar en el Océano Pacífico (*Euphausia pacifica*), en el Atlántico Norte (*Meganyctiphanes norvegica*) y en el Océano Austral frente a la costa de la Antártida (*Euphausia superba*). El krill es una especie clave en el océano, ya que es la fuente de alimento para muchos animales como peces, aves, tiburones y ballenas. El krill se puede encontrar en grandes cantidades en el océano y se estima que la biomasa total de krill antártico (*E. superba*) está en el intervalo de 300-500 millones de toneladas métricas. El krill antártico se alimenta de fitoplancton durante el corto verano antártico. Durante el invierno, sin embargo, su suministro alimenticio se limita a las algas del hielo, bacterias, detritus marinos así como al agotamiento de la proteína corporal para obtener energía. Virtue et al., Mar. Biol. 126, 521-527. Por esta razón, los valores nutricionales del krill varían durante la temporada y en cierta medida anualmente. Phleger et al., Comp. Biochem. Physiol. 131B (2002) 733. Con el fin de adaptarse a las variaciones en el suministro de alimentos, el krill ha desarrollado un aparato digestivo enzimático eficiente que da como resultado una rápida rotura de las proteínas a aminoácidos. Ellingsen et al., Biochem. J. (1987) 246, 295-305. Esta autoproteólisis es altamente eficaz también post mortem, por lo que es un reto capturar y almacenar el krill de una manera que preserve la calidad nutricional del krill. Por lo tanto, con el fin de prevenir la degradación del krill o bien se reduce la actividad enzimática mediante el almacenamiento del krill a bajas temperaturas o bien se convierte el krill en harina de krill.

25 Durante el procesamiento de la harina de krill el krill se cuece de manera que todas las enzimas activas se desnaturalicen con el fin de eliminar toda la actividad enzimática. El krill es rico en fosfolípidos que actúan como emulsionantes. Por lo tanto, es más difícil separar el agua, la grasa y las proteínas utilizando métodos de separación mecánica de lo que es en una línea de producción de harina de pescado normal. Además, el krill se solidifica, aumenta de peso y pierde líquido con mayor facilidad cuando se mezcla con agua caliente. En definitiva esto puede conducir a una acumulación gradual de proteínas de krill coaguladas en la olla de cocción y a una operación no continua, debido a graves problemas de obstrucción. Con el fin de aliviar esto, se debe añadir vapor de agua caliente directamente a la olla de cocción. Esta operación requiere energía y también puede dar como resultado una degradación de los componentes bioactivos inestables del krill, tales como los ácidos grasos omega-3, los fosfolípidos y las astaxantina. La presencia de estos compuestos, convierte el aceite de krill en una fuente atractiva como suplemento alimenticio, un producto alimenticio funcional y un producto farmacéutico para la aplicación en animales y seres humanos.

35 Se ha demostrado recientemente que los ácidos grasos omega-3 tienen el efecto potencial de prevenir las enfermedades cardiovasculares, trastornos cognitivos, enfermedades de las articulaciones y enfermedades relacionadas con la inflamación, como la artritis reumatoide. La astaxantina es un antioxidante fuerte y puede por lo tanto ayudar a promover una salud óptima. Por lo tanto, existe una necesidad de un método de procesamiento de krill a una harina de krill en condiciones más suaves que impida la degradación de estos compuestos bioactivos valiosos.

Compendio de la invención

La invención se refiere al procesamiento de crustáceos tales como el krill para proporcionar productos derivados de aceite y harina, y, en particular, a la producción de aceites y otros extractos de lípidos que contienen astaxantina y fosfolípidos que comprenden radicales ácido graso omega-3 y harina rica en astaxantina.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que comprenden menos de aproximadamente 150, 100, 10, 5, 2 ó 1 mg/kg de astaxantina o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, 2, 5, 10 o 200 mg/kg de astaxantina, preferiblemente astaxantina de origen natural, endógena, también en forma de ésteres de astaxantina, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, 15% a 45%, o 25% a 35% de fosfolípidos sobre una base p/p, y aproximadamente 15% a 60%, aproximadamente 20% a 50%, o aproximadamente 25% a 40% de proteína sobre una base p/p, en donde dichos fosfolípidos comprenden residuos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, la composición comprende una fracción lipídica que tiene un contenido de ácido graso omega-3 de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% sobre una base p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 60%, 65%, 80%, 85% o 90% de fosfatidilcolina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 15%, 10%, 8% o 5% de etanolamina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de

aproximadamente 1% a 10%, preferiblemente de 2% a 8%, y más preferiblemente de aproximadamente 2% a 6% alquilacilfosfatidilcolina. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% de triacilglicerol sobre una base p/p. En realizaciones adicionales, las composiciones comprenden menos de aproximadamente 1% de colesterol. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 14% de leucina sobre una base p/p y de aproximadamente 5% a 11% isoleucina sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende una fase acuosa y una fase sólida, comprendiendo dicha fase sólida de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de fosfolípidos sobre una base p/p, y de aproximadamente 20% a 50% de proteína sobre una base p/p, en donde dichos fosfolípidos comprenden de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de residuos de ácidos grasos omega-3.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de krill que comprenden astaxantina, una fracción de proteína, y una fracción lipídica, en donde dicha fracción lipídica comprende menos de aproximadamente 10%, 5% o 3% de fosfolípidos sobre una base p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 15%, 10% o 5% de fosfatidilcolina sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una harina de krill que comprende astaxantina y de aproximadamente 8% a aproximadamente 31% de lípidos, preferiblemente de aproximadamente 8% a aproximadamente 10 o 18% de lípidos, en donde dichos lípidos comprenden más de aproximadamente 80% de lípidos neutros sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la harina de krill comprende menos de aproximadamente 15%, 10%, 5%, 3% o 1% de fosfolípidos. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 15%, 10% o 5% de fosfatidilcolina sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para la preparación de una composición de fosfolípidos a partir de material biológico o biomasa que comprenden: mezclar dicho material biológico o biomasa con agua a una temperatura adecuada para formar una fase sólida y una fase acuosa que comprende fosfolípidos y proteínas; separar dicha fase sólida de dicha fase acuosa; calentar dicha fase acuosa a una temperatura suficiente para formar un precipitado de fosfolípido-proteína; y separar dicho precipitado de fosfolípido-proteína de dicha fase acuosa. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un precipitado de fosfolípido-proteína obtenido utilizando el método anterior. En algunas realizaciones, el material biológico o biomasa es krill. En otras realizaciones, el material biológico o la biomasa se selecciona de cangrejos, camarones, *Calanus*, plancton, cangrejo de río, huevos u otro fosfolípido que contenga materiales biológicos o biomasa. En algunas realizaciones, los métodos comprenden adicionalmente la etapa de formar una harina a partir de dicha fase sólida. En algunas realizaciones, la etapa de formación de la harina comprende: calentar la fase sólida en presencia de agua; separar la grasa y la proteína en dicha fase sólida; y secar dicha proteína para formar una harina. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente las etapas de prensar y secar el coágulo para formar una harina de coágulo. En algunas realizaciones, el secado es por medio de aire caliente o vapor de agua. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un precipitado de fosfolípido-proteína obtenido utilizando el método anterior. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende una fase sólida de krill de acuerdo con los métodos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una harina de krill obtenida por medio de los métodos anteriores.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos que comprenden: extraer una primera fracción lipídica a partir de una biomasa de krill; extraer una segunda fracción lipídica a partir de una biomasa de krill; y mezclar dicha primera fracción lipídica y dicha segunda fracción lipídica para proporcionar una composición lipídica de krill que tiene una composición deseada. En algunas realizaciones, las una o más de las etapas de extracción se llevan a cabo en ausencia de cantidades sustanciales de disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la primera fracción lipídica se extrae por medio de: mezclado de krill con agua a una temperatura adecuada para formar una fase sólida y una fase acuosa que comprende fosfolípidos y proteínas; separación de dicha fase sólida de dicha fase acuosa; calentamiento de dicha fase acuosa a una temperatura suficiente para formar un precipitado de fosfolípido-proteína; separación de dicho precipitado fosfolípido-proteína de dicha fase acuosa; y separación de dichos fosfolípidos de dicha proteína. En algunas realizaciones, la segunda fracción lipídica se extrae por medio de: calentamiento de la fase sólida en presencia de agua; y separación de la grasa y la proteína de dicha fase sólida. En algunas realizaciones, la primera fracción lipídica comprende una fracción de fosfolípidos que comprende más de aproximadamente 90% de fosfatidilcolina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la segunda fracción lipídica comprende más de aproximadamente 80% de lípidos neutros sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos de producción de una composición de fosfolípidos a partir de material biológico o biomasa que comprende: mezclar dicho material biológico o biomasa con agua para aumentar la temperatura de dicho material biológico de aproximadamente 25 a 80°C, preferiblemente de aproximadamente 50 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C para formar una primera fase sólida y una primera fase acuosa que comprende fosfolípidos y proteínas; separar dicha primera fase sólida de dicha primera fase acuosa, y separar una fracción de proteína y fosfolípido de dicha primera fase acuosa. En algunas realizaciones, la biomasa se calienta a la primera temperatura durante al menos 3 minutos, preferiblemente de

aproximadamente 3 minutos a 60 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 3 minutos a 20 minutos, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3 minutos a 10 minutos. La presente invención no se limita a la utilización de ningún material biológico o biomasa concretos. En algunas realizaciones, el material biológico es biomasa marina. En algunas realizaciones preferidas, el material biológico o biomasa comprende krill, cangrejos, camarones, Calanus, plancton, cangrejos de río, huevos u otros materiales biológicos o biomasa que contienen fosfolípidos. La presente invención no se limita al uso de ningún tipo concreto de krill. En algunas realizaciones, el krill es fresco, mientras que en otras realizaciones, el krill es congelado. En algunas realizaciones, el krill es de la especie *Euphausia superba*. En algunas realizaciones, la etapa de separación de una fracción de proteína y fosfolípido a partir de dicha primera fase acuosa comprende calentar dicha primera fase acuosa a una temperatura suficiente para formar un producto coagulado de fosfolípido-proteína y separar dicho producto coagulado de fosfolípido-proteína de dicha fase acuosa. En algunas realizaciones, en los procedimientos se utiliza una segunda etapa de calentamiento. En algunas realizaciones, la primera fase acuosa se calienta a más de 80°C, preferiblemente a aproximadamente 80 a 120°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente 90 a 100°C. En algunas realizaciones, la leche de krill mantiene a estas temperaturas durante de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, y los más preferiblemente durante aproximadamente 2 minutos a 8 minutos. En algunas realizaciones, el calentamiento es a presión atmosférica, mientras que en otras realizaciones, la presión es mayor que la presión atmosférica. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de prensar dicho producto coagulado de fosfolípido-proteína para formar una fase líquida de producto coagulado y una torta de prensa del producto coagulado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente secar dicha torta de prensa del producto coagulado para formar una harina del producto coagulado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente extraer un aceite de producto coagulado a partir de dicha harina de producto coagulado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente las etapas de prensado y secado del coágulo para formar una harina de coágulo. En algunas realizaciones, el secado es por aire caliente o vapor de agua.

En algunas realizaciones, la etapa de separación de una fracción de proteína y fosfolípido a partir de dicha primera fase acuosa comprende la filtración de dicha fase acuosa para proporcionar un retentado de fosfolípido-proteína que comprende proteínas y fosfolípidos. En algunas realizaciones, la filtración es a través de filtración mediante membrana. En algunas realizaciones, la filtración comprende filtrar dicha fase acuosa a través de un microfiltro con un tamaño de poro de aproximadamente 50 a 500 nm. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de deshidratación de dicho retentado de fosfolípido-proteína para formar una fase líquida de retentado y un producto concentrado de retentado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de eliminación de agua de dicho producto concentrado de retentado de manera que dicho producto concentrado de retentado sea microbiológicamente estable. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de extracción de un aceite del retentado procedente de dicho producto concentrado de retentado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de calentamiento de dicha primera fase sólida y posterior prensado de dicha primera fase sólida para formar una primera torta de prensa y una segunda fase líquida. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de secado de dicha primera torta de prensa para proporcionar una primera harina de krill. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente las etapas de calentamiento de dicha segunda fase líquida y posterior separación de dicha segunda fase líquida para proporcionar un primer aceite de krill y agua de cola. En algunas realizaciones, el agua de cola se evapora y se añade a dicha primera torta de prensa, y se forma una harina a partir de dicha agua de cola evaporada y dicha primera torta de prensa para proporcionar una segunda harina de krill. En algunas realizaciones, la segunda fase líquida se calienta a más de 80°C, preferiblemente de aproximadamente 80 a 120°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 90 a 100°C antes de dicha separación. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente la etapa de combinación del aceite de producto coagulado descrito anteriormente o el aceite de retentado y el primer aceite de krill para proporcionar un aceite mezclado. En otras realizaciones, el aceite de producto coagulado, el aceite de retentado, o aceite prensado a partir de la primera fase sólida se combinan con la harina de producto coagulado o el retentado. En realizaciones adicionales, los procedimientos de la presente invención comprenden la etapa adicional de complementación de las harinas o aceites producidos como se ha descrito anteriormente con proteínas, fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos, y/o astaxantina adicionales para producir un aceite o harina con una composición definida deseada. Como tal, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los procedimientos descritos anteriormente sirven como punto de partida para la producción de composiciones que se complementan adicionalmente en etapas posteriores del procedimiento para producir una composición deseada, tal como una composición que contiene niveles elevados de proteínas, lípidos o astaxantina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la composición de lípido-proteína producida mediante los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la harina de producto coagulado producida mediante los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el aceite de producto coagulado producido por medio de los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la harina de retentado producida por medio de los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el aceite de retentado producido por medio de los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la harina de krill producida por medio de los procedimientos

anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un aceite de krill producido por medio de los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un aceite combinado producido por medio de los procedimientos anteriores. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se complementan con proteínas, fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos, y/o astaxantina adicionales para producir un aceite o harina con una composición definida deseada. Como tal, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que las composiciones descritas anteriormente sirven como punto de partida para la producción de composiciones que se complementan adicionalmente en etapas posteriores del procedimiento para producir una composición deseada, tal como una composición que contiene niveles elevados de proteínas, lípidos o astaxantina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos que comprenden: calentar una biomasa de krill de aproximadamente 25 a 80°C, preferiblemente a aproximadamente 50 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C; separar dicha biomasa de krill en fases sólidas y líquidas; extraer una primera fracción lipídica de dicha fase sólida; extraer una segunda fracción lipídica de dichas fases líquidas; y combinar dicha primera fracción lipídica y dicha segunda fracción lipídica para proporcionar una composición lipídica de krill que tiene una composición deseada. En algunas realizaciones, las etapas de extracción se llevan a cabo en ausencia de cantidades sustanciales de disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la primera fracción lipídica comprende una fracción de fosfolípidos que comprende más de aproximadamente 90% de fosfatidilcolina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la segunda fracción lipídica comprende más de aproximadamente 80% de lípidos neutros sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de krill que comprenden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina, de aproximadamente 45% a aproximadamente 65% de grasa p/p, y de aproximadamente 20% a 50% de proteína p/p, en donde dicha grasa comprende residuos de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, la grasa tiene un contenido de ácido graso omega-3 de aproximadamente 10% a 30%, preferiblemente 15% a aproximadamente 25% sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de fosfolípidos p/p, en donde dichos fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 65% de fosfatidilcolina p/p y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de alquilacilfosfatidilcolina. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 10% de etanolamina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% de triacilglicerol p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden, adicionalmente, menos de aproximadamente 1% de colesterol. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 14% de leucina sobre una base p/p y de aproximadamente 5% a 11% de isoleucina sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de krill que comprenden de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de proteína p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de grasa p/p, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina. En algunas realizaciones, la grasa tiene un contenido de ácido graso omega-3 de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de fosfolípidos p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 65% de fosfatidilcolina p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 10% de etanolamina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% de triacilglicerol p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden menos de aproximadamente 1% de colesterol. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 7% a aproximadamente 13% de leucina sobre una base p/p y de aproximadamente 4% a 10% de isoleucina sobre una base p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona tortas de prensa de harina de krill que comprenden de aproximadamente 65% a aproximadamente 75% de proteína p/p (materia seca), de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de grasa p/p (materia seca), y de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina (base húmeda). En algunas realizaciones, la grasa comprende más de aproximadamente 30% de lípidos neutros y más de aproximadamente 30% de fosfolípidos sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 60% de lípidos neutros p/p y de aproximadamente 40% a aproximadamente 55% de lípidos polares p/p. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 11% de leucina p/p y de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% de isoleucina p/p.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona harinas de krill que comprenden de aproximadamente 65% a aproximadamente 75% de proteína p/p (materia seca), de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de grasa p/p (materia seca), y de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina (base húmeda). En algunas realizaciones, la grasa comprende más de aproximadamente 30% de lípidos neutros y más de aproximadamente 30% de fosfolípidos sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 60% de lípidos neutros p/p y de aproximadamente 40% a aproximadamente 55% de lípidos polares p/p. En algunas realizaciones, los lípidos polares comprenden más de aproximadamente 90% de fosfatidilcolina p/p. En algunas realizaciones, los lípidos polares comprenden menos de

aproximadamente 10% de fosfatidiletanolamina p/p. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 11% de leucina p/p y de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% de isoleucina p/p.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de aceite de krill que comprenden más de aproximadamente 1500 mg/kg de astaxantina esterificada total, en donde dicha astaxantina esterificada comprende de aproximadamente 25 a 35% de monoéster de astaxantina sobre una base p/p y de aproximadamente 50 a 70% de diéster de astaxantina sobre una base p/p, y más de aproximadamente 20 mg/kg de astaxantina libre.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de krill que comprenden de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% de proteína p/p, de aproximadamente 8% a aproximadamente 20% de materia seca p/p, y de aproximadamente 4% a aproximadamente 10% de grasa p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de triacilglicerol p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de fosfolípidos p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 90% de fosfatidilcolina p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de ácidos grasos n-3. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de AEP y ADH.

15 En algunas realizaciones, las composiciones de krill de la presente invención se complementan con proteínas, fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos, y/o astaxantina adicionales para producir un aceite o harina con una composición definida deseada. Como tal, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que las composiciones de krill descritas anteriormente sirven como punto de partida para la producción de composiciones que se complementan adicionalmente en etapas posteriores del procedimiento para producir una composición deseada, tal como una composición que contiene niveles elevados de proteínas, lípidos o astaxantina.

20 Las composiciones de harina y aceite de la presente invención descritas anteriormente se caracterizan por contener niveles bajos, o estar sustancialmente libres de muchos de los compuestos volátiles que se encuentran comúnmente en los productos derivados de la biomasa marina. En algunas realizaciones, las harinas y los aceites de la presente invención se caracterizan por estar sustancialmente libres de uno o más de los siguientes compuestos volátiles: acetona, ácido acético, metilvinilcetona, 1-penten-3-ona, n-heptano, 2-etilfurano, propionato de etilo, 2-metil-2-pentenal, piridina, acetamida, tolueno, N,N-dimetilformamida, butirato de etilo, acetato de butilo, 3-metil-1,4-heptadieno, ácido isovalérico, metilpirazina, isovalerato de etilo, N,N-dimetilacetamida, 2-heptanona, 2-etilpiridina, butirolactona, 2,5-dimetilpirazina, etilpirazina, N,N-dimetilpropanamida, benzaldehído, 2-octanona, β-mirceno, trisulfuro de dimetilo, trimetilpirazina, 1-metil-2-pirrolidona. En otras realizaciones, las harinas y los aceites de la presente invención se caracterizan por contener menos de 1.000, 100, 10, 1 o 0,1 ppm (alternativamente menos de 10 mg/100 g, preferiblemente menos de 1 mg/100 g y lo más preferiblemente menos de 0,1 mg/100 g), de uno o más de los siguientes compuestos volátiles: acetona, ácido acético, metilvinilcetona, 1-penten-3-ona, n-heptano, 2-etilfurano, propionato de etilo, 2-metil-2-pentenal, piridina, acetamida, tolueno, N,N-dimetilformamida, butirato de etilo, acetato de butilo, 3-metil-1,4-heptadieno, ácido isovalérico, metilpirazina, isovalerato de etilo, N,N-dimetilacetamida, 2-heptanona, 2-etilpiridina, butirolactona, 2,5-dimetilpirazina, etilpirazina, N,N-dimetilpropanamida, benzaldehído, 2-octanona, β-mirceno, trisulfuro de dimetilo, trimetilpirazina, 1-metil-2-pirrolidona. En realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención se caracterizan por comprender menos de 10 mg/100 g, y preferiblemente menos de 1 mg/100 g (peso en seco) de trimetilamina (TMA), óxido de trimetilamina (OTMA) y/o lisofosfatidilcolina.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona sistemas para el procesamiento de biomasa marina que comprende: un mezclador para mezclar la biomasa marina y agua para formar una mezcla que tiene una temperatura definida, en donde dicha mezcla tiene una primera fase sólida y una primera fase líquida. En algunas realizaciones, el agua se calienta y dicha temperatura definida de dicha mezcla es de aproximadamente 25 a 80°C, preferiblemente a aproximadamente 50 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C. En algunas realizaciones, los sistemas comprenden, adicionalmente, un separador en comunicación de fluido con dicho mezclador para separar dicha primera fase sólida y dicha primera fase líquida. En algunas realizaciones, el primer separador es un filtro. En algunas realizaciones, los sistemas comprenden, adicionalmente, una primera unidad de calentamiento en comunicación de fluido con dicho primer separador, en donde dicha primera unidad de calentamiento calienta dicha primera fase líquida a una temperatura definida. En algunas realizaciones, la temperatura definida es de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de 90°C a aproximadamente 100°C, lo más preferiblemente de 95°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, los sistemas comprenden, adicionalmente, un microfiltro en comunicación de fluido con dicho mezclador, en donde dicha fase líquida es separada en una fase de retentato y una fase de permeato por dicho microfiltro. En algunas realizaciones, los sistemas comprenden adicionalmente un prefiltro en línea con dicho microfiltro. En algunas realizaciones, el prefiltro es un tamiz. En algunas realizaciones, el agua se calienta y dicha temperatura definida de dicha mezcla es de aproximadamente 25 a 80°C, preferiblemente de aproximadamente 50 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C. En algunas realizaciones, los sistemas comprenden, adicionalmente, un primer separador en comunicación de fluido con dicho mezclador para separar dicha primera fase sólida y dicha primera fase líquida. En algunas realizaciones, el primer separador es un filtro.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones de krill que comprenden de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de proteína p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de grasa p/p, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina, y menos de aproximadamente 1 mg/100 g de trimetilamina, trimetilamina, nitrógeno volátil, o 1 g/100 g de lisofosfatidilcolina o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la grasa tiene un contenido de ácido graso omega-3 de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 50% de fosfolípidos p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 90% de fosfatidilcolina p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 10% de etanolamina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% de triacilglicerol p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden, adicionalmente, menos de aproximadamente 1% de colesterol. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 7% a aproximadamente 13% de leucina sobre una base p/p y de aproximadamente 4% a 10% isoleucina sobre una base p/p.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para el procesamiento de biomasa marina que comprenden: proporcionar una biomasa marina y un mezclador para mezclar la biomasa marina y agua para formar una mezcla que tiene una temperatura definida, en donde dicha mezcla comprende una primera fase sólida y una primera fase líquida. En algunas realizaciones, la temperatura definida de dicha mezcla es de aproximadamente 25 a 80°C, preferiblemente de aproximadamente 50 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 75°C. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente las etapas de separación de dicha fase líquida de dicha fase sólida, y calentamiento de dicha fase líquida de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de 90°C a aproximadamente 100°C, lo más preferiblemente de 95°C a aproximadamente 100°C, para producir un producto coagulado. En algunas realizaciones, el producto coagulado comprende proteínas y lípidos. En algunas realizaciones, el producto coagulado se separa del líquido residual mediante filtración.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona sistemas para el procesamiento de biomasa marina que comprenden: un barco; una red de arrastre remolcable por dicho barco, estando configurada dicha red de arrastre para atrapar biomasa marina; y un mezclador para mezclar dicha biomasa marina y agua para formar una mezcla que tiene una temperatura definida, en donde dicha mezcla tiene una primera fase sólida y una primera fase líquida. En algunas realizaciones, la biomasa marina es el krill. En algunas realizaciones, el krill es krill fresco y la red de arrastre y el barco están configurados para depositar el krill fresco en el mezclador. En algunas realizaciones, el sistema comprende una bomba para transferir la biomasa del krill al barco. En algunas realizaciones, el sistema comprende un microfiltro en comunicación de fluido con dicho mezclador, en donde dicho microfiltro separa dicha primera fase sólida y dicha primera fase líquida. En algunas realizaciones, la biomasa marina es el krill. En algunas realizaciones, el krill es krill fresco.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida (p. ej., un comprimido) que comprende un ingrediente activo a una concentración de más de aproximadamente 40% en peso de dicha forma de dosificación, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido que comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso del ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso del ingrediente activo, en donde la grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 35% a aproximadamente 60% en peso de la grasa; y un agente de adsorción; en donde dicha forma de dosificación tiene una dureza de más de aproximadamente 60 N. En algunas realizaciones, se utiliza una prueba USP convencional para la dureza. En algunas realizaciones, la dureza se mide mediante un aparato que consiste en dos mordazas enfrentadas entre sí, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de trituración de las mordazas son planas y más grandes que la zona de contacto con el comprimido. El aparato se calibra usando un sistema con una precisión de 1 newton. El comprimido se coloca entre las dos mordazas, teniendo en cuenta, en su caso, la forma, la marca de fractura y la inscripción; para cada medición el comprimido está orientado de la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza. En algunas realizaciones, la medición se lleva a cabo en 10 comprimidos, teniendo cuidado de que todos los fragmentos de los comprimidos se hayan eliminado antes de cada determinación.

50 En algunas realizaciones, la composición de proteína-fosfolípido se obtiene a partir de krill. En algunas realizaciones, el ingrediente activo comprende, adicionalmente astaxantina. En algunas realizaciones, el ingrediente activo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina. En algunas realizaciones, la grasa comprende residuos de ácidos grasos omega-3 a una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% en peso de dicha grasa. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden fosfatidilcolina a una concentración de más de aproximadamente 65% en peso de los fosfolípidos. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden alquilacilfosfatidilcolina a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de los fosfolípidos. En algunas realizaciones, el agente de adsorción se proporciona a una concentración de aproximadamente 18% a aproximadamente 25% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el agente de adsorción es aluminometasilicato de magnesio o Neusilin™. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende adicionalmente un agente aglutinante a una concentración

de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende adicionalmente un disgregante a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende residuos grasos omega-3 a una concentración de aproximadamente 2,5% a 15% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, la grasa comprende triglicéridos a una concentración de aproximadamente 40% a aproximadamente 65% en peso de la grasa. En algunas realizaciones, la proteína comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 14% de leucina en peso de dicha proteína. En algunas realizaciones, la disolución de la forma de dosificación en un medio que contiene agua desmineralizada como disolvente es mayor de 75 por ciento en aproximadamente 10 minutos, donde el comprimido se sube y baja en dicho disolvente a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto, a través de una distancia de 55 ± 2 mm. En algunas realizaciones, la forma de dosificación es un comprimido.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende un ingrediente activo a una concentración de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de dicha forma de dosificación, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido que comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de dicho ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de dicho ingrediente activo, en donde dicha grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 35% a aproximadamente 60% en peso de dicha grasa; un agente de adsorción a una concentración de aproximadamente 18% a aproximadamente 25% en peso de dicha forma de dosificación, un agente aglutinante a una concentración de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha forma de dosificación; en donde dicha forma de dosificación tiene una dureza de más de aproximadamente 60 N.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de las formas de dosificación sólidas precedentes que comprenden: granular en húmedo una fase interna que comprende un ingrediente activo, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido que comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente el 50% en peso de dicho ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de dicho ingrediente activo, en donde dicha grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 35% a aproximadamente 60% en peso de dicha grasa, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; formar una fase externa que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; mezclar dicha fase externa con dicha fase interna para formar una mezcla comprimible, y comprimir dicha mezcla comprimible para formar un comprimido. En algunas realizaciones, los uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables en la fase interna comprenden aluminometasilicato de magnesio o Neusilin™. En algunas realizaciones, los uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables de la fase externa comprenden aluminometasilicato de magnesio o Neusilin™. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida preparada mediante los procedimientos anteriores.

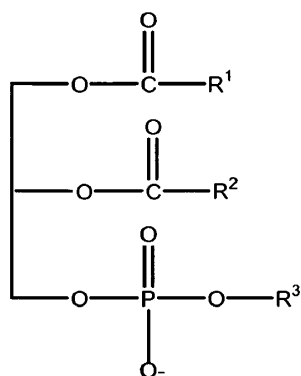
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más de las composiciones descritas anteriormente combinadas con un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un producto alimenticio que comprende una de las composiciones anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un suplemento dietético que comprende una o más de las composiciones anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un alimento para animales que comprende una o más de las composiciones anteriores.

Descripción de las figuras

- La Figura 1 muestra una visión general del procedimiento de elaboración de harina de krill con un procedimiento de cocción de dos fases.
- La Figura 2 es un gráfico del flujo de Permeato como una función de la materia seca del retentato (%) (°Brix).
- La Figura 3 es un gráfico del Flujo Medio como una función de la materia seca en el retentato.
- La Figura 4 es una GC de la fracción neutra extraída del producto coagulado de krill.
- La Figura 5 es un análisis mediante GC de la fracción neutra extraída del producto coagulado de krill.
- La Figura 6 es una GC de la fracción polar extraída del producto coagulado de krill.
- La Figura 7 es un análisis mediante GC de la fracción polar extraída del producto coagulado de krill.

Definiciones

Según se utiliza en la presente memoria, "fosfolípido" hace referencia a un compuesto orgánico que tiene la siguiente estructura general:

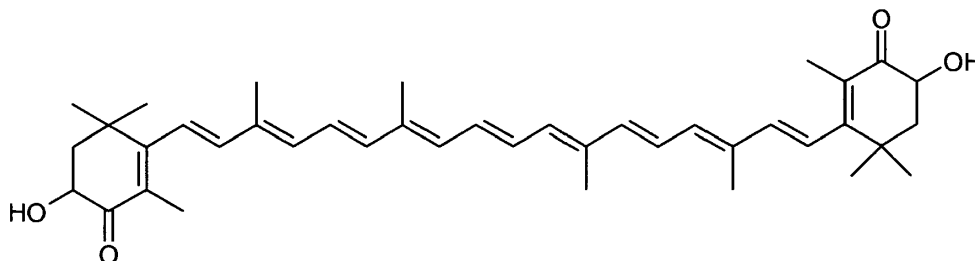


5 en donde R1 es un residuo de ácido graso, R2 es un residuo de ácido graso o -OH, y R3 es -H o un compuesto de colina que contiene nitrógeno ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{OH}^-$), etanolamina ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), inositol o serina. R1 y R2 no pueden ser al mismo tiempo OH. Cuando R3 es un -OH, el compuesto es un diacilglicerofosfato, mientras que cuando R3 es un compuesto que contiene nitrógeno, el compuesto es un fosfátido tal como lecitina, cefalina, fosfatidilserina o plasmalógeno.

10 Un "éter fosfolípido" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a un fosfolípido que tiene un enlace éter en la posición 1 del esqueleto de glicerol. Los ejemplos de éteres fosfolípidos incluyen, pero no se limitan a, alquilacilfosfatidilcolina (AAPC), liso-alquilacilfosfatidilcolina (LAAPC), y alquilacilfosfatidiletanolamina (AAPE). Un "fosfolípido no éter" es un fosfolípido que no tiene un enlace éter en la posición 1 del esqueleto de glicerol.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término ácido graso omega-3 hace referencia a ácidos grasos poliinsaturados que tienen el doble enlace final de la cadena hidrocarbonada entre el tercer y cuarto átomos de carbono del extremo metilo de la molécula. Los ejemplos no limitantes de los ácidos grasos omega-3 incluyen, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (AEP), ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ADH) y ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (ADP).

Según se utiliza en la presente memoria, la astaxantina hace referencia a la siguiente estructura química:



Según se utiliza en la presente memoria, los ésteres de astaxantina hacen referencia a los ácidos grasos esterificados a un grupo OH en la molécula de astaxantina.

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término p/p (peso/peso) hace referencia a la cantidad de una sustancia dada en una composición en peso. Por ejemplo, una composición que comprende 50% p/p de fosfolípidos significa que la masa de los fosfolípidos es 50% de la masa total de la composición (es decir, 50 gramos de fosfolípidos en 100 gramos de la composición, tal como un aceite).

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término "krill fresco" hace referencia a krill que ha sido recogido menos de aproximadamente 12, 6, 4, 2 o preferiblemente 1 hora antes de la elaboración. El "krill fresco" se caracteriza porque los productos elaborados a partir de krill fresco tales como el coágulo comprenden menos de 1 mg/100 g de TMA, nitrógeno volátil N-óxido de trimetilamina, solo o combinado, y menos de 1 g/100 g de lisofosfatidilcolina.

Se pretende que el término "comprimido", según se utiliza en la presente memoria abarque formulaciones de dosificación farmacéutica comprimidas de todas las formas y tamaños, ya sea recubiertas o no recubiertas.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "excipiente" hace referencia a los aditivos utilizados para convertir un compuesto activo en una forma adecuada para su finalidad prevista. Para las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración a seres humanos, se pretende que el término "excipiente" incluya, pero sin estar limitado a, los ingredientes descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21. sup. st ed. (2004), que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Descripción detallada de la invención

La invención hace referencia al procesamiento de crustáceos tales como krill para proporcionar productos de aceite y harina, y, en particular, a la producción de aceites que contienen astaxantina y fosfolípidos que comprenden radicales ácido graso omega-3 y harina rica en astaxantina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona sistemas y métodos para el procesamiento continuo de krill fresco o congelado a productos útiles, incluyendo aceites de krill, harina de krill, y coágulo de proteína/fosfolípido de krill.

Los procedimientos anteriores para el tratamiento de biomasa marina tales como el krill han utilizado un tratamiento único de alta temperatura para proporcionar un producto proteico. Patente Núm. SU220741, "Removing fats from the protein paste" Okean". Gulyaev y Bugrova, *Konservnaya i Ovoshchesushil'naya Promyshlennost* (1976), (4), 37-8; Amino acid composition of protein-coagulate in krill. Nikolaeva, *VNIRO* (1967), 63 161-4. Sin embargo, estos métodos dan como resultado un producto que tiene un contenido de lípidos relativamente bajo. La presente invención describe un procedimiento en el cual la biomasa marina tal como el krill se calienta primero a temperaturas moderadas para proporcionar una fase acuosa que se calienta con posterioridad a una temperatura más alta. Este procedimiento proporciona una nueva composición de proteína-lípido que tiene un contenido de lípidos más alto que las composiciones descritas anteriormente producidas a partir de biomasa marina. Las composiciones de la presente invención se distinguen adicionalmente de otros suplementos de aceite de krill comercializados para uso humano en que las composiciones descritas son, en algunas realizaciones, proporcionadas en forma de sólidos o polvo que comprenden una combinación de lípidos de krill, incluyendo fosfolípidos de krill y triglicéridos de krill, y proteína derivada de krill. Estos sólidos/polvo se pueden proporcionar preferiblemente en cápsulas, cápsulas de gel, o en forma de comprimidos o comprimidos oblongos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos sin disolvente para producir una composición que contiene fosfolípidos a partir de una biomasa tal como krill, cangrejos, *Calanus*, plancton, huevos, cangrejos de río, camarones y similares sin utilizar disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la biomasa (preferiblemente krill, recién recogido o congelado) se calienta a una temperatura en el intervalo de 25 a 80°C, preferiblemente de 40 a 75°C, y lo más preferiblemente de 60 a 75°C con el fin de disolver/dispersar los lípidos y las proteínas del krill en la fase acuosa, lo que se denomina leche de krill. En algunas realizaciones, la biomasa se calienta y se mantiene a esta primera temperatura durante al menos 3 minutos, preferiblemente de aproximadamente 3 minutos a 60 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 3 minutos a 20 minutos, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3 minutos a 10 minutos. En algunas realizaciones, los procedimientos utilizan después una segunda etapa de calentamiento. Las proteínas y los fosfolípidos se precipitan fuera de la fase acuosa producida a partir de la primera etapa de calentamiento mediante el calentamiento de la leche de krill (después de la eliminación de los sólidos de krill) a una temperatura de más de aproximadamente 80°C, preferiblemente de 80 a 120°C, lo más preferiblemente 95 a 100°C. En algunas realizaciones, la leche de krill se mantiene a estas temperaturas durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, y lo más preferiblemente durante aproximadamente 2 minutos a 8 minutos. La fase acuosa se puede calentar a presión atmosférica, o la fase acuosa se puede calentar en un sistema cerrado a una presión elevada de manera que la temperatura se pueda aumentar por encima de 100°C. En consecuencia, en algunas realizaciones, el calentamiento es a presión atmosférica, mientras que en otras realizaciones, la presión es mayor que la presión atmosférica. El precipitado formado (en lo sucesivo denominado coágulo) puede ser aislado y caracterizado. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden adicionalmente las etapas de prensado y secado del coágulo para formar una harina de coágulo. En algunas realizaciones, el secado es por medio de aire caliente o vapor de agua.

La fase sólida (p. ej., sólidos de krill) se utiliza preferiblemente para elaborar una harina de krill, que también tiene una nueva composición. En otras realizaciones, la leche de krill es microfiltrada. La fase sólida producida mediante microfiltración (denominada retentato) es similar a la del coágulo. Los datos muestran que el coágulo y el retentato tienen un bajo contenido de colesterol. En algunas realizaciones, el retentato y coágulo están sustancialmente libres de colesterol. En algunas realizaciones, el retentato y el coágulo comprenden menos de 1% de colesterol, preferiblemente menos de 0,1% de colesterol. Éste es un nuevo método para eliminar al menos una porción de los lípidos, tales como los fosfolípidos, del krill. La eliminación de los lípidos del krill requeriría previamente la extracción con disolvente utilizando líquidos tales como etanol u otros disolventes polares. La extracción con disolventes consume tiempo y puede también dar como resultado la pérdida de material y por lo tanto no se desea. El krill utilizado para separar el coágulo se había almacenado congelado durante 10 meses antes de la experimentación. Se cree que debido a la liberación de actividad de la enzima proteolítica durante un proceso de congelación/descongelación, se puede esperar que se solubilice más proteína basándose en el procesamiento del krill congelado que a partir de krill fresco.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona sistemas y procedimientos para el procesamiento de biomasa marina. En realizaciones preferidas, la biomasa marina es el krill, preferiblemente el krill antártico *Euphausia superba*. También se pueden procesar otras especies de krill usando los sistemas y procedimientos de la presente invención. En algunas realizaciones, el krill se procesa en un estado fresco como se define en la presente memoria. En algunas realizaciones, el krill se procesa a bordo de un barco como se describe a continuación a las

12, 10, 8, 6, 4, o, preferiblemente 2 horas de la captura del krill. En algunas realizaciones, el krill se procesa a bordo de un barco a las 1 o preferiblemente de 0,5 horas de la captura del krill. En algunas realizaciones, el barco remolca una red de arrastre que está configurada para capturar krill. El krill se transfiere a continuación desde la red de arrastre al barco y se procesa. En algunas realizaciones, la red de arrastre comprende un sistema de bombeo para bombear el krill recién capturado de la red de arrastre al barco de manera que el krill se puede procesar en un estado fresco. En realizaciones preferidas, el sistema de bombeo comprende un tubo que se extiende por debajo del agua de la red de arrastre y se proporciona una acción de bombeo mediante la inyección de aire en el tubo por debajo de la línea de flotación de manera que el krill se extrae o se bombea de forma continua desde la red de arrastre, a través del tubo y a bordo el barco. Los sistemas de arrastre preferidos con bombas se describen en las Solicitudes PCT WO 07/108702 y WO 05/004593, incorporadas a la presente memoria como referencia.

Algunas realizaciones de los sistemas y procedimientos de la presente invención se muestran en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, el krill fresco o congelado se mezcla en un mezclador con una cantidad suficiente de agua caliente del calentador de agua para aumentar la temperatura de la masa de krill de aproximadamente 40 a 75°C, preferiblemente de 50 a 75°C, más preferiblemente 60 a 75°C, y lo más preferiblemente de aproximadamente 60 a 70°C. Muchos tipos diferentes de calentadores de agua son útiles en la presente invención. En algunas realizaciones, el calentador de agua es una caldera de agua calentada por vapor de agua, mientras que en otras realizaciones, el calentador de agua es un intercambiador de calor de tubos corrugados. La masa caliente se separa a continuación en las fracciones líquida (leche de krill) y sólida de krill en un filtro. En algunas realizaciones, la separación se lleva a cabo tamizando a través de un tamiz metálico. Después de la separación, la leche de krill se calienta de aproximadamente 90°C a 100°C, preferiblemente a aproximadamente 95°C a 100°C en un calentador. Se puede utilizar cualquier tipo de calentador de agua o de líquido adecuado. En las realizaciones preferidas, el calentador es un intercambiador de calor de tubos corrugados. Esta etapa de calentamiento produjo una fracción sólida (el coágulo descrito anteriormente) y una fracción líquida. En algunas realizaciones preferidas, el separador utiliza un filtro como se ha descrito previamente. La presente invención no está limitada al uso de ningún tipo concreto de filtro. En algunas realizaciones, el filtro es un filtro de tejido. En algunas realizaciones, el filtro comprende fibras poliméricas. El coágulo se introduce en un deshidratador. En algunas realizaciones, el deshidratador es una prensa tal como una prensa de tornillo. El prensado produce una fracción líquida y una torta de prensa. La torta de prensa se seca en un secador para producir harina de coágulo.

La fracción sólida de krill se introduce en un deshidratador para la deshidratación. En algunas realizaciones, el deshidratador es una prensa como una prensa de tornillo. El prensado produce una torta de prensa y una fracción líquida. La torta de prensa se seca en un secador, tal como un secador de aire o un secador de vapor de agua, para proporcionar harina de krill. La fracción líquida se centrifuga para producir un aceite de krill neutro que contiene altos niveles de astaxantina y agua de cola. En realizaciones preferidas, se añade el agua de cola de nuevo a la torta de la prensa de krill para elaborar una harina completa, incluyendo los diversos componentes del agua de cola, tales como proteínas solubles, aminoácidos, etc.

En realizaciones alternativas, la leche de krill se puede tratar mediante microfiltración en lugar de mediante calentamiento para formar un coágulo. La leche de krill se introduce en un microfiltro. La microfiltración produce una fracción denominada retentato y un permeato líquido. El retentato se concentra mediante evaporación a vacío para lograr la estabilidad, actividad de agua < 0,5 Aw. La filtración a través membrana del líquido de cocción se lleva a cabo preferiblemente a aproximadamente 70°C con un filtro que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 nm, más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 nm, y lo más preferiblemente de aproximadamente 100 nm. Un filtro ilustrativo es la membrana P19-40 de 100 nm de ZrO₂. En algunas realizaciones, la fracción líquida se prefiltra antes de la microfiltración. En realizaciones preferidas, el prefiltro es un tamiz rotativo para líquidos (abertura de aire 100 µm).

Otra realización más de la invención es un método nuevo y más eficiente de preparación de harina de krill. Al eliminar el coágulo, el procedimiento para obtener harina de krill es menos susceptible a los problemas de obstrucción y se puede evitar la utilización de vapor de agua caliente en la olla de cocción. Los datos descritos muestran el coágulo contiene un alto porcentaje de fosfolípidos, por lo tanto, la separación de la grasa en el nuevo procedimiento para obtener harina de krill se puede lograr utilizando métodos mecánicos como en los procedimientos para obtener harina de pescado convencionales. De hecho, la separación de grasa de la harina es importante. Idealmente, la harina de krill debe tener un valor bajo en grasa con el fin de tener propiedades técnicas satisfactorias. La separación mecánica de la grasa de la harina dará como resultado un aceite neutro rico en astaxantina. Si el aceite neutro rico en astaxantina permanece en la harina, la astaxantina se puede degradar durante el secado.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un producto coagulado de krill y composiciones de retentato. Las composiciones se caracterizan por contener una combinación de proteínas y lípidos, especialmente fosfolípidos. En realizaciones preferidas, las composiciones son sólidos o polvo y se proporcionan en forma de harina. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de proteína p/p, preferiblemente de aproximadamente 30% a 40% de proteína p/p, y de aproximadamente 40% a 70% de lípidos p/p, preferiblemente de aproximadamente 50% a 65 % de lípidos p/p, de manera que la cantidad

total de proteínas y lípidos en las composiciones sea de 90 a 100%. En algunas realizaciones, la fracción lipídica contiene de aproximadamente 10 g a 30 g residuos de ácidos grasos omega-3 por 100 g de lípidos, preferiblemente de aproximadamente 15 g a 25 g de residuos de ácidos grasos omega-3 por 100 g de lípidos (es decir, de 10 a 30% o preferiblemente de 15 a 25% de residuos omega-3 expresados p/p como un porcentaje de los lípidos totales en la composición). En algunas realizaciones, la fracción lipídica de la composición comprende de aproximadamente 25 a 50 g de lípidos polares por cada 100 g de lípidos (25 a 50% p/p expresado como porcentaje de los lípidos totales), preferiblemente de aproximadamente 30 a 45 g de lípidos polares por cada 100 g lípidos totales (30 a 45% p/p expresado como porcentaje de lípidos totales), y aproximadamente 50 a 70 ng de lípidos no polares por cada 100 g de lípidos (50 a 70% p/p expresado como porcentaje de los lípidos totales), de manera que la cantidad total de lípidos polares y no polares representa de 90 a 100% de la fracción lipídica. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden más de aproximadamente 60% de fosfatidilcolina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden menos de aproximadamente 10% de etanolamina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% triacilglicerol sobre una base p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden menos de aproximadamente 1% de colesterol. En algunas realizaciones, la fracción de proteína comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 14% de leucina sobre una base p/p y de aproximadamente 5% a 11% de isoleucina sobre una base p/p. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden menos de aproximadamente 200, 10, 5 o 1 mg/kg de astaxantina de origen natural o endógena. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina de origen natural. Se reconocerá que el contenido de astaxantina de la composición se puede aumentar mediante la adición de astaxantina de otras fuentes (exógenas), tanto naturales como no naturales. Del mismo modo, las composiciones pueden complementarse con proteínas, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos exógenos tales como ácidos grasos omega-3 para producir una composición deseada.

Otra realización más de la invención es una composición de krill precalentado. Los ejemplos no limitantes de las composiciones de krill precalentado son composiciones de krill que comprenden lípidos con menos de 10% o 5% de fosfolípidos, y en particular de fosfatidilcolina.

Otra realización más de la invención es un nuevo producto de harina de krill producido a partir de la fase sólida que queda después de la primera etapa de calentamiento (es decir, la etapa de calentamiento a menos de 80°C). La harina de krill tiene buenas cualidades nutricionales y técnicas, tales como un alto contenido de proteínas, bajo contenido de grasa y tiene un número de flujo alto. Inesperadamente, las proporciones de lípidos polares con respecto a los lípidos neutros y de AEP con respecto a ADH aumentan sustancialmente en comparación con harina de krill normal. En algunas realizaciones, las harinas de krill comprenden de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de proteína sobre una base p/p, preferiblemente de aproximadamente 70% a 80% de proteína sobre una base p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de grasa sobre una base p/p, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 20 a 40% total de lípidos neutros totales y de aproximadamente 50 a 70% de lípidos polares totales sobre una base p/p (lípidos totales). En algunas realizaciones, la proporción de lípidos polares con respecto a neutros en la harina es de aproximadamente 1,5:1 a 3:1, preferiblemente de aproximadamente 1,8:1 a 2,5:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1,8:1 a 2,2:1. En algunas realizaciones, la grasa comprende de aproximadamente 20% a 40% de ácidos grasos omega-3, preferiblemente de aproximadamente 20% a 30% de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, la proporción de AEP:ADH es de aproximadamente 1,8:1 a 1:0,9, preferiblemente de aproximadamente 1,4:1 a 1:1.

En otras realizaciones adicionales, la presente invención proporciona aceite producido por medio de los procesos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los aceites comprenden más de aproximadamente 1.800 mg/kg de astaxantina esterificada total, en donde dicha astaxantina esterificada comprende de aproximadamente 25 a 35% de monoéster de astaxantina sobre una base p/p y de aproximadamente 50 a 70% de diéster de astaxantina sobre una base p/p, y menos de aproximadamente 40 mg/kg de astaxantina libre.

Las composiciones de la presente invención son altamente palatables para los seres humanos y otros animales. En particular, las composiciones de aceite y la harina de la presente invención se caracterizan por contener bajos niveles de compuestos volátiles no deseables o por estar sustancialmente libres de muchos de los compuestos volátiles que se encuentran comúnmente en los productos derivados de biomasa marina. En algunas realizaciones, las harinas y los aceites de la presente invención se caracterizan por estar sustancialmente libres de uno o más de los siguientes compuestos volátiles: acetona, ácido acético, metilvinilcetona, 1-penten-3-ona, n-heptano, 2-etilfurano, propionato de etilo, 2-metil-2-pentenal, piridina, acetamida, tolueno, N,N-dimetilformamida, butirato de etilo, acetato de butilo, 3-metil-1,4-heptadieno, ácido isovalérico, metilpirazina, isovalerato de etilo, N,N-dimetilacetamida, 2-heptanona, 2-etilpiridina, butirolactona, 2,5-dimetilpirazina, etilpirazina, N,N-dimetilpropanamida, benzaldehído, 2-octanona, β -mirceno, trisulfuro de dimetilo, trimetilpirazina, 1-metil-2-pirrolidona. En otras realizaciones, las harinas y los aceites de la presente invención se caracterizan por contener menos de 1.000, 100, 10, 1 o 0,1 ppm (alternativamente menos de 10 mg/100 g, preferiblemente menos de 1 mg/100 g y lo más preferiblemente menos de 0,1 mg/100 g), de uno o más de los siguientes compuestos volátiles: acetona, ácido acético, metilvinilcetona, 1-

5 penten-3-ona, n-heptano, 2-etilfurano, propionato de etilo, 2-metil-2-pentenal, piridina, acetamida, tolueno, N,N-dimetilformamida, butirato de etilo, acetato de butilo, 3-metil-1,4-heptadieno, ácido isovalérico, metilpirazina, isovalerato de etilo, N,N-dimetilacetamida, 2-heptanona, 2-etilpiridina, butirolactona, 2,5-dimetilpirazina, acetato de pirazina, N,N-dimetilpropanamida, benzaldehído, 2-octanona, β-mirceno, trisulfuro de dimetilo, trimetilpirazina, 1-metil-2-pirrolidona. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se caracterizan por comprender menos de 10 mg/100 g, y preferiblemente menos de 1 mg/100 g (peso en seco) de trimetilamina (TMA), óxido de trimetilamina (OTMA) y/o lisofosfatidilcolina.

10 En algunas realizaciones, las composiciones de esta invención (tales como las descritos en las secciones anteriores) están contenidas en excipientes y/o portadores aceptables para el consumo oral. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de una o más de las composiciones anteriores combinadas con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un líquido, gel, cápsula de gel, cápsula, polvo, comprimido sólido (comprimido oblongo recubierto o no recubierto), té, o similar. La composición está preferiblemente en la forma de comprimido o cápsula y lo más preferiblemente en forma de una cápsula de gel blanda. El excipiente y/o los portadores adecuados incluyen maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, y similares (incluyendo mezclas de los mismos). Los portadores preferidos incluyen carbonato de calcio, estearato de magnesio, maltodextrina, y mezclas de los mismos. Los diversos ingredientes y el excipiente y/o portador se mezclan y se forman en la forma deseada usando técnicas convencionales. El comprimido o cápsula de la presente invención se pueden recubrir con un recubrimiento entérico que se disuelve a un pH de aproximadamente 6,0 a 7,0. El recubrimiento entérico adecuado que se disuelve en el intestino delgado pero no en el estómago es ftalato acetato de celulosa. Para detalles adicionales sobre las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona polvos/harinas de proteína-fosfolípido en una forma de dosificación sólida, por ejemplo un comprimido, que comprende un ingrediente activo a una concentración de aproximadamente más de 55% en peso de la forma de dosificación, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido, en donde dicha forma de dosificación tiene una dureza de más de aproximadamente 60 N.

30 En algunas realizaciones preferidas, el ingrediente activo es la harina/polvo preparada a partir de leche de krill como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se proporciona a una concentración de más de aproximadamente 40%, 50%, o 60% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se proporciona a una concentración de aproximadamente 40% a 70%, preferiblemente de aproximadamente 55% a aproximadamente 63% o 65% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el ingrediente activo comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso del ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 45% a aproximadamente 75%, preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%, por peso del ingrediente activo. En algunas realizaciones, la grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 20% a aproximadamente 65%, preferiblemente de aproximadamente 35% a aproximadamente 60%, en peso de dicha grasa. En realizaciones, la grasa comprende residuos de ácidos grasos omega-3 a una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, en peso de la grasa. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden fosfatidilcolina a una concentración de más de aproximadamente 65% en peso de los fosfolípidos. En algunas realizaciones, los fosfolípidos comprenden alquilacilfosfatidilcolina a una concentración de aproximadamente 1% o 2% a aproximadamente 10% en peso de los fosfolípidos. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende residuos grasos omega-3 a una concentración de aproximadamente 2,5% a 20%, preferiblemente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 15% en peso de dicha forma de dosificación. En algunas realizaciones, el ingrediente activo comprende, adicionalmente, astaxantina. En algunas realizaciones, el ingrediente activo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina.

50 En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral de la presente invención comprenden adicionalmente uno o más agentes de adsorción. En algunas realizaciones preferidas, el agente de adsorción es aluminometasilicato de magnesio. En algunas realizaciones, el agente de adsorción se proporciona a una concentración de aproximadamente 18% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 20% a aproximadamente 26% en peso de la forma de dosificación, y lo más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 22% a aproximadamente 25% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el agente de adsorción se proporciona a una concentración de aproximadamente 20% a aproximadamente 23% en peso de la forma de dosificación.

60 En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral de la presente invención comprenden adicionalmente uno o más agentes aglutinantes. En algunas realizaciones preferidas, el agente aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), y celulosa microcristalina. En algunas

realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende el agente aglutinante a una concentración de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende el agente aglutinante a una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 12% en peso de la forma de dosificación. Se ha utilizado ampliamente celulosa microcristalina, una celulosa procesada, en la industria farmacéutica como vehículo de compresión directa para las formas de dosificación sólidas. La celulosa microcristalina está disponible comercialmente en varias calidades que varían en tamaño de partícula medio de 20 a 200 micras, tales como aquellas bajo el nombre comercial EMCOCEL™ (Penwest Pharmaceuticals Co. Patterson, NY) y como AVICEL™ (FMC BioPolymers, Filadelfia, PA). Típicamente, la celulosa microcristalina tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,28 g/cm³ y aproximadamente 0,34 g/cm³ y una densidad del material asentado de aproximadamente 0,35 g/cm³ a aproximadamente 0,48 g/cm³ (páginas 108-111, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª ed., Pharmaceutical Press y The American Pharmaceutical Association, 2003).

En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral comprenden adicionalmente un disgregante. En algunas realizaciones preferidas, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato sódico de almidón. La disolución de las formas de dosificación oral de la presente invención se puede analizar por medio de procedimientos USP convencionales. En algunas realizaciones, la disolución de la forma de dosificación en un medio que contiene agua desmineralizada como disolvente es mayor de 75 por ciento en aproximadamente 10 minutos, cuando el comprimido se sube y baja en dicho disolvente a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto, a través de una distancia de 55 ± 2 mm. En algunas realizaciones, el disgregante se proporcióna a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la forma de dosificación.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida es un comprimido. En algunas realizaciones, la dureza de los comprimidos se determina por medio de protocolos USP convencionales y se expresa en newtons (N). En algunas realizaciones, los comprimidos tienen una dureza de más de aproximadamente 60 N, 70 N, 80 N, 90 N o 95 N. En algunas realizaciones, los comprimidos tienen una dureza de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 N o de aproximadamente 90 N a 100 N.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de comprimidos de polvo de krill que comprenden granular una fase interna, mezclar la fase interna con excipientes farmacéuticamente aceptables, y comprimir la mezcla obtenida. En algunas realizaciones, la fase interna comprende el polvo de krill y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la fase interna comprende preferiblemente de aproximadamente 70 a aproximadamente 85% en polvo de krill en peso de la fase interna. En algunas realizaciones preferidas, la fase interna comprende preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 por ciento de un agente de adsorción en peso de la fase interna, por ejemplo aluminometasilicato de magnesio. Se puede utilizar una variedad de líquidos de granulación, por ejemplo, agua o etanol. En algunas realizaciones, la fase interna comprende adicionalmente un agente aglutinante, por ejemplo HPC o PVP o combinaciones de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la fase interna. En algunas realizaciones, la fase interna se mezcla con una fase externa. En algunas realizaciones, la fase externa comprende uno o más agentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la fase externa comprende uno o más agentes de adsorción, por ejemplo aluminometasilicato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase externa comprende adicionalmente uno o más agentes aglutinantes, tales como AVICEL™ PH 102, PVP o HPC. En algunas realizaciones, la fase externa comprende adicionalmente un disgregante, tal como crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato sódico de almidón. En algunas realizaciones, el agente de adsorción está incluido en la fase externa en una cantidad de aproximadamente 30 a 50 por ciento en peso de la fase externa, el agente aglutinante está incluido en la fase externa en una cantidad de aproximadamente 30 a 50 por ciento en peso de la fase externa, y el disgregante está incluido en la fase externa en una cantidad de aproximadamente 10 a 30 por ciento en peso de la fase externa.

En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento soluble en agua. Los recubrimientos solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato de celulosa soluble en agua, hipromelosa (HPMC), celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, Sepifilm™ 050 y Sepisperse™ Dry (mezclas de MCC y HPMC), hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa, PVP, y polímeros de recubrimiento entérico tales como acetato ftalato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico que son solubles en el intestino delgado pero no al pH bajo del estómago.

Los suplementos dietéticos de la presente invención pueden comprender uno o más ingredientes inertes, especialmente si es deseable limitar el número de calorías añadidas a la dieta por el suplemento dietético. Por ejemplo, el suplemento dietético de la presente invención también puede contener ingredientes opcionales que incluyen, por ejemplo, hierbas, vitaminas, minerales, mejoradores, colorantes, edulcorantes, saborizantes, ingredientes inertes, y similares. Por ejemplo, el suplemento dietético de la presente invención puede contener uno o más de los siguientes: ascorbato (ácido ascórbico, sales de ascorbato minerales, rosa mosqueta, acerola, y similares), deshidroepiandrosterona (DHEA), Fo-Ti o Ho Shu Wu (hierba común para tratamientos Asiáticos tradicionales), Uña de Gato (antiguo ingrediente herbal), té verde (polifenoles), inositol, kelp, dulse, bioflavonoides,

maltodextrina, ortigas, niacina, niacinamida, romero, selenio, sílicie (dióxido de silicio, gel de sílice, cola de caballo, equiseto, y similares), espirulina, cinc, y similares. Tales ingredientes opcionales pueden ser formas ya sea de origen natural o concentradas.

5 En algunas realizaciones, los suplementos dietéticos comprenden adicionalmente vitaminas y minerales, incluyendo, pero no limitados a, fosfato o acetato de calcio, tribásico; fosfato potásico, dibásico; sulfato u óxido de magnesio; sal (cloruro de sodio); cloruro o acetato de potasio; ácido ascórbico; ortofosfato férrico; niacinamida; sulfato u óxido de cinc; pantotenato de calcio; gluconato de cobre; riboflavina; beta-caroteno; hidrocloreto de piridoxina; mononitrato de tiamina; ácido fólico; biotina; cloruro o picolinato de cromo; yoduro de potasio; selenato de sodio; molibdato de sodio; filoquinona; vitamina D3; cianocobalamina; selenito de sodio; sulfato de cobre; vitamina A; vitamina C; inositol; 10 yoduro de potasio. Las dosificaciones adecuadas para las vitaminas y minerales se pueden obtener, por ejemplo, mediante la consulta de las directrices de la RDA de EEUU.

En otras realizaciones, las composiciones comprenden al menos un aromatizante de alimentos tal como acetaldehído (etanal), acetoína (acetilmetilcarbinol), anetol (parapropenilanol), benzaldehído (aldehído benzoico), ácido n-butírico (ácido butanoico), d- o l-carvona (carvol), cinamaldehído (aldehído cinámico), citral (2,6-dimetiloctadien-2,6-al-8, Geranial, neral), decanal (N-decinaldehído, capraldehído, aldehído cáprico, caprialdehído, aldehído C10), acetato de etilo, butirato de etilo, éster etílico del ácido 3-metil-3-fenilglicídico (glicidato de metil-etil-fenil, aldehído de fresa, aldehído C 16), etil vainillina, geraniol (3,7-dimetil-2,6- y 3,6-octadien-1-ol), acetato de geraniol (acetato de geraniol), limoneno (d, l, y dl), linalool (linalol, 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol), acetato de linalilo (bergamol), antranilato de metilo (2-aminobenzoato de metilo), piperonal (3,4-metilendioxi-benzaldehído, heliotropina), vainillina, alfalfa (*Medicago sativa* L.), pimienta (*Pimenta officinalis*), semilla de abelmosco (*Hibiscus abelmoschus*), angélica (*Angelica archangelica*), Angostura (*Galipea officinalis*), anís (*Pimpinella anisum*), anís estrellado (*Illicium verum*), melisa (*Melissa officinalis*), albahaca (*Ocimum basilicum*), Laurel (*Laurus nobilis*), caléndula (*Calendula officinalis*), (*Anthemis nobilis*), pimienta (*Capsicum frutescens*), alcaravea (*Carum carvi*), cardamomo (*Elettaria cardamomum*), canela (*Cinnamomum cassia*), pimienta de Cayena (*Capsicum frutescens*), semilla de apio (*Apium graveolens*), perifollo (*Anthriscus cerefolium*), cebolleta (*Allium schoenoprasum*), cilantro (*Coriandrum sativum*), comino (*Cuminum cyminum*), flores de saúco (*Sambucus canadensis*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), fenogreco (*Trigonella foenum graecum*), jengibre (*Zingiber officinale*), marrubio (*Marrubium vulgare*), rábano picante (*Armoracia lapathifolia*), hisopo (*Hyssopus officinalis*), lavanda (*Lavandula officinalis*), macis (*Myristica fragrans*), mejorana (*Majorana hortensis*), mostaza (*Brassica nigra*, *Brassica juncea*, *Brassica hirta*), nuez moscada (*Myristica fragrans*), pimentón (*Capsicum annuum*), pimienta negra (*Piper nigrum*), menta (*Mentha piperita*), semilla de amapola (*Papaver somniferum*), romero (*Rosmarinus officinalis*), azafrán (*Crocus sativus*), salvia (*Salvia officinalis*), ajedrea (*Satureia hortensis*, *Satureia montana*), sésamo (*Sesamum indicum*), yerbabuena (*Mentha spicata*), estragón (*Artemisia dracuncululus*), tomillo (*Thymus vulgaris*, *Thymus serpyllum*), cúrcuma (*Curcuma longa*), vainilla (*Vanilla planifolia*), ceodaria (*Curcuma zedoaria*), sacarosa, glucosa, sacarina, sorbitol, manitol, aspartamo. Otros aromatizantes adecuados se describen en referencias tales como Remington's 15 Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, págs. 1288-1300 (1990), y Furia y Pellanca, Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, The Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio, (1971), conocidas por los expertos en la técnica.

En otras realizaciones, las composiciones comprenden al menos un colorante alimentario sintético o natural (p. ej., extracto de achiote, astaxantina, polvo de remolacha, azul ultramar, cantaxantina, caramelo, carotenal, beta-caroteno, carmin, harina de semilla de algodón tostada, gluconato ferroso, lactato ferroso, extracto de color de uva, extracto de piel de uva, óxido de hierro, zumo de fruta, zumo de hortalizas, harina de algas secas, harina de tagetes, aceite de zanahoria, aceite de endospermo de maíz, pimentón, oleoresina de pimentón, riboflavina, azafrán, cúrcuma, y oleoresina de cúrcuma).

En otras realizaciones más, las composiciones comprenden al menos un fitonutriente (p. ej., isoflavonoides de soja, proantocianidinas oligoméricas, indol-3-carbinol, sulforafona, ligandos fibrosos, fitosteroles vegetales, ácido ferúlico, antocianocidas, triterpenos, ácidos grasos omega 3/6, ácidos grasos conjugados tales como ácido linoleico conjugado y ácido linoléico conjugado, poliacetileno, quinonas, terpenos, catequinas, galatos y quercitina). Las fuentes de fitonutrientes vegetales incluyen, pero no se limitan a, lecitina de soja, isoflavonas de soja, germen de arroz integral, jalea real, propóleos de abeja, polvo de zumo de baya de acerola, té verde japonés, extracto de semilla de uva, extracto de piel de uva, zumo de zanahoria, arándano, harina de linaza, polen de abeja, ginkgo biloba, prímula (aceite de onagra), trébol rojo, raíz de bardana, diente de león, perejil, rosa mosqueta, cardo mariano, jengibre, ginseng siberiano, romero, cúrcuma, ajo, licopeno, extracto de semilla de pomelo, espinaca, y brécol.

En otras realizaciones más, las composiciones comprenden al menos una vitamina (p. ej., vitamina A, tiamina (B1), riboflavina (B2), piridoxina (B6), cianocobalamina (vitamina B12), biotina, ácido ascórbico (vitamina C), ácido retinoico (vitamina D), vitamina E, ácido fólico y otros folatos, vitamina K, niacina, y ácido pantoténico). En algunas realizaciones, las partículas comprenden al menos un mineral (p. ej., sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, cloro, hierro, zinc, manganeso, flúor, cobre, molibdeno, cromo, selenio, y yodo). En algunas realizaciones particularmente 60 preferidas, una dosis de una pluralidad de partículas incluye vitaminas o minerales en el intervalo de la cantidad

diaria recomendada (RDA) como se especifica por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. En otras realizaciones más, las partículas comprenden una fórmula de suplemento de aminoácidos en la que se incluye al menos un aminoácido (p. ej., l-carnitina o triptófano).

5 En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona alimentos para animales que comprenden una o más de las composiciones descritas en detalle anteriormente. Los alimentos para animales forman preferiblemente una ración para el animal deseado y están equilibrados para satisfacer las necesidades nutricionales de los animales. Las composiciones se pueden utilizar en la formulación de piensos o como alimento para animales tales como peces, incluyendo alevines de peces, aves de corral, ganado vacuno, cerdos, ovejas, camarones y similares.

Ejemplo 1

10 Se analizaron cuatro porciones de krill para determinar la materia seca, la grasa y la proteína. Se puede esperar que la mayor parte de la variación en la composición sea debida a la variación en la toma de muestras. Para incluir el efecto de la variación en el tiempo de almacenamiento después de la descongelación, las muestras de materia prima también fueron tomadas en diferentes momentos durante el día de trabajo. La variación observada en la entrada de materia prima es inherente a todos los cálculos de distribuciones de grasa, materia seca y proteína sobre la base de
15 los ejemplos presentados.

Tabla 1. Composición de krill (g/100 g)

	Materia seca	Grasa	Materia seca sin grasa	Proteína
Krill 1	21,40	7,80	13,60	11,80
Krill 2	22,13	7,47	14,66	12,96
Krill 3	23,78	7,44	16,34	14,60
Krill 4	23,07	7,55	15,52	13,83
Media	22,60	7,57	15,03	13,30
DT	1,04	0,16	1,17	1,20
DTR	4,6%	2,2%	7,8%	9,0%

Ejemplo 2

20 En este ejemplo, se investigó un nuevo método para la preparación de harina de krill. Se mezclaron 800 g de agua precalentada (95-100°C) y 200 g de krill congelado (0°C) en una olla de cocción (olla de cocción 1) a una temperatura de 75°C durante 6 minutos. A continuación, el krill calentado y el agua caliente se separaron mediante filtración. El krill precalentado se coció adicionalmente (olla de cocción 2) mezclándolo con 300 g de agua caliente (95°C) en una cazuela de cocina y se mantuvo a 90°C durante 2 minutos antes de la separación sobre un tamiz (1,0 × 1,5 mm de apertura). El krill calentado se separó del líquido y se transfirió a una mezcladora de alimentos y se
25 cortó durante 10 segundos. El krill caliente disgregado se añadió de nuevo al agua caliente y se centrifugó a 8600 × g (RCF medio) durante 10 minutos. El sobrenadante correspondiente al líquido del decantador (Ld) se separó mediante decantación. El líquido procedente de la etapa de cocción 1 se calentó a 95-100°C para coagular la proteína extraída. El coágulo se separó sobre un tamiz (1,0 × 1,5 mm de abertura) y se encontró un peso de 40 g. La Figura 1 muestra una visión general del procedimiento de elaboración de harina de krill con un procedimiento de
30 cocción de dos fases.

Ejemplo 3

35 Se determinaron el contenido de nitrógeno volátil total (NVT), trimetilamina (TMA) y óxido de trimetilamina (OTMA) en los cuatro productos del ensayo de cocción del ejemplo 2 (Tabla 2). El krill era fresco cuando se congeló, por lo que no se detectó TMA en los productos. Los resultados muestran que el OTMA se distribuye uniformemente en la fase acuosa durante la cocción del krill.

Tabla 2. Distribución de nitrógeno volátil total (NVT), trimetilamina (TMA) y óxido de trimetilamina (OTMA) en los productos del procedimiento de cocción.

Productos del ensayo núm.	10	Krill	Coágulo de la olla de cocción	Líquido coagulado de la olla de cocción	Sólidos del decantador	Líquido del decantador	SUMA
Peso (bh)	g	200	97,6	711,1	90,3	294,7	
Materia seca	g/100 g	21,4	14,2	1,0	22,2	0,9	
Valores analíticos							
Nitrógeno volátil total	mg N/100 g	8	1,3	1,2	2,3	1	
Trimetilamina-N	mg N/100 g	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	
Óxido de trimetilamina-N	mg N/100 g	107	19,2	13,5	10,4	13,1	
Cantidades							
Nitrógeno volátil total	mg N	15,0	1,3	8,5	2,1	2,9	14,8
Trimetilamina-N	mg N	-	-	-	-	-	-
Óxido de trimetilamina-N	mg N	214	18,7	96,0	9,4	38,6	163
Distribución							
Nitrógeno volátil total	% de entrada	100%	8%	57%	14%	20%	99%
Trimetilamina-N	% de entrada						
Óxido de trimetilamina-N	% de entrada	100%	9%	45%	4%	18%	76%

5 Además, se determinaron la grasa, la materia seca y la astaxantina en los productos (Tabla 3). Se observó que la mayor parte de la astaxantina en el krill se encontraba en la torta de prensa (Tabla 3). Sólo se encuentra en el coágulo una cantidad mínima que contiene más de 60% de los lípidos de la materia prima de krill. El procedimiento de cocción con lixiviación de una emulsión de proteína-lípido aumenta la concentración de astaxantina en la grasa restante. Los resultados también muestran que el coágulo libre de agua contiene aproximadamente 40% de materia seca y 60% de grasa. La materia seca consiste en su mayor parte en proteínas.

ES 2 424 000 T3

Tabla 3. Distribución de astaxantina en los productos del procedimiento de cocción.

Productos del ensayo núm.	10	Krill	Coágulo de la olla de cocción	Líquido coagulado de la olla de cocción	Sólidos del decantador	Líquido del Decantador	SUMA
Peso (bh)	g	200	97,6	711,1	90,3	294,7	
Grasa	g/100 g	7,8	10,3	0,1	5,3	0,2	
Materia seca sin grasa	g/100 g	13,6	3,9	0,9	16,9	0,8	
Valores analíticos							
Astaxantina libre	mg/kg	3	< 1	< 1	4,5	< 1	
Ésteres de astaxantina	mg/kg	33	1,2	< 0,02	59	0,18	
Conc. en lípidos							
Astaxantina libre	mg/kg de lípidos	38	-	-	85	-	
Ésteres de astaxantina	mg/kg de lípidos	423	12	-	1111	113	
Cantidades							
Astaxantina libre	mg	0,6	-	-	0,4	-	0,4
Ésteres de astaxantina	mg	6,6	0,1	-	5,3	0,1	6,2
Distribución							
Astaxantina libre	% De entrada	100%	-	-	68%	-	68%
Ésteres de astaxantina	% De entrada	100%	2%	-	81%	1%	83%

Se analizó el coágulo del experimento de cocción del Ejemplo 2 para determinar las clases de lípidos. El lípido del coágulo estuvo dominado por triacilglicerol y fosfatidilcolina con una pequeña cantidad de fosfatidiletanolamina (Tabla 4).

5

Tabla 4. Distribución de las clases de lípidos en el coágulo a partir de los experimentos de cocción.

Experimento		Krill	Coágulo F5	Coágulo F6
Grasa (Bligh y Dyer)	g/100 g de muestra	7,8	11,8	9,9
Triacilglicerol	g/100 g de grasa	47	40	50
Diacilglicerol	g/100 g de grasa	< 0,5	1	0,7
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa	< 1	< 1	< 1
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa	12	0,2	0,4
Colesterol	g/100 g de grasa	0,3	< 0,3	< 0,3
Ésteres de colesterol	g/100 g de grasa	0,8	< 0,3	< 0,3
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa	5,3	2,3	2,2
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa	< 1	< 1	< 1
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa	< 1	< 1	< 1
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa	33	43,1	42,3
Lisofosfatidilcolina	g/100 g de grasa	2,4	< 1	< 1
Total de lípidos polares	g/100 g de grasa	41,3	45,5	44,5
Total de lípidos neutros	g/100 g de grasa	61,0	41,3	51,2
Suma de Lípidos	g/100 g de grasa	102,3	86,8	95,7

5 La proporción de fosfatidilcolina aumentó del 33% en el krill a 42-46% en el coágulo. Los otros fosfolípidos cuantificados, fosfatidiletanolamina y lisofosfatidilcolina, tuvieron concentraciones más bajas en el coágulo que en krill. Los ácidos grasos libres estuvieron casi ausentes en el coágulo.

El tiempo de cocción en el ensayo F5 fue de 6,75 min, en el ensayo F6 fue de 4.00 min. Los resultados de la *Tabla 4* no muestran dependencia de la distribución de las clases de lípidos con el tiempo de cocción.

10 La composición de aminoácidos del coágulo no es muy diferente de la composición de aminoácidos del krill. Parece que hay un ligero aumento en los aminoácidos apolares en el coágulo en comparación con el krill (*Tabla 5*). Para que una proteína tenga buenas propiedades de la emulsión tiene más importancia la distribución de aminoácidos dentro de la proteína que la composición de aminoácidos.

ES 2 424 000 T3

Tabla 5. Aminoácidos en el coágulo del Ejemplo 2 de cocción.

		Coágulo F 10-2 mar/abril 2007	Coágulo 70-100°C 24.06.2006	Krill 24.06.2006
Ácido aspártico	g/100 g de proteína	8,8	10,8	7,8
Ácido glutámico	g/100 g de proteína	10,1	11,6	10,7
Hidroxiprolina	g/100 g de proteína	< 0,10	< 0,10	< 0,10
Serina	g/100 g de proteína	4,3	4,6	3,0
Glicina	g/100 g de proteína	3,7	3,4	4,1
Histidina	g/100 g de proteína	1,7	1,6	1,6
Arginina	g/100 g de proteína	4,4	4,4	5,7
Treonina	g/100 g de proteína	5,2	5,6	3,4
Alanina	g/100 g de proteína	4,7	4,6	4,7
Prolina	g/100 g de proteína	4,2	4,3	3,9
Tirosina	g de proteína/100 g	4,3	4,7	2,7
Valina	g/100 g de proteína	6,4	6,6	4,2
Metionina	g/100 g de proteína	2,1	2,1	2,4
Isoleucina	g/100 g de proteína	8,0	8,5	4,5
Leucina	g/100 g de proteína	10,8	11,6	6,7
Fenilalanina	g/100 g de proteína	4,3	4,3	3,6
Lisina	g de proteína/100 g	7,5	8,2	6,2
Cisteína/cistina	g/100 g de proteína	0,75		
Triptófano	g/100 g de proteína	0,63		
Suma aminoácidos		91,9	96,9	75,2
Aminoácidos polares		47%	48%	51%
Aminoácidos apolares		53%	52%	49%

El perfil de ácidos grasos del coágulo se presenta en la Tabla 6. El contenido de AEP (20:5) es de aproximadamente 12,4 g/100 g de grasa extraída y el contenido de ADH (22:6) es de aproximadamente 5,0 g/100 g de grasa extraída.

ES 2 424 000 T3

Tabla 6. Contenido de ácidos grasos del coágulo

Ácido graso	Unidad	Cantidad
14:0	g/100 grasa extraída	11,5
16:0	g/100 grasa extraída	19,4
18:0	g/100 grasa extraída	1,1
20:0	g/100 grasa extraída	< 0,1
22:0	g/100 grasa extraída	< 0,1
16:1 n-7	g/100 grasa extraída	7,0
18:1 (n-9) + (n-7) + (n-5)	g/100 grasa extraída	18,4
20:1 (n-9) + (n-7)	g/100 grasa extraída	1,3
22:1 (n-11) + (n-9) + (n-7)	g/100 grasa extraída	0,8
24:1 n-9	g/100 grasa extraída	0,1
16:2 n-4	g/100 grasa extraída	0,6
16:3 n-4	g/100 grasa extraída	0,2
16:4 n-4	g/100 grasa extraída	< 0,1
18:2 n-6	g/100 grasa extraída	1,2
18:3 n-6	g/100 grasa extraída	0,1
20:2 n-6	g/100 grasa extraída	< 0,1
20:3 n-6	g/100 grasa extraída	< 0,1
20:4 n-6	g/100 grasa extraída	0,2
22:4 n-6	g/100 grasa extraída	< 0,1
18:3 n-3	g/100 grasa extraída	0,8
18:4 n-3	g/100 grasa extraída	2,5
20:3 n-3	g/100 grasa extraída	< 0,1
20:4 n-3	g/100 grasa extraída	0,4
20:5 n-3	g/100 grasa extraída	12,4
21:5 n-3	g/100 grasa extraída	0,4

Ácido graso	Unidad	Cantidad
22:5 n-3	g/100 grasa extraída	0,3
22:6 n-3	g/100 grasa extraída	5,0

Ejemplo 4

Para evaluar el procedimiento de cocción de dos fases descrito anteriormente, se llevó a cabo un ensayo a escala de laboratorio. Los ensayos se describen a continuación.

5 Materiales y métodos

Materia prima. El krill congelado se obtuvo de Aker BioMarine y se almacenaron 10 toneladas en Norway Pelagic, Bergen y se recuperaron cuando fue necesario. El krill se envasó en bolsas de plástico en cajas de cartón con 2 x 12,5 kg de krill. Las cajas con el krill se colocaron en una sola capa sobre el suelo de la planta de procesado el día antes del procesamiento. En el momento del procesamiento el krill variaba de +3°C a -3°C.

10 Métodos analíticos.

Proteína, método de Kjeldahl: El nitrógeno en la muestra se transforma en amonio mediante disolución en ácido sulfúrico concentrado con cobre como catalizador. El amoníaco es liberado en una destilación alcalina y se determina por medio de titulación, (ISO 5983:1997 (E), Método A 01). Incertidumbre: 1%.

15 Proteína, Combustión: Liberación de nitrógeno por combustión de la muestra a alta temperatura en oxígeno puro. Detección mediante conductividad térmica. El porcentaje de proteína en la muestra se calcula mediante una multiplicación del porcentaje de nitrógeno analizado y un factor de proteína dado, (AOAC Official Method 990.03, 16^a ed. 1996, Método A 25).

Humedad: Determinación de la pérdida de masa por desecación a 103°C durante cuatro horas (ISO 6496 (1999). Método A 04). Incertidumbre: 4%.

20 Ceniza: Combustión de la materia orgánica a 550°C. El residuo que queda después de la combustión se define como el contenido de cenizas de la muestra. (ISO 5984:2002. Método A 02). Incertidumbre: 3%.

Grasa, extracción con acetato de etilo: Absorción de la humedad en la muestra húmeda por sulfato de sodio, seguido de extracción de grasa mediante acetato de etilo (NS 9402, 1994 (cálculo modificado). Método A 29).

25 Grasa, Soxhlet: Extracción de grasa mediante éter de petróleo. Se determina principalmente el contenido de triglicéridos, (AOAC Official Method Ba 3-38 aprobada de nuevo en 1993. Método A 03).

30 Grasa, Bligh y Dyer: Extracción de grasa por medio de una mezcla de cloroformo, metanol, y agua en la proporción 1:2:0,8 que constituye un sistema de fase única. La adición de cloroformo y agua proporciona una fase de cloroformo con los lípidos y una fase de agua/metanol. Los lípidos se determinan en una alícuota de la fase de cloroformo después de la evaporación y el pesaje. La extracción incluye tanto los triglicéridos y los fosfolípidos. (E.G. Bligh y W.J. Dyer: A rapid method of total lipid extraction and purification. Can. J. Biochem. Physiol. Vol. 37 (1959). Método A 56).

35 Astaxantina: Extracción con etanol y diclorometano. Los productos polares son eliminados mediante cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice. Los isómeros se separan en una HPLC de fase normal sobre una columna Si 60 y detección a 470 nm. (Schierle J. y Härdi W. 1994. Determination of stabilized astaxantina in Carophyll® Pink, premixes and fish feeds. Edición 3. Suplemento revisado para: Hoffman P, Keller HE, Schierle J., Schuep W. Analytical methods for vitamins and carotenoids in feed. Basilea: Department of Vitamin Research and Development, Roche. Método A 23).

40 Humedad en el aceite: Determinación del contenido real de agua de grasas y aceites mediante titulación con reactivo de Karl Fischer, que reacciona cuantitativamente con agua, (AOCS Official Method CA 2e-84. Aprobado de nuevo en 1993. Método A 13).

La materia seca del agua de cola durante el procesamiento se correlaciona con el medidor de refracción que proporciona ° Brix. Los aminoácidos se determinaron como derivados de urea mediante HPLC de fase inversa con detección de fluorescencia. (Cohen S.A. y Michaud D.P., Synthesis of a Fluorescent Derivatizing Reagent, 6-Aminoquinolyl-N-Hydroxysuccinimidyl carbamate, and Its application for the Analysis of Hydrolysate Amino Acids via

ES 2 424 000 T3

- 5 High Performance Liquid Chromatography. Analytical Biochemistry **211**, 279-287, 1993. Método A 42). Se determinaron NVT-N, TMA-N y OTMA-N en un extracto de ácido tricloroacético al 6% mediante microdifusión y titulación. (Conway, E.I., y A. Byrne. A Absortion Apparatus for the Determination of Certain Volatile Substances. Biochem. J. 27:419-429, 1933, y Larsen, T, SSF rapport nr. A-152, 1991). Los ácidos grasos se determinaron mediante la esterificación de los ácidos grasos a ésteres metílicos, la separación de los ésteres por medio de GLC, y la cuantificación mediante el uso de éster metílico de ácido graso C23:0 como patrón interno. (AOCS Official Method Ce 1b-89, Método A 68). Los lípidos se separaron mediante HPLC y se detectaron con un Detector de Aerosol Cargado. Las vitaminas A, D y E se analizaron en AnalyGen, Kambo.

Resultados y discusión

- 10 Materia prima de krill. La Tabla 7 proporciona los resultados del análisis de la materia prima del krill que se utilizó en las pruebas piloto. Además de la primera prueba, se utilizó el mismo envío del krill en todas las pruebas. La materia seca fue de aproximadamente 21-22%, 6% de grasa, 13-14% de proteínas, 1% de sal pH, nitrógeno volátil total (NVT) 18 mg N/100 g, trimetilamina (TMA) 4 mg N/100 g y óxido de trimetilamina (OTMA) 135 mg N/100 g. En comparación con el pescado, el pH, el OTMA y la sal (Cl⁻) son altos para el krill.
- 15 Tabla 7. Análisis de krill bruto en base húmeda (bh)

Muestra:	Materia prima de krill									
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	Sal	pH	NVT	TMA	OTMA	
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g		mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	Marcas
07.08.2007	22,8	7,1	13,5	2,5						Saga Sea 04.07.06 Lote. L1
18.09.2007	21,3	6,0								
04.10.2007	21,6	6,3	13,5							Krillråstoff CO5S
04.10.2007	20,5	5,9	12,8							Krillråstoff AO6S
25.10.2007	22,1	6,0	13,9	2,9	1,1	7,4	20,8	5,8	128,3	Krillråstoff CO5S
25.10.2007	21,3	6,0	13,2	2,7	1,1	7,4	15,0	2,3	140,6	Krillråstoff AO6S
22.11.2007	21,9	5,9				7,8	17,9	3,5	123,7	
Promedio	21,6	6,2	13,5	2,7	1,1	7,4	17,9	4,0	134,5	

La Tabla 8 presenta el análisis del krill bruto en una base seca. Si estas cifras se multiplican por 0.93 darán las cifras sobre la base de harina con el 7% de agua.

Tabla 8 Análisis del krill bruto sobre una base seca (bs)

Muestra:	Materia prima de krill							
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	Sal	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
07.08.2007	100	31,1	59,2	11,0				
18.09.2007	100	28,2		0,0				
04.10.2007	100	29,2	62,5	0,0				
04.10.2007	100	28,8	62,4	0,0				
25.10.2007	100	27,1	62,9	13,1	5,0	94,1	26,1	580,5
25.10.2007	100	28,2	62,0	12,7	5,2	70,6	10,9	660,2
22.11.2007	100	26,9				81,7	16,0	564,8
Promedio	100	28,5	62,5	12,3	5,1	82,4	18,5	620,4

5 **Separación del coágulo y prensado para el aceite de krill.** Se procesaron 99 kg de krill mediante la adición de lotes de 20 kg de krill a 80 l de agua a 95°C en una caldera calentada con vapor de agua (200 l). El vapor de agua de la caldera se cerró, y el krill y el agua se mezclaron suavemente de forma manual durante 3 minutos, y la temperatura de la mezcla pasó a ser de 75°C (etapa de calentamiento núm. 1). El krill calentado se separó del agua mediante tamizado. El krill precalentado tamizado (75°C) se añadió a 20 kg de agua caliente y se calentó a 85°C en un minuto, (etapa de calentamiento 2). El krill se tamizó de nuevo y se introdujo en la prensa. El líquido procedente de la etapa 1 (leche de krill) se coaguló a 95°C. Todo el krill se coció y el líquido de la prensa se separó para determinar el aceite. Partiendo de 99 kg de krill se separaron aproximadamente 0,5 kg de aceite de krill sin refinar, del líquido de prensa. Las Tablas 9 y 10 proporcionan un análisis del krill cocido después de la primera etapa de cocción en una base húmeda y una base seca.

Tabla 9 Análisis de krill cocido en una base húmeda (bh)

Ejemplo:	Krill cocido							
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	pH	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g		mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
07.08.2007	20,2	4,7	13,5	2,2				
18.09.2007	19,8	4,6						
25.10.2007	15,2	3,2	10,3	2,0	8,2	10,5	3,5	75,4

Tabla 10 Análisis del krill cocido en una base seca (bs)

Muestra:	Krill cocido						
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100	g mg N/100	g mg N/100 g
07.08.2007	100,0	23,3	66,8	10,9			
18.09.2007	100	23,2					
25.10.2007	100	21,1	67,8	13,2	69,3	23,1	496,3

5 En comparación con el krill bruto (Tabla 8) para el krill cocido existe una reducción de la materia seca. El contenido de grasa de la materia seca se reduce debido a la grasa de la leche de krill que se separa del krill cocido. El contenido de proteína se incrementa en la base seca, pero la ceniza parece estar al mismo nivel. El OTMA del krill es reducido y se encuentra en el líquido de cocción.

10 Microfiltración. La leche de krill (70°C) de la etapa 1 se coaguló a > 95°C y se separó del líquido por medio de microfiltración (Soby Miljøfilter). A continuación el coágulo se prensó en una prensa y se secó. Las Tablas 11 y 12 proporcionan análisis del coágulo en una base húmeda y una base seca. La materia seca del coágulo estuvo entre 12,8 y 16,7%. En una base seca el contenido de grasa fue de aproximadamente 60% y el de OTMA 340 mg N/100 g. La materia seca del coágulo aumentó a 34-38% por medio del prensado. El contenido de grasa también se incrementó sobre la base seca (Tabla 13), pero el OTMA se redujo a 145 mg N/100 g. Después del lavar la torta de la prensa con 1 parte de agua para 1 parte de la torta de prensa del coágulo y prensar de nuevo, el OTMA se redujo a 45 mg N/100 g en una base seca (Tabla 18).

15 Tabla 11 Análisis del coágulo en una base húmeda (bh)

Muestra:	Coágulo						
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
10.10.2007	12,8	7,9					
25.10.2007	14,3	8,3	5,4	1,0	5,9	2,3	48,6
31.10.2007	16,7	9,3	6,2				
Promedio	14,6	8,5	5,8				

Tabla 12 Análisis del coágulo en una base seca (bs)

Muestra:	Coágulo						
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
10.10.2007	100	61,7					

ES 2 424 000 T3

Muestra:	Coágulo						
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
25.10.2007	100	58,0	37,8	7,0	41,0	16,4	340,1
31.10.2007	100	55,7	37,1				
Promedio	100	58,5	37,4				

Tabla 13 Análisis de la torta de prensa del coágulo en una base húmeda

Muestra:	Torta de prensa del coágulo					Krill bruto	Torta de prensa del	Coágulo PK
Análisis:	Materia seca	Grasa B y D	NVT	TMA	OTMA	elaborado	coágulo	por kg de krill bruto
Fecha:	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	kg	kg	kg/kg
22.11.2007	38,8	23,6	7,9	4,5	56,1	1000	54,2	0,0542
11.12.2007	33,8	22,5	3,4	0	45,3	500	21,92	0,0438
11.12.2007*	33,6	21,3	0	0	15,3	500	15	0,0300
*) Después de 1 lavado (Torta de prensa : agua = 1:1)								

5 Filtración a través de membrana. Otro modo de recoger los lípidos de la leche de krill es la separación mediante filtración a través de membrana. Para que esto sea posible la leche no debe coagularse, sino ser llevada al filtro de membrana desde el tamiz (etapa de calentamiento núm. 1).

10 Antes de que la leche de krill pueda entrar en el filtro de membrana la leche se filtra previamente, lo que se llevó a cabo mediante el tamiz (100 µm). La abertura del microfiltro fue de 100 nm. Se procesaron 80 kg de krill partiendo de 80 de agua (95°C) y 20 kg de krill en la caldera como se ha descrito. Para los 2 primeros lotes de krill se utilizó agua limpia (160 kg), pero para los 2 últimos lotes se utilizó el permeato del filtro de membrana en lugar de agua. La filtración a través de membrana fue seguida con un medidor de refracción calibrado para una disolución de azúcar (°Brix). El valor Brix está próximo a la concentración de materia seca en los líquidos del proceso. El valor de flujo para el filtro a aproximadamente 60°C fue de 350 l/m²/h para el retentato con 7,8 °Brix (medidor de refracción) y se redujo a 290 l/m²/h cuando el valor Brix aumentó a 9,9°. El valor Brix para el permeato fue solamente de 1° debido a 15 la elevada dilución cuando la cantidad que se va a filtrar es pequeña. Véanse las Figuras 2 y 3. El permeato fue dorado y transparente.

20 Todo el permeato se evaporó en una caldera a >65° Brix. El retentato, 2 litros, se evaporó en un evaporador de laboratorio a 70°C y 12 mm Hg. A 27,5 °Brix el retentato todavía fluía bien. A medida que continuaba la concentración el retentato se volvió más y más viscoso, primero como una pasta y por último como una masa seca. Se analizaron el retentato concentrado (27 °Brix), el permeato (> 65 °Brix) y el retentato seco y los resultados se proporcionan en la Tabla 14 sobre la base de la muestra (% bh) y en la Tabla 15 sobre la base de la materia seca (% bs) (muestra núm. 1, 2 y 3). Como para el retentato se secó una muestra de coágulo (muestra núm. 4).

ES 2 424 000 T3

Tabla 14 Análisis del producto concentrado del retentato, el permeato y el coágulo sobre una base húmeda (bh)

	Materia seca	Grasa (polar+apolar)	Proteína bruta	Ceniza	NVT	TMA	OTMA	Actividad de agua
		Bligh y Dyer						25°C
Muestra	% bh	% bh	% bh	% bh	mg N/100 g bh	mg N/100 g bh	mg N/100 g bh	aw
Núm. 1 Producto concentrado del retentato	26,0	16,3	9,5	1,6	5,7	<1	99	0,978
Núm. 2 Producto concentrado del permeato	72,7	1,0	51,1	24,7	138	110	1157	0,385
Núm. 3 Retentato secado a vacío	64,9	39,3	24	4,1	12,8	29,4	196	0,875
Núm. 4 Coágulo secado a vacío	60,3	37,1	20,9	4,4	52,9	28,1	216	0,912

Tabla 15 Análisis del producto concentrado del retentato, el permeato y el coágulo sobre la base de la materia seca (bs)

	Materia seca	Grasa (polar+apolar)	Proteína bruta	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
		Bligh & Dyer					
Muestra	% bs	% bs	%bs	%bs	mg N/100g bs	mg N/100g bs	mg N/100g bs
Núm. 1 Producto concentrado del retentato	100,0	62,7	36,5	6,2	21,9	<1	382
Núm. 2 Producto concentrado del permeato	100,0	1,4	70,3	34,0	190	152	1592
Núm. 3 Retentato secado a vacío	100,0	60,6	37,0	6,3	19,7	45,3	302

ES 2 424 000 T3

	Materia seca	Grasa (polar+apolar)	Proteína bruta	Ceniza	NVT	TMA	OTMA
		Bligh & Dyer					
Muestra	% bs	% bs	%bs	%bs	mg N/100g bs	mg N/100g bs	mg N/100g bs
Núm. 4 Coágulo secado a vacío	100,0	61,5	34,7	7,3	87,7	46,6	358

Estos resultados indican que la microfiltración de la leche de krill era prometedora y es una alternativa al producto coagulado de leche de krill. La porción de proteína tuvo un alto contenido de taurina. El contenido de grasa, proteína, ceniza y OTMA fue casi igual entre el retentato y el coágulo. El permeato se puede concentrar hasta 70% de materia seca y tendrá una actividad de agua inferior a 0,4 a 25°C, lo que significa que se puede almacenar a temperatura ambiente.

Torta de prensa y líquido de prensa. Las Tablas 16 y 17 proporcionan un análisis de la torta de prensa sobre una base húmeda y seca a partir de diferentes pruebas. Se encontró que la cantidad media de torta de prensa por kg de krill bruto era de 0,23 kg. La materia seca de la torta de prensa estuvo entre 44 y 48%. El contenido de grasa de la materia seca se redujo de 21% anterior a 15-20% después del prensado. Esto proporcionará una harina de la torta de prensa con 14 a 18,5% de grasa, aproximadamente 67% de proteína y 7% de humedad. El OTMA se redujo de aproximadamente 500 mg N/100 g de materia seca en el krill cocido a 95 mg N/100 g de materia seca en la torta de prensa.

Tabla 16 Análisis en una base húmeda (bh) de la torta de prensa y cálculos

Muestra:	Torta de prensa						Krill bruto	Torta de prensa	Kg de torta de prensa
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	NVT	TMA	OTMA	elaborado		por kg de krill bruto
Fecha:	g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100	mg N/100 g	mg N/100 g	kg	kg	kg/kg
18.09.2007	48,1	8,0					327	90	0,28
04.10.2007	47,9	7,0	34,8						
10.10.2007	44,8	9,3					250	55	0,22
31.10.2007	47,4	7,2	33,8				709	143	0,20
22.11.2007	44,4	8,1		8,4	2,1	42,2	1000	226	0,23
11.12.2007	43,8	7,3		5,6	2,2	46,7	500	117	0,23
Promedio:	46,1	7,8	34,3	7	2,2	44,5			0,23

Tabla 17 Análisis en una base seca (bs) de la torta de prensa

Torta de prensa					
Materia seca	Grasa, B y D	Proteína	NVT	TMA	OTMA
g/100 g	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
100	16,6				
100	14,6	72,7			
100	20,8				
100	15,2	71,3			
100	18,2		18,9	4,7	95,0
100	16,7		12,8	5,0	106,6
100	17,0	72,0	15,9	4,9	100,8

Se produjo aceite a partir de los sólidos de krill mediante centrifugación. Tabla 18. El aceite estuvo casi libre de agua y el contenido de astaxantina fue bastante alto (1,8 g/kg).

5 Tabla 18 Análisis del aceite de krill

		Fecha:	Fecha:
Aceite Tricanter (aceite de krill)		31.10.2007	22.11.2007
Astaxantina, Libre	mg/kg	22	29
Trans	mg/kg	12	14
9-cis	mg/kg	2,3	3,2
13-cis	mg/kg	5,4	7,8
Astaxantina, Ésteres	mg/kg	1802	1785
Diéster	mg/kg	1142	1116
Monoéster	mg/kg	660	669
Astaxantina - total	mg/kg	1824	1814
Agua, Karl F.	g/100 g	0,17	0,04
FFA	g/100 g		0,9
Vitamina A	IE/kg		602730

		Fecha:	Fecha:
Aceite Tricanter (aceite de krill)		31.10.2007	22.11.2007
Vitamina D3	IE/kg		<1000
Vitamina E (alfa-tocoferol)	mg/kg		630

Tabla 19 Análisis de la torta de prensa del coágulo en una base seca

Muestra:	Torta de prensa del coágulo				
Análisis:	Materia seca	Grasa, B y D	NVT	TMA	OTMA
Fecha:	g/100 g	g/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g	mg N/100 g
22.11.2007	100	60,8	20,4	11,6	144,6
11.12.2007	100	66,6	10,1	0,0	134,0
11.12.2007*	100	63,4	0,0	0,0	45,5

*) Después de 1 lavado (Torta de prensa : agua = 1:1)

5 El rendimiento de la torta de prensa del coágulo fue aproximadamente 5% del krill bruto. Las composiciones del coágulo y el retentado de la microfiltración se comparan en la Tabla 20. Apenas hubo diferencias entre los productos de las dos alternativas de procedimiento. La torta de prensa del coágulo se secó, y la Tabla 21 proporciona el análisis del coágulo y la harina de coágulo final. La composición aproximada basada en la materia seca no cambió durante el secado, y la composición de aminoácidos y la composición de ácidos grasos son casi idénticas. Hubo cierta pérdida de fosfolípidos durante el secado. Esto está causado muy probablemente por la oxidación de los ácidos grasos, pero también puede ser consecuencia de otra modificación química de los fosfolípidos.

10

Tabla 20 Análisis del Retentado a partir de la microfiltration y del Coágulo

		Retentato 25.10.07	Coágulo 25.10.07
Proteína	g/100 g	5,8	5,4
Materia seca	g/100 g	13,5	14,3
Ceniza	g/100 g	1,1	1,0
Grasa (B y D)	g/100 g	7,3	8,3
pH		8,5	
TFN	mg N/100 g	5,9	5,9
TMA	mg N/100 g	2,3	2,3
OTMA	mg N/100 g	61,0	48,6

ES 2 424 000 T3

Clases de lípidos:			
Triacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	59,0	51
Diacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	1,3	1
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	<1	<1
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa extraída	3,8	3,2
Colesterol	g/100 g de grasa extraída	<0,5	<0,5
Ésteres de colesterol	g/100 g de grasa extraída	1,0	0,8
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa extraída	1,8	3
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa extraída	<1	<1
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa extraída	<1	<1
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída	35,0	40
Liso-Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída	0,8	1,2
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa extraída	37,6	44,2
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa extraída	67,1	56,0
Suma de lípidos	g/100 g de grasa extraída	103,4	100,2
Composición de ácidos grasos:			
14:0	g/100 g de grasa extraída	10,6	10,4
16:0	g/100 g de grasa extraída	16,4	16,2
18:0	g/100 g de grasa extraída	1,1	1,2
20:0	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1
22:0	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1
16:1 n-7	g/100 g de grasa extraída	6,3	6,4
18:1 (n-9)+(n-7)+(n-5)	g/100 g de grasa extraída	15,5	15,4
20:1 (n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa extraída	1,1	1,1
22:1 (n-11)+(n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa extraída	0,6	0,5
24:1 n-9	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1

ES 2 424 000 T3

Composición de ácidos grasos:			
16:2 n-4	g/100 g de grasa extraída	0,5	0,5
16:3 n-4	g/100 g de grasa extraída	0,2	0,2
18:2 n-6	g/100 g de grasa extraída	1,4	1,4
18:3 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,2	0,2
20:2 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1
20:3 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1
20:4 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3
22:4 n-6	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1
18:3 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,7	0,7
18:4 n-3	g/100 g de grasa extraída	1,7	1,7
20:3 n-3	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1
20:4 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3
20:5 n-3 (AEP)	g/100 g de grasa extraída	10,5	10,3
21:5 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3
22:5 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,5	0,4
22:6 n-3 (ADH)	g/100 g de grasa extraída	5,1	5,0
Suma de ácidos grasos saturados	g/100 g de grasa extraída	28,2	27,9
Suma de ácidos grasos monoénicos	g/100 g de grasa extraída	23,6	23,4
Suma de ácidos grasos AGPI (n-6)	g/100 g de grasa extraída	2,1	2
Suma de ácidos grasos AGPI (n-3)	g/100 g de grasa extraída	19,1	18,7
Suma de ácidos grasos AGPI totales	g/100 g de grasa extraída	21,9	21,4
Suma de ácidos grasos totales	g/100 g de grasa extraída	73,7	72,7
AEP/ADH		2,1	2,1

ES 2 424 000 T3

Tabla 21 Análisis del coágulo de la torta de prensa y la harina secada en una secadora Rotadisc en una base húmeda y seca

		Torta de prensa	Harina del	Torta de prensa	Harina del
		del coágulo	coágulo	del coágulo	coágulo
		22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007
Análisis:		bh	bh	bs	bs
Proteína	g/100 g	14,6	35,3	37,6	37,4
Humedad	g/100 g	61,2	5,7	0,0	0,0
Grasa B y D	g/100 g	23,6	55,1	60,8	58,4
Ceniza	g/100 g		5,9		6,3
TMA	mg N/100 g	4,5	7	11,6	7
OTMA	mg N/100 g	56,1	140	144,6	148
Composición de ácidos grasos:					
14:0	g/100 g de grasa extraída	10,4	10,4		
16:0	g/100 g de grasa extraída	17	17		
18:0	g/100 g de grasa extraída	1,2	1,2		
20:0	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1		
22:0	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1		
16:1 n-7	g/100 g de grasa extraída	6,4	6,4		
18:1 (n-9)+(n-7)+(n-5)	g/100 g de grasa extraída	15,2	15,3		
20:1 (n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa extraída	1,1	1,1		
22:1 (n-11)+(n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa extraída	0,5	0,6		
24:1 n-9	g/100 g de grasa	0,1	0,1		

ES 2 424 000 T3

		Torta de prensa	Harina del	Torta de prensa	Harina del
		del coágulo	coágulo	del coágulo	coágulo
		22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007
	extraída				
16:2 n-4	g/100 g de grasa extraída	0,5	0,5		
16:3 n-4	g/100 g de grasa extraída	0,2	0,2		
18:2 n-6	g/100 g de grasa extraída	1,5	1,4		
18:3 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,2	0,2		
20:2 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,1	0,1		
20:3 n-6	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1		
20:4 n-6	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3		
22:4 n-6	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1		
18:3 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,7	0,7		
18:4 n-3	g/100 g de grasa extraída	1,7	1,7		
20:3 n-3	g/100 g de grasa extraída	<0,1	<0,1		
20:4 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,4	0,4		
20:5 n-3 (AEP)	g/100 g de grasa extraída	10,9	10,5		
21:5 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3		
22:5 n-3	g/100 g de grasa extraída	0,3	0,3		
22:6 n-3 (ADH)	g/100 g de grasa extraída	5,3	5,1		

ES 2 424 000 T3

		Torta de prensa	Harina del	Torta de prensa	Harina del
		del coágulo	coágulo	del coágulo	coágulo
		22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007	22.11.2007
Suma de ácidos grasos saturados	g/100 g de grasa extraída	28,7	28,7		
Suma de ácidos grasos monoénicos	g/100 g de grasa extraída	23,3	23,3		
Suma de ácidos grasos AGPI (n-6)	g/100 g de grasa extraída	2	2		
Suma de ácidos grasos AGPI (n-3)	g/100 g de grasa extraída	19,7	19		
Suma de ácidos grasos AGPI totales	g/100 g de grasa extraída	22,4	21,7		
Suma de ácidos grasos totales	g/100 g de grasa extraída	74,4	73,8		
Aminoácidos:					
Ácido aspártico	g/100 g de proteína	10,5	10,5		
Ácido glutámico	g/100 g de proteína	11,2	11,6		
Hidroxi prolina	g/100 g de proteína	<0,10	<0,10		
Serina	g/100 g de proteína	4,3	4,2		
Glicina	g/100 g de proteína	4	4		
Histidina	g/100 g de proteína	2	1,9		
Arginina	g/100 g de proteína	4,8	4,7		
Treonina	g/100 g de proteína	4,9	4,9		
Alanina	g/100 g de proteína	4,8	4,9		
Prolina	g/100 g de proteína	4,2	4,1		
Tirosina	g/100 g de proteína	3,7	3,5		
Valina	g/100 g de proteína	6	5,9		
Metionina	g/100 g de proteína	2,4	2,4		
Isoleucina	g/100 g de proteína	6,9	6,7		

ES 2 424 000 T3

Aminoácidos:					
Leucina	g/100 g de proteína	9,6	9,4		
Fenilalanina	g/100 g de proteína	4,5	4,4		
Lisina	g/100 g de proteína	7,7	7,6		
Suma de AA	g/100 g de proteína	91,5	90,7		
Clases de lípidos:					
Triacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	48	63		
Diacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	1,2	1,3		
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa extraída	<1	<1		
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa extraída	3,2	3,1		
Colesterol	g/100 g de grasa extraída	1,2	<0,5		
Ésteres de colesterol	g/100 g de grasa extraída	0,5	0,9		
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa extraída	3,1	1,1		
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa extraída	<1	<1		
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa extraída	<1	<1		
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída	38	34		
Liso-Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída	1,2	<1		
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa extraída	42	34,8		
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa extraída	54,6	67,9		
Suma de lípidos	g/100 g de grasa extraída	96,7	103,6		

ES 2 424 000 T3

Harina de Krill. Se produjo harina de krill final. La torta de prensa y la torta de prensa con producto concentrado de agua de cola se secaron en una secadora de aire caliente o una secadora de vapor de agua. Tabla 22.

Tabla 22 Análisis de harina de krill de

		Harina de krill de	Harina de Krill	Harina de Krill
		torta de prensa	agua de cola	con agua de cola
		Secada con aire	Secada con Aire	Secada con vapor de agua
Fecha: 22.11.2007		Forberg	Forberg	Rota disc.
Base húmeda:				
Proteína	g/100 g	66,4	63,6	66,3
Humedad	g/100 g	5,9	7,1	3,7
Grasa Soxhlet	g/100 g	8,7	10,4	
Grasa B y D	g/100 g	15,9	15,6	15,2
Ceniza	g/100 g	9,8	13,0	13,4
Sal	g/100 g	1,3	4,3	4,4
Sol acuosa, proteína	g/100 g prot,	11,1	28,0	27,1
pH		8,6	8,3	
NVT	mg N/100 g	18,8	39,9	38,6
TMA	mg N/100 g	11,1	22,2	29,8
OTMA	mg N/100 g	109,7	442,1	399,5
Materia seca base:				
Proteína	g/100 g bs	70,6	68,5	
Grasa Soxhlet	g/100 g bs	9,2	11,2	
Grasa B y D	g/100 g bs	16,9	16,8	15,8
Ceniza	g/100 g bs	10,4	14,0	
Sal	g/100 g bs	1,4	4,6	
NVT	mg N/100 g bs	20,0	42,9	40,1

ES 2 424 000 T3

		Harina de krill de	Harina de Krill	Harina de Krill
		torta de prensa	agua de cola	con agua de cola
		Secada con aire	Secada con Aire	Secada con vapor de agua
Fecha: 22.11.2007		Forberg	Forberg	Rota disc.
Base húmeda:				
TMA	mg N/100 g bs	11,8	23,9	30,9
OTMA	mg N/100 g bs	116,6	475,9	414,9
Astaxantina en una base húmeda:				
Astaxantina, Libre	mg/kg	4,6	3,6	<1
Trans	mg/kg	2,5	1,9	<1
9-cis	mg/kg	0,4	0,4	<1
13-cis	mg/kg	1,3	0,9	<1
Astaxantina, Ésteres	mg/kg	112,0	100	58,0
Diéster	mg/kg	80,0	72,0	50,0
Monoéster	mg/kg	32,0	27,0	8,1
Astaxantina - total	mg/kg	116,6	103,6	58,0
Astaxantina en una base grasa:				
Astaxantina, Fritt	mg/kg de grasa	28,9	23,1	<7
Trans	mg/kg de grasa	15,7	12,2	<7
9-cis	mg/kg de grasa	2,5	2,6	<7
13-cis	mg/kg de grasa	8,2	5,8	<7
Astaxantina, Ésteres	mg/kg de grasa	704,4	641,0	381,6
Diéster	mg/kg de grasa	503,1	461,5	328,9
Monoéster	mg/kg de grasa	201,3	173,1	53,3
Astaxantina - total	mg/kg de grasa	733,3	664,1	381,6

ES 2 424 000 T3

Aminoácidos:				
Ácido aspártico	g/100 g de proteína	10,6	9,2	9,2
Ácido glutámico	g/100 g de proteína	14,1	12,4	12,3
Hidroxiprolina	g/100 g de proteína	<0,5	<0,5	0,1
Serina	g/100 g de proteína	4,2	3,7	3,8
Glicina	g/100 g de proteína	4,4	4,4	4,5
Histidina	g/100 g de proteína	2,3	1,9	1,9
Arginina	g/100 g de proteína	6,6	6,0	6,1
Treonina	g/100 g de proteína	4,3	3,7	4,1
Alanina	g/100 g de proteína	5,4	4,9	5,3
Prolina	g/100 g de proteína	3,7	4,1	4
Tirosina	g/100 g de proteína	4,4	3,1	4,7
Valina	g/100 g de proteína	5,1	4,4	4,5
Metionina	g/100 g de proteína	3,2	2,7	2,7
Isoleucina	g/100 g de proteína	5,3	4,5	4,5
Leucina	g/100 g de proteína	8,0	6,9	6,9
Fenilalanina	g/100 g de proteína	4,6	3,9	4
Lisina	g/100 g de proteína	8,2	7,0	6,6
Suma de AA	g/100 g de proteína	94,4	82,8	85,2
Clases de Lípido:				
Triacilglicerol	g/100 g de grasa extraída		41,0	63
Diacilglicerol	g/100 g de grasa extraída		1,7	1,3
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa extraída		<1	<1
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa extraída		8,8	3,1
Colesterol	g/100 g de grasa		2,4	<0,5

Aminoácidos:				
	extraída			
Ésteres de colesterol	g/100 g de grasa extraída		<0,5	0,9
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa extraída		3,6	1,1
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa extraída		<1	<1
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa extraída		<1	<1
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída		43,0	34
Liso-Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa extraída		1,1	<1
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa extraída		47,2	34,8
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa extraída		54,2	67,9
Suma de lípidos	g/100 g de grasa extraída		101,4	103,6

Ejemplo 5

5 La harina de coágulo producida como se ha descrito en el Ejemplo 4 se extrajo utilizando SFE a escala de laboratorio. 4.885 g del coágulo (lío-filizado durante la noche) a través de una extracción de dos etapas: 1) SFE: CO₂, 500 Bar, 60°C, 70 min a una velocidad de flujo media de 1,8 ml/min de CO₂; 2) SFE: CO₂+EtOH al 15%, 500 Bar, 60°C, 70 min a una velocidad de flujo media de 2,5 ml/min de CO₂+EtOH. La primera etapa extrajo 1.576 g de fracción neutra extraída (FN). Como se muestra en las Figuras 4 y 5, el análisis HPLC mostró un contenido de PL en la FN menor que el límite detectable. Se extrajo aproximadamente 32,25% del material total. La Tabla 29 proporciona las áreas de los picos de los componentes de la fracción neutra según se determina mediante GC.

10 Tabla 29.

Area Rel.	Nombre del pico	Tiempo de Ret.	Área	Altura	Área Rel.
%		min	mV*min	mV	%
0,29	n.a.	17,455	0,2864	2,271	0,29
19,49	C14:0	24,073	19,0301	105,696	19,49
21,16	C16:0	32,992	20,6601	88,859	21,16
11,99	C16:1	36,197	11,7032	48,125	11,99

ES 2 424 000 T3

Area Rel.	Nombre del pico	Tiempo de Ret.	Área	Altura	Área Rel.
%		min	mV*min	mV	%
3,5	n.a.	37,28	3,4166	14,344	3,5
1,57	n.a.	43,331	1,5375	6,141	1,57
15,6	n.a.	46,425	15,2285	58,605	15,6
8,81	n.a.	46,873	8,5983	30,65	8,81
0,93	n.a.	50,499	0,9055	3,164	0,93
1,56	n.a.	51,292	1,5216	5,746	1,56
1,67	n.a.	57,312	1,6281	4,78	1,67
2,03	n.a.	60,985	1,98	6,963	2,03
0,02	n.a.	67,761	0,0189	0,116	0,02
0,11	n.a.	68,833	0,1066	0,423	0,11
0,11	n.a.	71,705	0,1028	0,497	0,11
0,08	n.a.	74,053	0,0806	0,398	0,08
3,92	C20:5 AEP	74,489	3,826	12,07	3,92
0,11	n.a.	80,519	0,1095	0,48	0,11
0,08	C22:5 ADP	85,369	0,0785	0,41	0,08
1,3	C22:6 ADH	87,787	1,2719	4,253	1,3

La segunda etapa extrajo una fracción polar de 1.023 g correspondiente a 20,95% del material total. La fracción polar consistió en su mayor parte en PL y solo menos de 1% de TG. Véanse las Figuras 6 y 7. La Tabla 30 proporciona las áreas de los picos de los componentes de la fracción polar según se determinó mediante GC.

5 Tabla 30.

Área Rel. %	Nombre del pico	Tiempo de Ret. min	Area mV*min	Altura mV	Área Rel. %
2,87	C14:0	24,025	4,8099	28,243	2,87
28,5	C16:0	33,084	47,7079	182,756	28,5
1,82	C16:1	36,155	3,0402	13,166	1,82
1,13	n.a.	43,304	1,8848	8,208	1,13

ES 2 424 000 T3

Área Rel. %	Nombre del pico	Tiempo de Ret. min	Area mV*min	Altura mV	Área Rel. %
3,89	n.a.	46,336	6,5129	27,429	3,89
5,46	n.a.	46,852	9,1467	35,825	5,46
2,15	n.a.	51,265	3,6015	14,095	2,15
1,6	n.a.	57,121	2,6735	7,213	1,6
1,72	n.a.	60,944	2,8832	10,686	1,72
2,03	n.a.	68,259	3,3913	8,025	2,03
30,09	C20:5 AEP	74,599	50,3768	163,312	30,09
12,11	C22:6 ADH	87,832	20,2774	68,714	12,11

El producto coagulado se secó durante la noche con una pérdida de peso de aproximadamente 5,53% p/p. El total extraído fue aproximadamente 53,2% del peso de partida del material secado.

Ejemplo 6

- 5 El krill recién cosechado se transformó en un coágulo a bordo del barco o bien 10 minutos o bien seis horas después de su recogida. El coágulo producido a partir tanto del krill recogido a los 10 minutos como del krill recogido a las 6 horas contenía menos de 1 mg/100 g de nitrógeno volátil, menos de 1 mg/100 g de trimetilamina (TMA), y menos de 1 g/100 g de lisofosfatidilcolina. Éste se comparó con el coágulo producido a partir de krill congelado en el Ejemplo 4 anterior, que contenía niveles más altos de nitrógeno volátil, y lisofosfatidilcolina. Los métodos de la invención que utilizan krill recién cosechado proporcionan productos de krill que se caracterizan por estar esencialmente libres de TMA, nitrógeno volátil, y lisofosfatidilcolina.

Ejemplo 7

- 15 La harina de coágulo, 250 g, y aceite de krill se mezclaron en una mezcladora de cocina. El objetivo propósito fue añadir 300 - 500 mg de astaxantina/kg harina de coágulo. Si el aceite contiene 1500 mg de astaxantina/kg de aceite de krill, se deben añadir al menos 200 g de aceite a un kg de harina de coágulo. El flujo de la harina se redujo notablemente mediante la adición de 10% de aceite, y el aceite se salió del envase cuando la adición de aceite se incrementó a 14 y 20%. Se descongelaron 3,5 kg de coágulo y se molieron en un Retsch ZM1 con un tamiz de 2 mm. La cantidad de polvo molido fue de 2,96 kg. A los 2,96 kg de coágulo secado se le añadieron 300 g de aceite de krill en tres porciones. Las cuchillas de la mezcladora (Stephan UM12) estaban demasiado lejos del fondo para proporcionar un buen mezclado, de manera que la mezcla se mezcló a mano y con la mezcladora intermitentemente. El contenido de astaxantina de la mezcla final fue 40% inferior al calculado. Se llevaron a cabo nuevos análisis de astaxantina en el aceite y en la harina reforzada. El aceite de krill se había almacenado en una sala fría a 3°C durante 4 meses, y el contenido de astaxantina en el aceite no cambió durante este almacenamiento. Se retiró una nueva muestra de la harina reforzada después de 4 semanas de almacenamiento congelado, y el contenido de astaxantina fue el mismo en ambas muestras (Tabla 31).

Tabla 31. Composición del coágulo secado con vapor de agua reforzado con 10 % de aceite de krill.

		Harina con aceite analizada	Harina con aceite calculada	Aceite de Krill nuevo análisis	Harina con aceite Nuevo análisis
Materia seca	g/100 g	98,0	99,2		
Proteína	g/100 g		33,6		
Grasa (B y D)	g/100 g	58,9	60,7		

ES 2 424 000 T3

		Harina con aceite analizada	Harina con aceite calculada	Aceite de Krill nuevo análisis	Harina con aceite Nuevo análisis
Ceniza	g/100 g		5,9		
Proteína soluble en agua	g/100 g de proteína		15,8		
TFN	mg N/100 g		10		
TMA	mg N/100 g		10		
OTMA	mg N/100 g		113		
Astaxantina, Libre	mg/kg	2,5	4,9	27	2,8
Trans	mg/kg	1,4	2,5	14	1,5
9-cis	mg/kg	0,35	0,6	3,1	0,4
13-cis	mg/kg	0,57	1,2	6,2	0,7
Astaxantina, Ésteres	mg/kg	193	338	1805	197
Diéster	mg/kg	126	216	1128	127
Monoéster	mg/kg	67	122	677	70
Astaxantina - total	mg/kg	196	343	1832	200
Astaxantina, Libre	mg/Kg de lípidos	4,2	8,1		
Trans	mg/Kg de lípidos	2,4	4,2		
9-cis	mg/Kg de lípidos	0,6	1,0		
13-cis	mg/Kg de lípidos	1,0	2,0		
Astaxantina, Ésteres	mg/Kg de lípidos	328	556		
Diéster	mg/Kg de lípidos	214	356		
Monoéster	mg/Kg de	114	200		

		Harina con aceite analizada	Harina con aceite calculada	Aceite de Krill nuevo análisis	Harina con aceite Nuevo análisis
	lípidos				
Astaxantina - total	mg/Kg de lípidos	332	564		
AGL	g/100 g de grasa extraída		4,4		
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa extraída		39,7		
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa extraída		60,1		

El contenido de astaxantina en la harina de coágulo reforzada es 58% de la cantidad de los ingredientes. Esta reducción de la astaxantina tiene lugar durante la mezcla del coágulo seco y el aceite de krill, e indica que el coágulo seco se oxida fácilmente.

5 Ejemplo 8

La harina de coágulo seco se extrajo mediante extracción con fluidos supercríticos. El aceite extraído se analizó como se presenta en las Tablas 32-34.

Tabla 32. Composición de lípidos

Fosfatidilcolina	34 g/100 g de lípido
Fosfatidiletanolamina	1,3 g/100 g de lípido
Triglicéridos	48 g/100 g de lípido
Colesterol	n.d.
Ácidos grasos libres	1,0 g/100 g de lípido

10 Tabla 33. Perfil de ácidos grasos

Ácidos grasos saturados totales	26,3 g/100 g de lípido
Ácidos grasos omega-3 totales	18,1 g/100 g de lípido
Ácidos grasos totales	67,3 g/100 g de lípido

Tabla 34. Otras propiedades

Astaxantina	130 mg/kg
OTMA	87 mg N/100 g
TMA	<1 mg N/100 g
Viscosidad a 25°C	61 mPa s

Ejemplo 9

- 5 La harina de coágulo preparada como se ha descrito anteriormente se administró a dos sujetos humanos y se determinó la absorción del producto midiendo los ácidos grasos omega-3 en los lípidos totales y en los fosfolípidos en el plasma. El sujeto 1 consumió 8 g del coágulo combinado con yogur, mientras el sujeto 2 consumió 8 g de aceite de krill sin yogur. Los datos se presentan en las Tablas 35 (Sujeto 1) y 36 (Sujeto 2).

Tabla 35

Tiempo (h)	C20:5 W3 (AEP)	C22:5 W3 (ADP)	C22:6 W3 (ADH)
0	0,117	0,062	0,267
0,5	0,118	0,063	0,270
1	0,113	0,061	0,260
1,5	0,117	0,064	0,272
2	0,116	0,063	0,271
2,5	0,119	0,063	0,271
3	0,123	0,065	0,281
3,5	0,122	0,063	0,275
4	0,123	0,063	0,275
5	0,141	0,065	0,294
6	0,153	0,064	0,286
7	0,154	0,062	0,277
8	0,165	0,063	0,292
10	0,167	0,063	0,291
12	0,163	0,061	0,275

Tiempo (h)	C20:5 W3 (AEP)	C22:5 W3 (ADP)	C22:6 W3 (ADH)
16	0,169	0,062	0,301
24	0,173	0,074	0,323

Tabla 36

Tiempo (h)	C20:5 W3 (AEP)	C22:5 W3 (ADP)	C22:6 W3(ADH)
0	0,146	0,052	0,260
0,5	0,142	0,052	0,260
1	0,146	0,054	0,268
1,5	0,142	0,053	0,263
2	0,145	0,054	0,267
2,5	0,140	0,053	0,258
3	0,143	0,054	0,264
3,5	0,155	0,056	0,278
4	0,155	0,055	0,277
5	0,179	0,057	0,295
6	0,217	0,057	0,316
7	0,204	0,057	0,304
8	0,211	0,060	0,320
10	0,187	0,057	0,293
12	0,171	0,054	0,272
16	0,166	0,052	0,272
24	0,169	0,061	0,290

5 Estos datos demuestran que los patrones de absorción del coágulo y el aceite de krill son diferentes para los dos sujetos. El patrón de AEP en el sujeto 1 (coágulo) demuestra que se mantiene un elevado nivel de AEP a lo largo de un período de tiempo prolongado a pesar del hecho de que el coágulo contiene menos lípido que el aceite de krill. El coágulo también ha enriquecido la reserva de PL circulante lo que podría ser una indicación de la absorción/incorporación de los ácidos grasos de aceite de krill en forma de PL. Los autores de la presente invención han observado previamente que el aceite de krill es más eficaz al enriquecer los perfiles de ácidos grasos de los

lípidos tisulares que el aceite de pescado. Estos datos indican que el coágulo es incluso más eficaz biológicamente que el aceite de krill.

Ejemplo 10.

5 Se analizó adicionalmente el contenido de fosfolípido del retentato mediante RMN. La Tabla 37 proporciona los resultados.

Tabla 37.

Fosfolípido	% (p/p)
Fosfatidilcolina	16,5
Alquilacilfosfatidilcolina	1,7
Liso-alquilacilfosfatidilcolina	0,28
2-lisofosfatidilcolina	0,52
Fosfatidiletanolamina	0,59
N-acilfosfatidiletanolamina	3,6
Fosfolípidos totales	23,23

Ejemplo 11

10 Este ejemplo proporciona un análisis de los compuestos volátiles del aceite extraído de harina de krill y del aceite extraído de harina de coágulo. Tabla 38. En resumen, el aceite se extrajo mediante SFE a partir de harina de krill corriente o de harina preparada a partir de coágulo como se ha descrito anteriormente. El aceite preparado a partir de harina de coágulo tenía cantidades sustancialmente reducidas de compuestos volátiles en comparación con el aceite preparado a partir de harina de krill corriente. En particular, se detectó 1-penten-3-ona en el aceite preparado a partir de harina de krill corriente y estuvo ausente en el aceite preparado a partir de harina de coágulo. La 1-penten-3-ona se ha identificado previamente como un marcador clave del sabor no deseado a pescado y metálico en el aceite de pescado y los productos alimenticios enriquecidos con aceite de pescado (Jacobsen et al., J. Agric Food Chem, 2004, 52, 1635-1641).

Tabla 38.

Compuesto	Área del pico TIC (Aceite de krill de la harina de krill utilizando SFE)	Descripción	Área del pico TIC (Aceite de krill del coágulo utilizando SFE)	Descripción
dimetilamina	180403283		22848535	
trimetilamina	255213688	pescado viejo, fuerte y malo	49040416	pescado viejo
etanol	394615326	fresco	1426886614	vodka, etanol
acetona	875959		0	
ácido acético	36136270	olor débil,	0	
metil vinil cetona	515892		0	

ES 2 424 000 T3

Compuesto	Área del pico TIC (Aceite de krill de la harina de krill utilizando SFE)	Descripción	Área del pico TIC (Aceite de krill del coágulo utilizando SFE)	Descripción
2-butanona	2807131	dulce	23124362	
acetato de etilo	6231705		404501	
1-[dimetilamino]-2-propanona	23316404		15380603	
1-penten-3-ona	5627101	gomoso	0	bayeta floja
n-heptano	291386		0	
2-etilfurano	1640866	débil dulce	0	
propionato de etilo	909959		0	
2-metil-2-pental	6996219		0	
piridina	2085743		0	
acetamida	6169014	agradable	0	
tolueno	4359806		0	
N,N-dimetil formamida	177968590	manguera de jardín, menta	0	manguera de jardín
butirato de etilo	1122805		0	
2-etil-5-metilfurano	1550476	bueno, flores	427805	
acetato de butilo	306001		856292	
3-metil-1,4-heptadieno	1617339		0	olor débil, caucho
ácido isovalérico	1528541	sudor de pies, débil	0	
metilpirazina	1335979	peculiar	0	
isovalerato de etilo	1043918	afrutado	0	afrutado
N,N-dimetil acetamida	9895351		0	olor, disolvente
2-heptanona	7397187	queso azul	0	
2-etilpiridina	317424		0	

ES 2 424 000 T3

Compuesto	Área del pico TIC (Aceite de krill de la harina de krill utilizando SFE)	Descripción	Área del pico TIC (Aceite de krill del coágulo utilizando SFE)	Descripción
butirolactona	652076	mantequilla, agradable	0	
2,5-dimetilpirazina	2414087		0	
etilpirazina	1909284	metálico	0	suave
N,N-dimetil propanamida	1160830	desagradable	0	
benzaldehído	3134653		0	
2-octanona	2068169	repugnante	0	
β-mirceno	2618870		0	
trisulfuro de dimetilo	3279406	alcantarilla	0	
n-decano	1851488		331629	
trimetilpirazina	4186679	desagradable	0	
1-metil-2-pirrolidona	9577873		0	
eucaliptol	0	hierbabuena	868411	
acetofenona	1146348	olor, agradable	350688	

Ejemplo 12

La harina de krill producida mediante el procedimiento tradicional (Tablas 39-42) se comparó con la harina de krill producida a partir de la fracción sólida que queda después de la retirada de la leche de krill (Tablas 43-46).

5 Tabla 39

14:0	g/100 g de grasa total	8,3		
16:0	g/100 g de grasa total	15,4		
18:0	g/100 g de grasa total	1,0		
20:0	g/100 g de grasa total	<0,1		
22:0	g/100 g de grasa total	<0,1		
16:1 n-7	g/100 g de grasa total	4,7		
18:1 (n-9)+(n-7)+(n-5)	g/100 g de grasa total	13,5		

ES 2 424 000 T3

20:1 (n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa total	0,9		
22:1 (n-11)+(n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa total	0,6		
24:1 n-9	g/100 g de grasa total	0,1		
16:2 n-4	g/100 g de grasa total	0,6		
16:3 n-4	g/100 g de grasa total	0,3		
18:2 n-6	g/100 g de grasa total	1,1		
18:3 n-6	g/100 g de grasa total	0,1		
20:2 n-6	g/100 g de grasa total	<0,1		
20:3 n-6	g/100 g de grasa total	<0,1		
20:4 n-6	g/100 g de grasa total	0,3		
22:4 n-6	g/100 g de grasa total	<0,1		
18:3 n-3	g/100 g de grasa total	0,8		
18:4 n-3	g/100 g de grasa total	1,8		
20:3 n-3	g/100 g de grasa total	<0,1		
20:4 n-3	g/100 g de grasa total	0,4		
20:5 n-3	g/100 g de grasa total	11,3		
21:5 n-3	g/100 g de grasa total	0,4		
22:5 n-3	g/100 g de grasa total	0,3		
22:6 n-3	g/100 g de grasa total	6,5		

Tabla 40

* Grasa Bligh y Dyer	%	22,8		
Suma de ácidos grasos saturados	g/100 g de grasa total	24,7		
Suma de ácidos grasos monoinsaturados	g/100 g de grasa total	19,8		
Suma de AGPI (n-6)	g/100 g de grasa total	1,6		
Suma de AGPI (n-3)	g/100 g de grasa total	21,5		
Suma de AGPI	g/100 g de grasa total	24,0		

ES 2 424 000 T3

Suma de total de ácidos grasos	g/100 g de grasa total	68,5		
--------------------------------	------------------------	------	--	--

Tabla 41

Triacilglicerol	g/100 g de grasa total	46		
Diacilglicerol	g/100 g de grasa total	1,0		
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa total	<1		
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa total	4,4		
Colesterol	g/100 g de grasa total	1,6		
Éster de colesterol	g/100 g de grasa total	0,8		
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa total	4,6		
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa total	<1		
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa total	<1		
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa total	37		
Liso-Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa total	2,0		
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa total	36,2		
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa total	54,0		
Suma total de lípidos	g/100 g de grasa total	96,2		

Tabla 42

Proteína Kjeldahl (N*6,25)	%	60,9		
Total	%	92,7		
Sal (NaCl)	%	2,9		
Trimetilamina-N	Mg N/100 gramos	4		
Óxido de trimetilamina-N	Mg N/100 gramos	149		
Astaxantina libre	Mg/kg	<1		
Éster de astaxantina	Mg/kg	122		

ES 2 424 000 T3

Tabla 43

14:0	g/100 g de grasa total	5,0		
16:0	g/100 g de grasa total	13,9		
18:0	g/100 g de grasa total	0,8		
20:0	g/100 g de grasa total	<0,1		
22:0	g/100 g de grasa total	<0,1		
16:1 n-7	g/100 g de grasa total	3,0		
18:1 (n-9)+(n-7)+(n-5)	g/100 g de grasa total	11,4		
20:1 (n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa total	0,5		
22:1 (n-11)+(n-9)+(n-7)	g/100 g de grasa total	0,4		
24:1 n-9	g/100 g de grasa total	0,1		
16:2 n-4	g/100 g de grasa total	0,4		
16:3 n-4	g/100 g de grasa total	0,2		
18:2 n-6	g/100 g de grasa total	1,2		
18:3 n-6	g/100 g de grasa total	0,1		
20:2 n-6	g/100 g de grasa total	0,1		
20:3 n-6	g/100 g de grasa total	0,1		
20:4 n-6	g/100 g de grasa total	0,4		
22:4 n-6	g/100 g de grasa total	<0,1		
18:3 n-3	g/100 g de grasa total	0,7		
18:4 n-3	g/100 g de grasa total	1,2		
20:3 n-3	g/100 g de grasa total	0,1		
20:4 n-3	g/100 g de grasa total	0,3		
20:5 n-3	g/100 g de grasa total	13,1		
21:5 n-3	g/100 g de grasa total	0,3		
22:5 n-3	g/100 g de grasa total	0,3		
22:6 n-3	g/100 g de grasa total	10,0		

ES 2 424 000 T3

Tabla 44

* Grasa Bligh y Dyer	%	10,2		
Suma de ácidos grasos saturados	g/100 g de grasa total	19,7		
Suma de ácidos grasos monoinsaturados	g/100 g de grasa total	15,3		
Suma de AGPI (n-6)	g/100 g de grasa total	1,8		
Suma de AGPI (n-3)	g/100 g de grasa total	26,1		
Suma de AGPI	g/100 g de grasa total	28,5		
Suma de ácidos grasos	g/100 g de grasa total	63,5		

Tabla 45

Triacilglicerol	g/100 g de grasa total	25		
Diacilglicerol	g/100 g de grasa total	0,7		
Monoacilglicerol	g/100 g de grasa total	<1		
Ácidos grasos libres	g/100 g de grasa total	0,9		
Colesterol	g/100 g de grasa total	3,1		
Éster de colesterol	g/100 g de grasa total	<0,5		
Fosfatidiletanolamina	g/100 g de grasa total	12,8		
Fosfatidilinositol	g/100 g de grasa total	<1		
Fosfatidilserina	g/100 g de grasa total	<1		
Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa total	49		
Liso-Fosfatidilcolina	g/100 g de grasa total	1,3		
Lípidos polares totales	g/100 g de grasa total	63,2		
Lípidos neutros totales	g/100 g de grasa total	29,7		
Suma total de lípidos	g/100 g de grasa total	92,9		

Tabla 46

Proteína Kieldahl (N*6,25)	%	73,9		
Total	%	90,2		
Sal (NaCl)	%	1,9		
Trimetilamina-N	Mg N/100 gramos	7		
Óxido de trimetilamina-N	Mg N/100 gramos	224		
Astaxantina libre	Mg/kg	2,8		
Éster de astaxantina	Mg/kg	89		

Ejemplo 13

5 El polvo de krill elaborado a partir del coágulo descrito anteriormente se caracteriza por ser un polvo que contiene grandes cantidades de grasa o ácidos grasos (40%). Como consecuencia de esto, el polvo tiene propiedades de flujo deficientes con valores típicos de índice Carr de 20%. Un desafío consiste en alcanzar una elevada carga útil de los comprimidos, logrando comprimidos que tengan propiedades técnicas aceptables.

10 Los problemas típicos relacionados con la formación de comprimidos de polvo de krill son: 1) gran variación de la masa de comprimidos debida a las propiedades de flujo deficientes, y 2) Baja resistencia del comprimido debida a la alta cantidad de grasas. El siguiente ejemplo muestra que las propiedades de flujo se pueden mejorar mediante la adición de un agente antiapelmazante o mediante granulación. La compactación del polvo de krill puro da como resultado comprimidos deficientes, que no se mantienen unidos. Este ejemplo muestra la mejora de las propiedades de compactación mediante la adición de un agente de adsorción.

15 Compresión directa. Inicialmente se llevó a cabo la compresión directa. Se añadió un agente antiapelmazante tal como sílice coloidal, así como Neusilin ULF2 como agente de adsorción. Se compactaron diferentes composiciones; todas mostraron una resistencia de los comprimidos por debajo de 50 N y se laminaron/descascarillaron.

Granulación en húmedo. Mediante granulación en húmedo, se pueden mejorar las propiedades de unión del polvo. El agente de adsorción se añadió a la mezcla en polvo antes de la granulación.

20 Procedimiento. El líquido de granulación se elaboró disolviendo el aglutinante en el disolvente. El polvo de krill se combinó con Neusilin UFL2 y se humedeció con el líquido de granulación. La masa húmeda se forzó a través de un tamiz de malla 25. Los gránulos se secaron a 40°C durante 12 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 18.

Fabricación de comprimidos. Los gránulos secos se mezclaron con los otros excipientes (Tabla 47), y los comprimidos se compactaron usando una prensa para comprimidos de un solo troquel. La dureza del comprimido se midió en un probador de resistencia de fractura.

25 *Tabla 47: Excipientes*

Ingrediente	Cantidad (% del total)
Neusilin UFL2	10
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Tabla 48. Lista de ingredientes

Nombre de los ingredientes	Contenido	Función	Calidad
Krill Calgary (Aker BioMarine)		Ingrediente activo	
Neusilin UFL2 (Fuji Chemical)	Magnesio aluminometasilicato	Agente de adsorción	Ph. Jap. edición actual
Klucel EF (Hércules)	Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Kollidon 30 (BASF)	Polivinilpirrolidona	Aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Ac-Di-Sol (FMC)	Croscarmelosa de sodio	Disgregante	Ph. Eur. edición actual
Avicel PH102 (FMC)	Celulosa microcristalina	Aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Etanol (96%)		Disolvente	Ph. Eur. edición actual
Agua purificada		Disolvente	Ph. Eur. edición actual
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Antiadherente	Ph. Eur. edición actual

5 Descripción del procedimiento. Se elaboró mediante granulación en húmedo un tamaño de lote típico de 1 kg, seguido de secado, tamizado, mezcla y formación de comprimidos. Se elaboraron y se sometieron a ensayo las siguientes composiciones.

Composición 1

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	61
Neusilin UFL2	22
Kollidon 30	3
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 2

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	63
Neusilin UFL2	22
Kollidon 30	1
Avicel PH 102	10

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Ac-Di-Sol	5

Composición 3

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	66
Neusilin UFL2	16
Kollidon 30	3
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 4

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	68
Neusilin UFL2	16
Kollidon 30	1
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

5

Composición 5

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	59
Neusilin UFL2	22
Klucel EF	4
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 6

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	61
Neusilin UFL2	22
Klucel EF	2
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 7

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	65
Neusilin UFL2	16
Klucel EF	4
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

5 Composición 8

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	67
Neusilin UFL2	16
Klucel EF	2
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

10 Dureza del comprimido. La dureza de los comprimidos era casi independiente de la presión de compactación. La dureza máxima se proporciona en la Tabla 49. La dureza del comprimido debe ser de al menos 60 N, lo que se logra mediante la adición de 22% de Neusilin UFL2. Ambos aglutinantes proporcionaron una resistencia del comprimido aceptable, por medio de lo cual el Klucel EF proporcionó comprimidos algo más duros.

15 Se utilizó un ensayo USP patrón para determinar la dureza. El ensayo tiene por objeto determinar, en condiciones definidas, la resistencia a la trituración de los comprimidos, medida mediante la fuerza necesaria para romperlos por aplastamiento. El aparato consta de 2 mordazas enfrentadas entre sí, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mordazas son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de aplastamiento de las mordazas son planas y más grandes que la zona de contacto con el comprimido. El aparato se

5 calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 newton. El comprimido se coloca entre las mordazas, teniendo en cuenta, en su caso, la forma, la marca de fractura y la inscripción; para cada medición el comprimido se orientado de la misma manera con respecto a la dirección de aplicación de la fuerza. La medición se lleva a cabo en 10 comprimidos, teniendo cuidado de que todos los fragmentos de los comprimidos hayan sido retirados antes de cada determinación.

Tabla 49

Composición	Dureza (N)
1	60
2	78
3	52
4	35
5	98
6	89
7	56
8	47

10 Disgregación. La desintegración se midió en las composiciones 5 y 6 utilizando un aparato para medir la disgregación USP convencional. El tiempo de disgregación estuvo en el intervalo de 10 min. El protocolo convencional es el siguiente. Este ensayo se proporciona para determinar si los comprimidos o las cápsulas se disgregan en el tiempo prescrito cuando se colocan en un medio líquido en las condiciones experimentales presentadas a continuación.

15 Para los fines de este ensayo, la disgregación no implica la disolución completa de la unidad o incluso de su constituyente activo. La disgregación completa se define como el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos del recubrimiento insoluble o la cubierta de la cápsula, que quedan en el tamiz del aparato de ensayo o que se adhieran a la superficie inferior de los discos, si se utilizan, es una masa blanda que no tiene núcleo palpablemente firme.

20 *Aparato.* El aparato consiste en un ensamblaje de cesta-bastidor, un vaso de precipitados bajo, de 1 litro, de 149 ± 11 mm de altura y que tiene un diámetro interno de 106 ± 9 mm para el fluido de inmersión, una disposición termostática para el calentamiento del fluido entre 35°C y 39°C , y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el fluido de inmersión a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto, a lo largo de una distancia de 55 ± 2 mm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido hacia arriba la malla de alambre permanece por lo menos 15 mm por debajo de la superficie del fluido, y desciende a no menos de 25 mm de la parte inferior del recipiente en el recorrido descendente. En ningún momento la parte superior del ensamblaje de cesta-bastidor queda sumergida. El tiempo requerido para el recorrido hacia arriba es igual al tiempo requerido para el recorrido hacia abajo, y el cambio en la dirección del recorrido es una transición suave, en lugar de una inversión brusca del movimiento. El ensamblaje de cesta-bastidor se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay movimiento horizontal apreciable o movimiento del eje desde la vertical.

30 *Ensamblaje de cesta-bastidor.* El ensamblaje de cesta-bastidor consiste en 6 tubos transparentes abiertos en el extremo, cada uno de $77,5 \pm 2,5$ mm de longitud y que tienen un diámetro interno de $21,85 \pm 1,15$ mm y un grosor de la pared de $1,9 \pm 0,9$ mm; los tubos se mantienen en posición vertical mediante 2 placas, cada 90 ± 2 mm de diámetro y $6,75 \pm 1,75$ mm de grosor, con 6 agujeros, cada uno de 24 ± 2 mm de diámetro, equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre sí. Unido a la superficie inferior de la placa inferior hay una tela de alambre de acero inoxidable tejida, que tiene un tejido liso cuadrado con aberturas de malla $2,0 \pm 0,2$ mm y con un diámetro del alambre de $0,615 \pm 0,045$ mm. Las partes del aparato se ensamblan y se mantienen de manera rígida por medio de 3 pernos que pasan a través de las 2 placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el ensamblaje de cesta-bastidor del dispositivo de elevación y descenso utilizando un punto sobre su eje.

El diseño del ensamblaje de cesta-bastidor puede variar en cierta medida siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de malla del tamiz. El ensamblaje de cesta-bastidor se ajusta a las dimensiones que se muestran en la Figura 2.9.1.-1.

5 *Discos.* Se permite el uso de discos solo cuando se especifique o se acepte. Cada tubo está provisto de un disco cilíndrico de $9,5 \pm 0,15$ mm de grosor y $20,7 \pm 0,15$ mm de diámetro. El disco está elaborado de un material plástico transparente, adecuado que tiene una gravedad específica de 1,18 - 1,20. Cinco orificios paralelos de $2 \pm 0,1$ mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los orificios está centrado sobre el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados $6 \pm 0,2$ mm desde el eje en líneas imaginarias perpendiculares al eje y paralelos entre sí. Se cortan en la pared del cilindro 4 planos de forma trapezoidal idénticos, casi perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de 2 orificios adyacentes a 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en la parte inferior del cilindro tiene una longitud de $1,6 \pm 0,1$ mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de $\blacktriangleright 1,5$ mm a $1,8$ mm \blacktriangleleft desde la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene una longitud de $9,4 \pm 0,2$ mm y su centro se encuentra a una profundidad de $2,6 \pm 0,1$ mm desde la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas.

Si se especifica el uso de discos, añadir un disco a cada tubo y manejar el aparato como se indica en el Procedimiento. Los discos se ajustan a las dimensiones que se muestran en la Figura 2.9.1.-1. Se permite el uso de detección automática empleando discos modificados cuando se especifique o se acepte el uso de discos. Tales discos deben cumplir con los requisitos de densidad y dimensión proporcionados en este capítulo.

20 *Procedimiento.* Se coloca una unidad de dosificación en cada uno de los 6 tubos de la cesta y, si se prescribe, se añade un disco. El aparato se maneja utilizando el medio especificado, mantenido a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, como fluido de inmersión. Al final del tiempo especificado, la cesta se eleva desde el fluido y se observan las unidades de dosificación. Si 1 o 2 unidades de dosificación no logran disgregarse, repetir el ensayo en 12 unidades de dosificación adicionales. Los requisitos del ensayo se cumplen, si no menos de 16 de las 18 unidades de dosificación sometidas a ensayo se han disgregado.

Ejemplo 14

El siguiente ejemplo describe composiciones que no produjeron comprimidos con propiedades satisfactorias. En las siguientes composiciones, se sustituyeron 10 g de Neusilin por 10 g de Fujicalin.

Composición 309

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	66
Neusilin UFL2	6
Kollidon 30	3
Fujicalin	10
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

30

Composición 313

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	68
Neusilin UFL2	6

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Kollidon 30	1
Fujicalin	10
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 321

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	65
Neusilin UFL2	6
Klucel EF	4
Fujicalin	10
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 323

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	67
Neusilin UFL2	6
Klucel EF	2
Fujicalin	10
Avicel PH102	10
Ac-Di-Sol	5

5

En las siguientes composiciones, se sustituyen 10 g de Avicel por 10 g de Fujicalin.

Composición 409

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	66

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Neusilin UFL2	16
Kollidon 30	3
Fujicalin	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 413

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	68
Neusilin UFL2	16
Kollidon 30	1
Fujicalin	10
Ac-Di-Sol	5

Composición 421

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	65
Neusilin UFL2	16
Klucel EF	4
Fujicalin	10
Ac-Di-Sol	5

5

Composición 423

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Krill Calgary (1 mm)	67
Neusilin UFL2	16
Klucel EF	2
Fujicalin	10

Nombre del ingrediente	Cantidad (%)
Ac-Di-Sol	5

5

La dureza de los comprimidos era casi independiente de la presión de compactación. La dureza máxima se proporciona en la tabla. Como se puede observar, los comprimidos con Avicel mostraron una resistencia del comprimido algo mejor que los otros, pero todas las composiciones fracasaron, ya se observó descascarillado y laminación mediante todas las formulaciones.

Composición	Dureza (N)
309	26
313	23
321	30
323	20
409	49
413	59
421	51
423	49

Ejemplo 15

Caracterización del polvo. El polvo de krill se caracteriza por ser un polvo que contiene grandes cantidades de grasa o ácidos grasos o (40%). Ambas cualidades de la sustancia muestran propiedades de flujo deficientes.

	Índice de Carr (%)	Pérdida por desecación (%)
Calgary	17	5
Polvo	18	4,5

10

Los problemas típicos relacionados con la formación de comprimidos de polvo de krill son por lo tanto: a) Gran variación de masa de los comprimidos debida a las propiedades de flujo deficientes; b) Baja resistencia del comprimido debido a la alta cantidad de grasas

Nombre de los ingredientes	Contiene	Función	Calidad
Krill Calgary (Aker BioMarine)		Ingrediente activo	
Krill en polvo (Aker BioMarine)		Ingrediente activo	

Nombre de los ingredientes	Contiene	Función	Calidad
Neusilin UFL2 (Fuji Chemical)	Aluminometasilicato de magnesio	Agente de adsorción	Ph. Jap. edición actual
Fujicalin (Fuji Chemical)	Fosfato cálcico dibásico anhidro	Agente de adsorción, aglutinante	Ph. Jap. edición actual
Klucel EF (Hércules)	Hidroxipropilcelulosa (HPC)	Agente Aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Kollidon 30 (BASF)	Polivinilpirrolidona	Aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Kollidon CL (BASF)	Polivinilpirrolidona (entrecruzada)	Disgregante	Ph. Eur. edición actual
Ac-Di-Sol (FMC)	Croscarmelosa de sodio	Disgregante	Ph. Eur. edición actual
Avicel PH 102 (FMC)	Celulosa microcristalina	Agente aglutinante	Ph. Eur. edición actual
Etanol (96%)		Disolvente	Ph. Eur. edición actual
Agua purificada		Disolvente	Ph. Eur. edición actual

5 Compresión directa. La compresión directa se llevó a cabo inicialmente sin un agente de disgregación. No fue necesario añadir lubricante, ya que la propia grasa tenía esta función. Solo se caracterizaron algunos de los mejores lotes adicionalmente (resistencia del comprimido), ya que el reto era evitar el descascarillado y alcanzar una carga útil elevada. Los ingredientes se mezclaron a mano en un recipiente y se formaron comprimidos utilizando una única máquina para formar comprimidos de un solo troquel (DIAF, Dinamarca). Debido a las cantidades limitadas de API, el tamaño típico de lote fue de 15 g. Troquel: Plano, 12 mm de diámetro.

10 La siguiente tabla muestra los resultados cuando se sometieron a ensayo excipientes convencionales. Se observaron los problemas típicos observados con propiedades de unión deficientes (descascarillado a mayor presión) y que el aceite se expulsa durante la compresión. Fujicalin no era aceptable como agente aglutinante/adsorbente.

Núm. ensayo	Krill (%)	Avicel PH 101 (%)	Fujicalin (%)	Propiedades de formación de comprimidos
1	50	50		Oleoso, a alta presión se extrajo la grasa
3	50		50	A baja presión, comprimidos aceptables
				A alta presión, descascarillado
5	50	25	25	Menos descascarillado que en ensayo 3

A continuación se sustituyó Fujicalin por Neusilin. Éste tiene una gran área de superficie específica y tiene buenas propiedades de compresión. También se sometió a ensayo una calidad más gruesa de Avicel.

Núm. de ensayo	Krill (%)	Avicel PH 101 (%)	Avicel PH 102 (%)	Neusilin (%)	Propiedades de formación de comprimidos
2	50			50	A baja presión, comprimidos aceptables

ES 2 424 000 T3

Núm. de ensayo	Krill (%)	Avicel PH 101 (%)	Avicel PH 102 (%)	Neusilin (%)	Propiedades de formación de comprimidos
					A alta presión, descascarillado
6	50	25		25	No se observó descascarillado, ni siquiera a alta presión
7	50		25	25	Las mismas propiedades que en el ensayo 6, mejores propiedades de flujo

Como consecuencia de los resultados anteriores, se decidió utilizar una mezcla de Avicel PH 102 y Neusilin como excipientes. En la siguiente etapa, se aumentó la carga útil. Como se puede observar, la mezcla de 15% de ambos excipientes dio los mejores resultados. El aumento de la cantidad de krill a 80%, ocasiona descascarillado.

5

Núm. de ensayo	Krill (%)	Avicel PH 102 (%)	Neusilin (%)	Propiedades de formación de comprimidos
8	70	15	15	Comprimidos duros, sin descascarillado
9	70	20	10	Comprimidos duros, descascarillado
10	70	10	20	Comprimidos más blandos que en el ensayo 9, descascarillado
4	80		20	A baja presión, comprimidos aceptables
				A alta presión, descascarillado
11	80	10	10	Descascarillado

Disgregante. Como conclusión de los experimentos sin disgregante, se decidió añadir disgregante a la composición del ensayo 8. Fue necesaria una alta cantidad de disgregante, y se demostró que Ac-Di-Sol era el mejor.

Núm. de ensayo	Krill (%)	Avicel PH 102 (%)	Neusilin (%)	Ac-Di-Sol (%)	Kollidon CL (%)	Propiedades de formación de comprimidos
14	69	15	15	1		No se disgrega
15	67	14	14	5		Se disgrega lentamente
16	67	14	14		5	No se disgrega

10

Los ensayos CD demostraron que se podían producir comprimidos aceptables, pero la resistencia de los comprimidos de todas las composiciones estuvo por debajo de 50 N. Las propiedades de disgregación no fueron aceptables. Se abandonó CD, y se tuvo que someter a ensayo la granulación en húmedo.

Granulación en húmedo. Por medio de la granulación en húmedo, se pueden mejorar las propiedades de aglutinación del polvo. El agente de adsorción se añadió a la mezcla en polvo antes de la granulación y el disgregante se añadió a la fase externa.

5 Procedimiento. El líquido de granulación se elaboró disolviendo el aglutinante en el disolvente. Antes de combinarlo, el Krill Calgary se hizo pasar a través de un tamiz de malla 25. El krill se combinó con Neusilin UFL2 y se humedeció con el líquido de granulación. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de malla 25. Los gránulos se secaron a 40°C durante 12 horas y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 18. El líquido de granulación se elaboró en forma de disoluciones PVP al 20% y de HPC al 10%. Después de añadir la cantidad prescrita de aglutinante disuelto, se añadió agua o etanol en una cantidad suficiente para obtener la consistencia deseada.

10 Fabricación de comprimidos. Los gránulos secos se mezclaron con los otros excipientes (fase externa), y los comprimidos se compactaron utilizando una prensa de comprimidos de un solo troquel (DIAF). La dureza del comprimido se midió en un aparato para probar la resistencia de fractura.

Escrutinio de la fase interna. Los siguientes parámetros se escrutaron a diferentes niveles.

Parámetro	Nivel	
	Krill	Calgary
Neusilin UFL2	16%	9%
Aglutinante	PVP 30 (4%)	PVP 30 (1%)
	HPC (5%)	HPC (2%)
Líquido de granulación	Agua	Etanol

15 La combinación de todos los parámetros proporciona una matriz con 32 experimentos. No se llevaron a cabo los experimentos que incluían polvo de krill y la HPC. La fase interna se mezcló con una fase externa de acuerdo con la siguiente tabla y se compactaron los comprimidos.

Nombre del ingrediente	Cantidad (g)
Fase interna	8
Neusilin	1
Avicel PH 102	1
Ac-Di-Sol	0,5

Composición completa

Ingrediente	Núm. fase interna															
	1	3	5	7	9	10	13	14	17	18	19	20	21	22	23	24
Calgary	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Neusilin	8	8	8	8	4	4	4	4	8	8	8	8	4	4	4	4
PVP 30	2	0,5	2	0,5	2	2	0,5	0,5								

ES 2 424 000 T3

Ingrediente	Núm. fase interna															
	1	3	5	7	9	10	13	14	17	18	19	20	21	22	23	24
HPC									2,5	2,5	1	1	2,5	2,5	Yo	1
Liq. Gran.	W	W	E	E	W	E	W	E	W	E	W	E	W	E	W	E
Resistencia a la Trituración (N)	76	78	60	49	52	45	35	41	98	63	89	50	56	52	47	45

Cantidades de la fase interna (g) utilizando krill Calgary

La resistencia a la trituración representada en la tabla anterior hace referencia a comprimidos que consisten en la fase interna mezclada con la fase externa. El agua como líquido de granulación proporcionó comprimidos más duros en comparación con el etanol. Para las siguientes pruebas el agua es el líquido de granulación preferido. Es difícil interpretar el efecto del aglutinante, pero parece que los aglutinantes (tanto tipo como cantidad) tienen menos influencia en la resistencia del comprimido. La reducción de la cantidad de Neusilin parece proporcionar comprimidos con una menor resistencia a la trituración.

5

Ingrediente	Núm. fase interna															
	2	4	6	8	11	12	15	16								
Polvo	40	40	40	40	40	40	40	40								
Neusilin	8	8	8	8	4	4	4	4								
PVP 30	2	0,5	2	0,5	2	2	0,5	0,5								
HPC																
Gran. Liq.	W	W	E	E	W	E	W	E								

Cantidades de fase interna (g) utilizando polvo de krill

Todo el polvo de krill proporcionó gránulos con propiedades de flujo deficientes.

10 Adicionalmente los comprimidos mostraron descascarillado y fueron más blandos. El polvo de krill se abandonó para los siguientes experimentos.

Fase externa. Puesto que un objetivo era aumentar la carga útil de krill, era deseable reducir la cantidad de excipientes. La fase interna (experimentos 9, 13, 21, 23) se utilizó para la optimización de la fase externa. Se añadieron los mismos ingredientes sometidos a ensayo en los experimentos de compresión directa como fase externa (véase la tabla siguiente).

15

Nombre del ingrediente	Fase externa 1	Fase externa 3	Fase externa 4	Fase externa 5
Fase interna	8	8	8	8
Neusilin	1		1	0,7
Avicel PH 102	1	1		0,7
Fujicalin		1	1	0,7
Ac-Di-Sol	0,5	0,5	0,5	0,5

Composiciones completas (g) de las diferentes fases externas

La resistencia a la trituración se midió en las diferentes composiciones (véase la tabla siguiente). Ninguna de las composiciones mostró una resistencia a la trituración aceptable. Sin embargo, la eliminación completa de Neusilin en la fase externa pareció incluso empeorar el efecto. La cantidad de Neusilin en la fase interna tuvo que ser aumentada.

5

Núm. de fase interna	Fase externa 1	Fase externa 3	Fase externa 4	Fase externa 5
9	52	26	34	38
13	35	23	49	45
21	56	30	51	59
23	47	20	49	37

Resistencia a la trituración (N) utilizando diferentes fases externas

Optimización. La cantidad de Neusilin en la fase interna se aumentó en comparación con los experimentos iniciales y al mismo tiempo se redujo la cantidad de Neusilin en la fase externa (véanse las tablas siguientes).

Ingrediente	Núm. de Fase interna															
	25	26	27	28												
Calgary	40	40	40	40												
Neusilin	12	12	10	10												
PVP 30	2		2													
HPC		2		2												
Liq. Gran.	W	W	W	W												

Cantidades de fase interna (g) utilizando krill Calgary

Nombre del ingrediente	Fase externa 1	Fase externa 6	Fase externa 7	Fase externa 9
Fase interna	8	8	8	8
Neusilin	1		1	0,5
Avicel PH 102	1	1		
Fujicalin				
Ac-Di-Sol	0,5	0,5	0,5	0,5

10 *Composiciones completas (g) de las diferentes fases externas* La resistencia a la trituración se midió en las diferentes composiciones (tabla siguiente). El aumento de la presión de compactación ocasionó comprimidos más duros. Se pudo observar descascarillado por alta presión. Para la composición que contenía la fase externa 9 (Neusilin reducido y sin Avicel), se observó descascarillado incluso a una presión de compactación inferior. La sustitución de Neusilin por Avicel también pareció disminuir la resistencia a la trituración.

Núm. de fase interna	Fase externa 1	Fase externa 6	Fase externa 7	Fase externa 9
25	120	80	110	70
26	120	70	90	70

Resistencia a la trituración (N) utilizando diferentes fases externas

Adicionalmente se llevó a cabo la optimización mediante la reducción de la cantidad de Neusilin en la fase interna (fase interna núm. 27 y 28).

Nombre del ingrediente	Fase externa 7	Fase externa 8		
Fase interna	8	8		
Neusilin	1	1,23		
Avicel PH 102				
Fujicalin				
Ac-Di-Sol	0,5	0,5		

Composiciones completas (g) de las diferentes fases externas

- 5 La resistencia a la trituración se midió en las diferentes composiciones (tabla siguiente). La reducción de la cantidad de Neusilin en la fase interna pareció tener un impacto negativo sobre la dureza del comprimido. Si la cantidad total de Neusilin se mantenía idéntica a la de los experimentos anteriores (fase interna 25 y 26, fase externa 7), se generaba la composición de la fase externa 8. La comparación de los datos demuestra que la sustitución de parte de Neusilin de la fase interna a la fase externa, proporciona una resistencia a la trituración inferior. Adicionalmente se observó descascarillado a presión elevada.
- 10

Núm. de Fase interna	Fase externa 7	Fase externa 8		
27	80	85		
28	70	85		

Resistencia a la trituración (N) utilizando diferentes fases externas

Prensa giratoria:

Los comprimidos de acuerdo con la composición completa:

Fase interna:	8
Neusilin:	1
Ac-Di-Sol:	0,5

- 15 en los que la fase interna consiste en:

Krill en polvo:	40
Neusilin:	12
HPC:	2

se compactaron en una prensa giratoria Fette 102i con los datos técnicos típicos:

Tiempo de permanencia con troqueles EU1/B:

- 5
- Baja velocidad: (5 rpm) 600 ms
 - Velocidad Máxima: (120 rpm) 25 ms

Comprimidos por tiempo (8 estaciones):

- Baja velocidad: (5 rpm) 2.400 comprimidos/h
- Velocidad Máxima: (120 rpm) 57.600 comprimidos/h

- 10 A baja velocidad no se observó descascarillado, mientras que a velocidades más altas se producía descascarillado.

Los comprimidos que contenía 63% de krill Calgary pudieron ser compactados satisfactoriamente en una prensa giratoria a baja velocidad y en un compactador de un solo troquel. El aumento de la cantidad de krill o la disminución de la cantidad de Neusilin ocasionaron descascarillado. Por tanto, parece que el tiempo de permanencia es crítico.

Ejemplo 16

- 15 El siguiente ejemplo describe el recubrimiento de los comprimidos.

Se produjeron 20.000 comprimidos con la composición descrita más abajo. Como los comprimidos son hidrófilos fue deseable utilizar etanol como una disolución de recubrimiento. Sin embargo, puesto que el etanol ocasiona la producción de retos debido al riesgo de explosión, se sometieron a ensayo disoluciones de recubrimiento con una base acuosa: Sepifilm 050 y Sepisperse dry (incl./5220 red). Los productos son polvos secos (gránulos) y deben ser dispersados en agua antes de su uso. La intensidad del color depende de la tasa interna y la cantidad total de los productos. Los parámetros de producción típicos utilizando recubridores de tambor son:

- 20
- Velocidad de pulverización: 7-15 g/min/kg
 - Presión de atomización: 2-3 bares
 - Temp. de entrada: 60-70°C
- 25
- Temp. de salida: 44-47°C
 - Temperatura del núcleo: 38-43°C
 - Tiempo de pulverización (ganancia de peso 3%): 1-1,5 h

- 30 Para los experimentos se utilizó un Uniglatt equipado con una unidad de pulverización de fondo. El principio es un procedimiento de lecho fluido equipado con una columna Wurster. Como el principio de recubrimiento difiere de recubrimiento con tambor, los parámetros se mantuvieron lo más cerca posible a los recomendados. Con el fin de evitar la adherencia, la tasa de pulverización se mantuvo a un nivel bajo. Se logra una temperatura del núcleo de 40°C utilizando los siguientes parámetros del procedimiento:

- Tamaño del lote: 400 g
 - Tasa de pulverización: 20 ru (Bomba Ismatec), correspondiente a 4 ml/min
- 35
- Presión de atomización: 2 bares

- Temp. de entrada: 55-60°C
- Temp. de salida: 44-47C
- Temperatura del núcleo: 40°C

Composición de los comprimidos:

Polvo de krill	300
Neusilin UFL2	140
Klucel EF	15
Ac-Di-Sol	25

5

Método de fabricación: Granulación:

I	Krill calgary	740
II	Neusilin UFL2	220
III	Klucel EF 800 al 5%	
IV	Agua Desm.	cs

III se realiza mediante disolución de 40 g de Klucel EF en 760 g de agua desmineralizada. Agitar hasta que no queden grumos visibles.

- 10 **I** se hace pasar a través de un tamiz de malla 18 y se combina en una mezcladora de alto cizallamiento con **II** hasta que se consigue una combinación uniforme. La mezcla se humedece con **III** durante el mezclado, y se añade **IV** hasta que se obtiene la consistencia deseada. Después de eso, la masa húmeda se mezcla a alta velocidad (con el desmenuzador) hasta que se obtienen gránulos visibles. Los gránulos húmedos se secan en los estantes a 40°C durante la noche en una secadora de bandeja.
- 15 Después de secar, los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 16. Se mide la pérdida en el secado.

Mezclado final:

I-III	Granulación	842
V	Neusilin UFL2	105
VI	Ac-Di-Sol	53

La granulación (**I-III**) se mezcla con **V** y **VI** en un mezclador de alto cizallamiento hasta que se consigue una combinación uniforme.

20 **Elaboración de comprimidos:**

Los comprimidos se compactan utilizando una prensa giratoria a baja velocidad para la obtención de comprimidos con una dureza mínima de 100N. Troquel: oblongo, biconvexo.

Caracterización del comprimido:

Friabilidad. La friabilidad se midió utilizando un friabilador Roche a 25 rpm durante 15 min. Peso inicial: 7,534 g (10 comprimidos), peso final: 7,515 g (10 comprimidos); Friabilidad: 0,25%. La friabilidad no debe exceder de 0,3%, y debe ser tan baja como 0,1%. El núcleo del comprimido no tenía daños visibles.

- 5 **Resistencia a la trituración.** La resistencia mecánica se determinó utilizando un aparato para medir de resistencia de fractura. Como los núcleos de los comprimidos eran oblongos, en ensayo se llevó a cabo tanto en la dirección de la longitud como de la latitud:

Longitud (N)	95	110	98	108	115	101	120	111	107	104
Latitud (N)	96	112	85	104	109	87	112	117	77	87

- 10 **Conclusión-núcleos de los comprimidos.** La resistencia a la trituración es aceptable. La friabilidad es algo elevada, pero depende de los bordes afilados de los núcleos. Sin embargo, los núcleos pueden estar recubiertos.

Experimento 1:

Composición de recubrimiento:

- Sepifilm 050: 100 g
- Agua desmineralizada: 900 g

15

Tiempo de pulverización	Peso de solución de recubrimiento	Peso del comprimido	Número de comprimidos.	Peso medio	Aumento de peso
Inicio		74,4 g	100	0,744 g	
11 min	1380 g	7,41 g	10	0,741 g	- 0,4%
71 min	1200 g	7,78 g	10	0,778 g	4,8%
109 min	1025 g	79,8 g	100	0,798 g	7,3%

Un tiempo de pulverización de 45 min parece causar un aumento de peso de 3%. La variación de la masa de los comprimidos es demasiado grande ya que sólo se pudo verificar el peso de 10 comprimidos. Se debieron utilizar 100 comprimidos para este control posterior.

- 20 **Experimento 2:**

Composición de recubrimiento:

- Sepifilm 050: 60 g
- Sepisperse dry: 40 g
- Agua desmineralizada: 900 g

Tiempo de pulverización	Peso del comprimido	Número de comprimidos	Peso medio	Aumento de peso
Inicio	74,4 g	100	0,744 g	
30 min	75,3 g	100	0,753 g	0,7%

ES 2 424 000 T3

Tiempo de pulverización	Peso del comprimido	Número de comprimidos	Peso medio	Aumento de peso
60 min	76,7 g	100	0,767 g	3,1%

La composición de la dispersión de recubrimiento ocasionó un aumento de peso menor por unidad de tiempo. La película se agrietó en los bordes de los núcleos. Adicionalmente hubo problemas técnicos durante el recubrimiento. El experimento se repitió y además se añadió vainillina como agente aromatizante.

5 Experimento 3:

Composición de recubrimiento:

- Sepifilm 050: 60 g
- Sepisperse dry: 40 g
- Vainillina: 20 g

10 - Agua desmineralizada: 900 g

Tiempo de pulverización	Peso del comprimido	Número de comprimidos	Peso medio	Aumento de peso
Iniciar	74,4 g	100	0,744 g	
30 min	76,2 g	100	0,762 g	2,4%
60 min	77,4 g	100	0,773 g	3,9%

La dispersión de recubrimiento contiene 11,8% de sustancia seca. La dispersión es muy viscosa. Es deseable una dispersión menos viscosa.

Experimento 4:

15 Composición de recubrimiento:

- Sepifilm 050: 60 g
- Sepisperse dry: 40 g
- Vainillina: 20 g
- Agua desmineralizada: 1180 g

Tiempo de pulverización	Peso del comprimido	Número de comprimidos	Peso medio	Aumento de peso
Iniciar	74,4 g	100	0,744 g	
30 min	75,6 g	100	0,756 g	1,6%
60 min	77,0 g	100	0,770 g	3,5%

20

La dispersión de recubrimiento contenía 9,2% de sustancia seca. La viscosidad fue menor, y no causó ningún problema como la adherencia de las boquillas. Un tiempo de pulverización de aproximadamente 1 h también pareció ser adecuado para lograr una ganancia de peso de aproximadamente 3%.

Conclusión

Los parámetros de procedimiento están dentro de límites aceptables. La tasa de pulverización no es demasiado alta, y no se observa adherencia. La película tiene una tendencia a agrietarse en los bordes de los comprimidos. Esto se puede superar: a) Evitando los bordes afilados de los comprimidos, utilizando troqueles más convexos, y b) evitando el agrietamiento durante la compactación.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación sólida que comprende un ingrediente activo a una concentración de más de aproximadamente 40% en peso de dicha forma de dosificación, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido que comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de dicho ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de dicho ingrediente activo, en donde dicha grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 35% a aproximadamente 60% en peso de dicha grasa; y un agente de adsorción; en donde dicha forma de dosificación tiene una dureza de más de aproximadamente 60 N.
- 10 2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde dicha composición de proteína-fosfolípido se obtiene a partir de krill.
3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho ingrediente activo comprende, adicionalmente, astaxantina.
4. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho ingrediente activo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de astaxantina
- 15 5. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha grasa comprende residuos de ácidos grasos omega-3 a una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% en peso de dicha grasa.
- 20 6. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dichos fosfolípidos comprenden fosfatidilcolina a una concentración de más de aproximadamente 65% en peso de dicho fosfolípidos.
7. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dichos fosfolípidos comprenden alquilacilfosfatidilcolina a una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de dichos fosfolípidos.
- 25 8. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho agente de adsorción se proporciona a una concentración de aproximadamente 18% a aproximadamente 25% en peso de dicha forma de dosificación.
9. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho agente de adsorción es aluminometasilicato de magnesio.
- 30 10. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente un agente aglutinante a una concentración de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha forma de dosificación.
11. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente un disgregante a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de dicha forma de dosificación.
- 35 12. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha forma de dosificación sólida comprende residuos ácidos omega-3 a una concentración de aproximadamente 2,5% a 15% en peso de dicha forma de dosificación.
13. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha grasa comprende triglicéridos a una concentración de aproximadamente 40% a aproximadamente 65% en peso de dicha grasa.
- 40 14. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicha proteína comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 14% de leucina en peso de dicha proteína.
15. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la disolución de la forma de dosificación en un medio que contiene agua desmineralizada como disolvente es mayor de 75 por ciento en aproximadamente 10 minutos donde la forma de dosificación sólida se hace subir y bajar en dicho disolvente a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto, a través de una distancia de 55 ± 2 mm.
- 45 16. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicha forma de dosificación es un comprimido.
17. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho ingrediente activo está en una concentración de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de dicha forma de dosificación.

18. Un procedimiento para la preparación de la forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende:

5 granular en húmedo una fase interna que comprende un ingrediente activo, en donde dicho ingrediente activo es una composición de proteína-fosfolípido que comprende proteína a una concentración de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de dicho ingrediente activo y grasa a una concentración de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de dicho ingrediente activo, en donde dicha grasa comprende fosfolípidos a una concentración de aproximadamente 35% a aproximadamente 60% en peso de dicha grasa, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

formar una fase externa que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

10 mezclar dicha fase externa con dicha fase interna para formar una mezcla comprimible;

y

comprimir dicha mezcla comprimible para formar un comprimido.

19. Una forma de dosificación sólida producida mediante el método de la reivindicación 18.

15

FIGURA 1

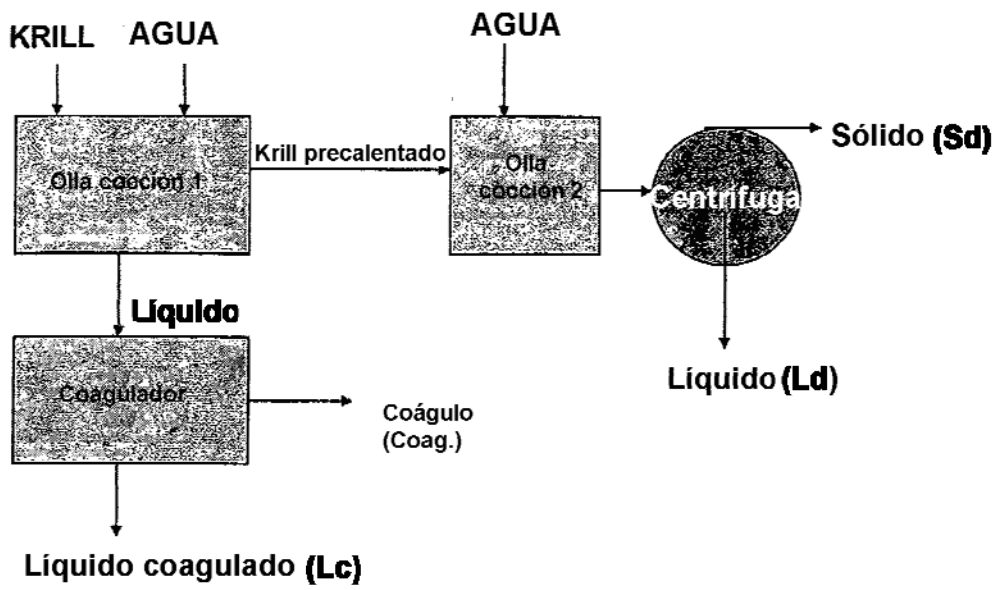


FIGURA 2

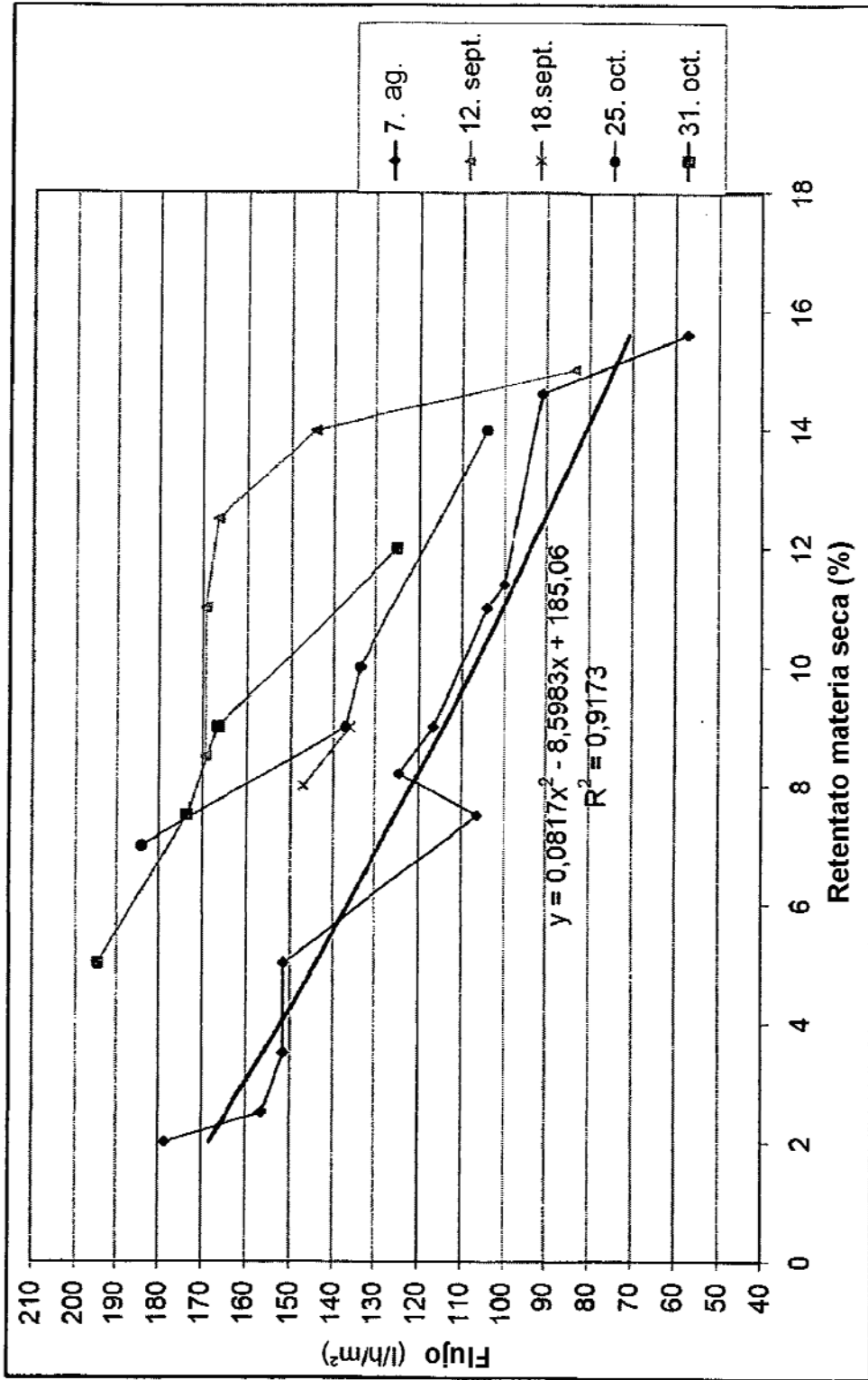


FIGURA 3

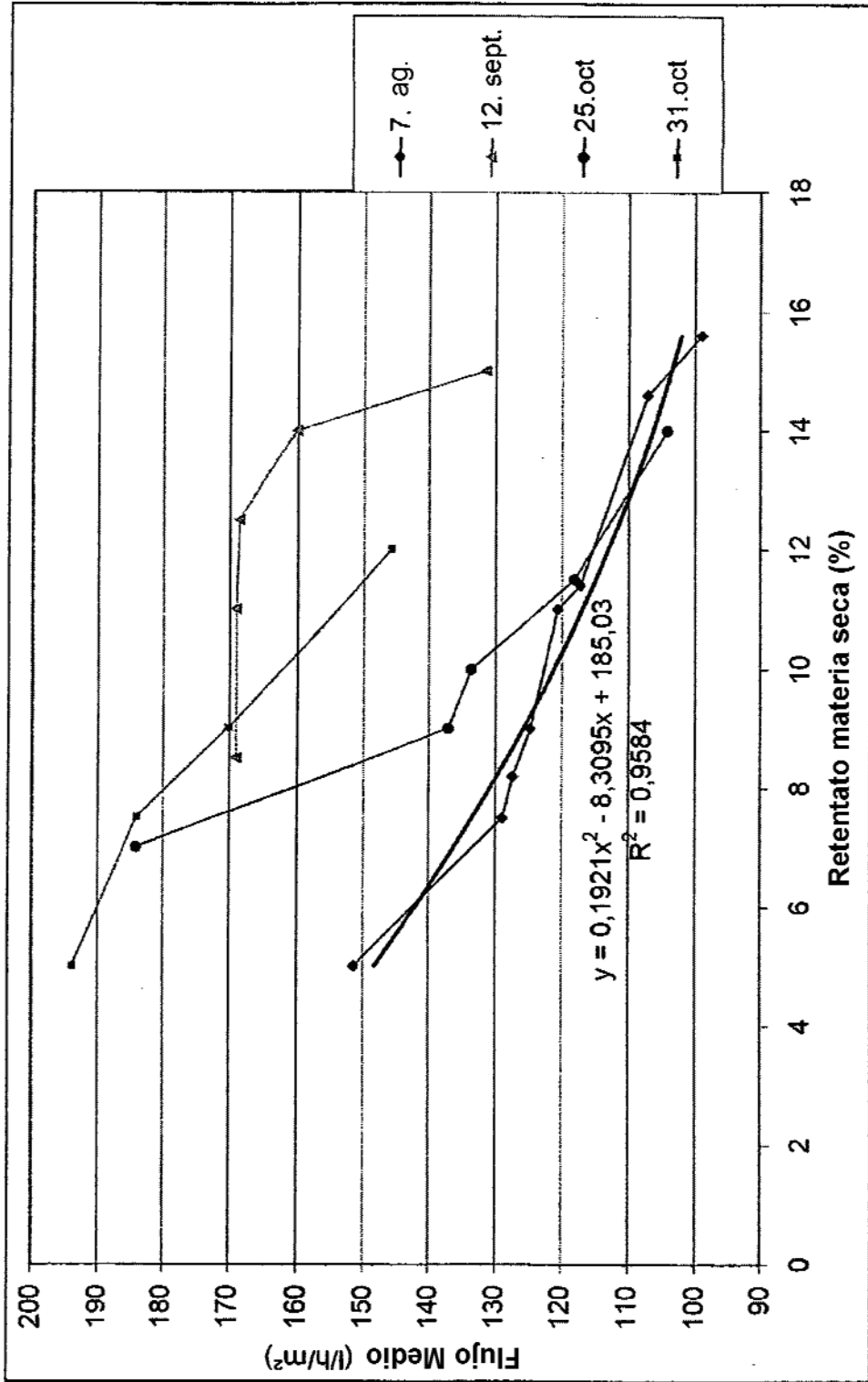


FIGURA 4

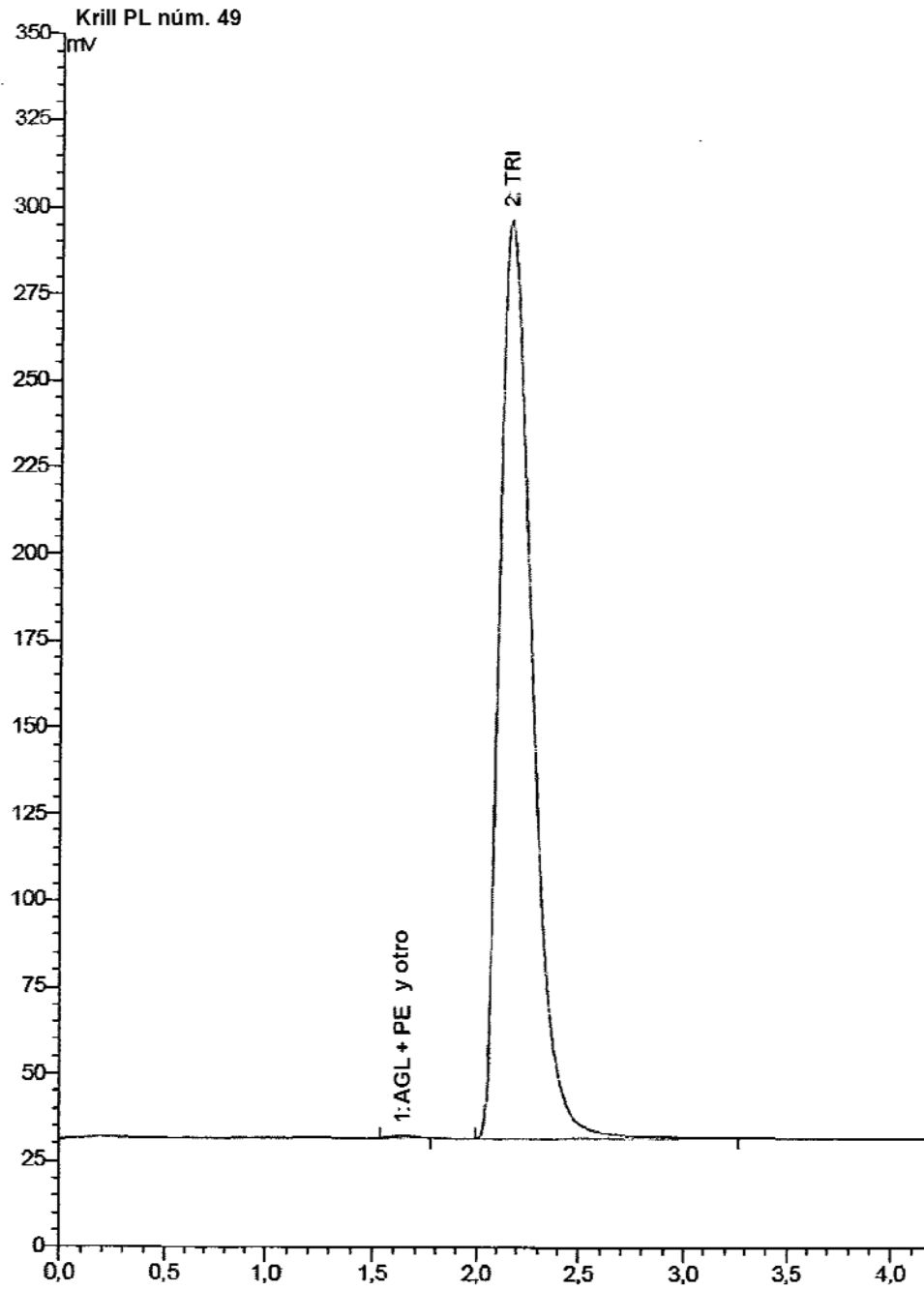


FIGURA 5

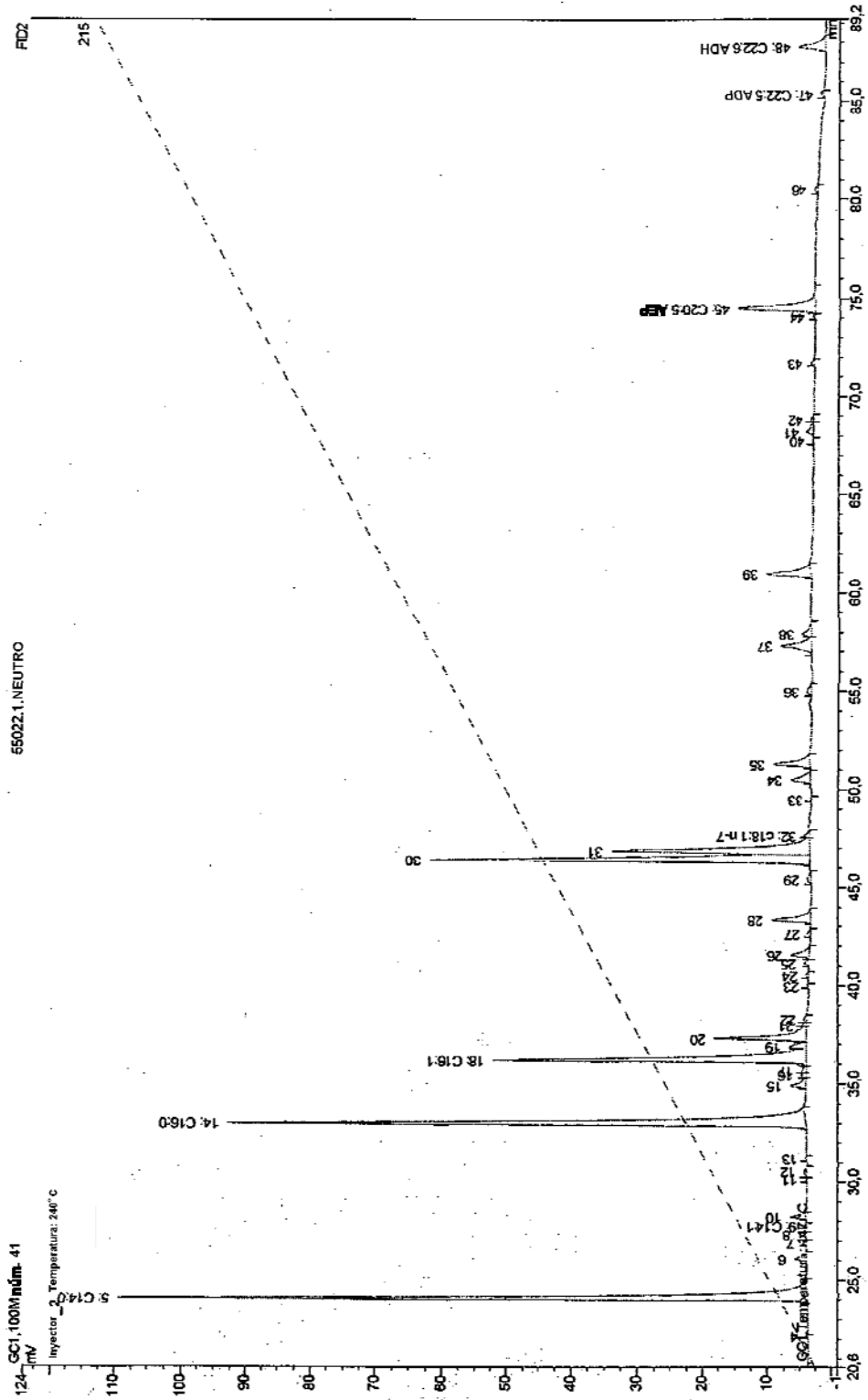


FIGURA 6

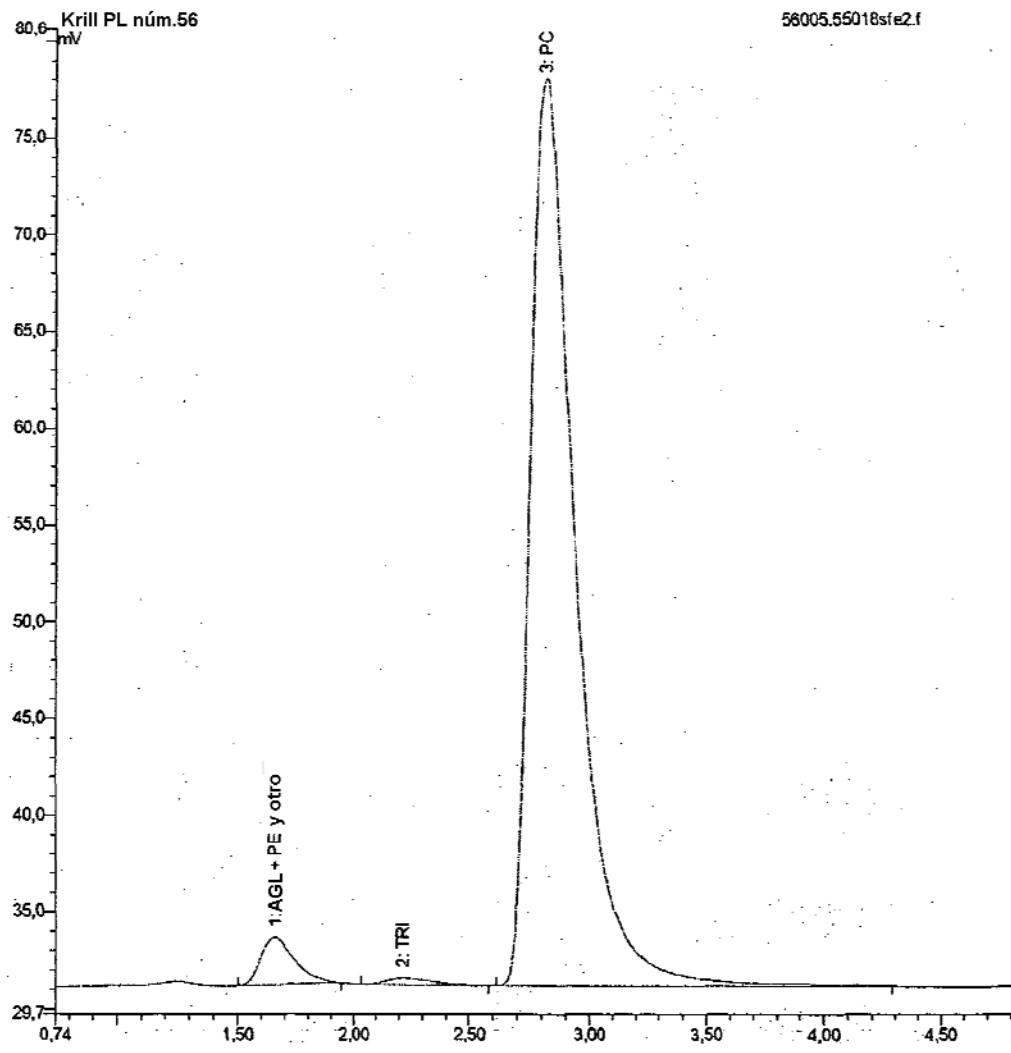


FIGURA 7

