

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 170**

51 Int. Cl.:

A23K 1/00 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2005 E 05826567 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1833307**

54 Título: **Procedimiento de preparación de granulados de principio activo hidrófilo por extrusión**

30 Prioridad:

15.12.2004 FR 0413347

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2014

73 Titular/es:

**ADISSEO FRANCE S.A.S.
IMMEUBLE ANTONY PARC II 10, PLACE DU
GÉNÉRAL DE GAULLE
92160 ANTONY, FR**

72 Inventor/es:

**DOLLAT, JEAN-MARIE y
CHIAVAZZA, VÉRONIQUE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 523 170 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

Procedimiento de preparación de granulados de principio activo hidrófilo por extrusión.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de núcleos de granulados de principio activo hidrófilo. La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de granulados de principio activo hidrófilo destinados a la alimentación o al tratamiento de los rumiantes.

10 Algunos compuestos, por ejemplo las vitaminas, las sales minerales y los aminoácidos (o ácidos aminados) son esenciales en la alimentación de los rumiantes ya que son limitantes en la aportación nutricional diaria. Se complementa por lo tanto generalmente la alimentación de los rumiantes con estos compuestos.

15 Estas sustancias, cuando se administran a los rumiantes por vía oral, son destruidas en la panza por la acción de las enzimas digestivas. Asimismo, con el fin de ser beneficiosas y asimilables por los animales, estas sustancias están protegidas por un revestimiento que les permite atravesar la panza sin daño y se descomponen en el cuajar, con el fin de liberar la sustancia activa en el intestino.

20 Es conocido preparar unos granulados adecuados para la administración en los rumiantes y estos granulados están generalmente compuestos por un núcleo de sustancia activa y por un revestimiento resistente al pH neutro de la panza y degradable al pH más ácido del cuajar.

25 Una de las posibilidades de preparación de núcleos de principios activos consiste en proceder a una extrusión por vía fundida. Los aparatos de extrusión son unos aparatos que utilizan al mismo tiempo calor y presión realizando el forzado de la mezcla a extruir a través de una hilera. Durante esta etapa, los ingredientes activos sufren una degradación irreversible.

30 Para resolver este problema, es habitual tratar de modificar la composición de los granulados. Por ejemplo, la patente FR 2 663 818 propone la utilización de un agente ligante fusible. Para ello, se recurre generalmente a un cuerpo graso, por ejemplo el ácido esteárico. Estos últimos presentan la ventaja de mezclarse fácilmente con los principios activos hidrófobos.

Sin embargo, cuando se trata de proceder a la mezcla de un principio activo hidrófilo presente en un alto contenido con uno de los agentes ligantes fusibles conocidos, se enfrenta a dificultades de homogeneización.

35 La presente invención ha buscado permitir la extrusión fácil de los principios activos hidrófilos.

Los inventores se han dado cuenta de manera sorprendente que, añadiendo una etapa de co-trituración de los ingredientes al procedimiento de extrusión, se alcanzaba ese objetivo.

40 La patente FR 2 663 818, expuesta anteriormente, no describe ninguna etapa previa de co-trituración de los ingredientes.

La solicitud WO 03/079809 se refiere a gránulos que presentan una fuerte proporción de materia grasa.

45 La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de preparación de núcleos de granulados destinados a la alimentación animal, comprendiendo dichos núcleos:

- un principio activo hidrófilo presente en un contenido activo superior o igual al 60% en peso,
- por lo menos un agente ligante fusible,
- 50 - por lo menos un agente plastificante,

comprendiendo dicho procedimiento (a) una primera etapa de mezclado de los ingredientes, (b) una segunda etapa de extrusión de la mezcla a través de una extrusora, en particular de un solo tornillo o de doble tornillo, provista de una o varias hileras de extrusión, de manera que se obtengan unas barras y (c) una tercera etapa de esferonización de las barras, estando dicho procedimiento caracterizado por que se efectúa una co-trituración en seco previa de los ingredientes antes de la extrusión de la mezcla, siendo dicha co-trituración realizada a una temperatura como máximo igual a 50°C.

60 Por "principio activo hidrófilo" se entiende todas las sustancias hidrófilas que poseen una actividad fisiológica establecida en el animal. Entran en particular en la categoría de principio activo según la invención los complementos alimenticios. Los complementos alimenticios para animales son unos productos destinados a ser ingeridos, como complemento de la alimentación habitual, con el fin de paliar la insuficiencia de las aportaciones diarias en algunos compuestos. Se conoce por ejemplo, de manera general, complementar las raciones alimenticias de los animales de criadero con principios activos, de manera que aumenten las prestaciones zootécnicas de los animales criados. Puede tratarse, en particular, de vitaminas, de sales minerales, de aminoácidos, de oligoelementos, de hormonas o de antibióticos.

De manera ventajosa, el principio activo hidrófilo es un aminoácido. De manera aún más preferida, se selecciona de entre el grupo que consiste en la lisina, la arginina, la tirosina, sus sales y ésteres. A título indicativo, el principio activo hidrófilo es la L-lisina o su forma comercial: el clorhidrato de L-lisina. Puede también tratarse del clorhidrato de L-arginina o del clorhidrato de L-tirosina.

El principio activo hidrófilo está presente además en un contenido activo superior o igual al 60% en peso del núcleo del granulado. De manera ventajosa, el principio activo hidrófilo está presente en un contenido activo superior o igual al 64% en peso del núcleo del granulado.

Por "contenido activo" se entiende el contenido real de principio activo en sí, es decir el principio activo en forma de base que presenta la actividad fisiológica en el animal del cual se busca el efecto. Puede tratarse de la forma completamente asimilada por el organismo del animal. En efecto, puede que los principios activos se encuentren en forma comercial más interesante y fácil de manipular que la forma activa. Este es en particular el caso cuando el principio activo se encuentra en forma de sal o análogo. Resulta de esto que, si se decide utilizar una forma comercial del principio activo que es diferente del principio activo en sí mismo, el experto en la materia debe calcular la equivalencia en peso, el contenido activo real de principio activo. Este contenido activo puede, por ejemplo, representar un cierto porcentaje del contenido en forma activa, que pertenece a la mezcla de los compuestos iniciales.

El núcleo de granulado comprende, además, por lo menos un agente ligante fusible. El agente ligante fusible se selecciona de entre el grupo que consiste en las ceras de polietilenglicol, las parafinas, los aceites o las grasas, los ácidos grasos que tienen de 10 a 32 átomos de carbono, los mono-, di- y triésteres correspondientes y los alcoholes correspondientes. A título indicativo, puede tratarse en particular del ácido esteárico. Se puede citar asimismo el Precirol® y el Compritol®.

Los núcleos de granulados preparados según la presente invención comprenden asimismo por lo menos un agente plastificante. Éste se selecciona preferentemente de entre la celulosa o sus derivados, y en particular la etilcelulosa.

La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de extrusión caracterizado por que comprende una etapa previa de co-trituración en seco de los ingredientes, siendo dicha co-trituración realizada a una temperatura como máximo igual a 50°C.

Por "trituración" se entiende más particularmente la acción mecánica que consiste en reducir los ingredientes iniciales a una dimensión determinada. El término "co-trituración" implica la trituración de varios ingredientes al mismo tiempo.

La co-trituración se realiza por lo tanto "en seco", es decir que todos los ingredientes se encuentran en forma seca, generalmente en forma de polvo. Para realizar la co-trituración según la presente invención, no es necesario añadir un ingrediente líquido a la mezcla, o poner uno de los ingredientes, o su totalidad, en solución.

Según la presente invención, la co-trituración se realiza a una temperatura como máximo igual a 50°C.

Los ingredientes constitutivos de los núcleos de granulados se presentan en forma de polvos. El objetivo de la etapa de co-trituración es reducir las dimensiones de estos ingredientes mediante un tratamiento mecánico. La co-trituración de los ingredientes antes de la extrusión presenta además la ventaja de mejorar la dispersión de los constituyentes en la mezcla.

La co-trituración presenta por lo tanto un doble interés: reducir el tamaño de los ingredientes y, al mismo tiempo, aumentar la homogeneidad de la mezcla, es decir que permite también una distribución uniforme de los ingredientes en la mezcla.

Según la presente invención, los ingredientes sufren por lo tanto una etapa de co-trituración antes de la extrusión. La co-trituración de los ingredientes necesita el empleo de una trituradora, que se puede seleccionar en particular de entre las trituradoras con cuchillas, de rotor, de barras, de rejillas, de discos o de bolas. La elección de la trituradora depende principalmente de la granulometría esperada del producto triturado.

Según la presente invención, se puede utilizar asimismo una trituradora de doble cubierta y en la que circula una corriente de agua, con el fin de que la co-trituración se realice a una temperatura como máximo igual a 50°C, es decir igual a 50°C o inferior. Otra posibilidad consiste, por ejemplo, en enfriar la trituradora con nitrógeno líquido o con hielo seco, siendo el objetivo que esta etapa esencial del procedimiento se realice a una temperatura que no exceda 50°C.

Según la presente invención, las exigencias granulométricas del producto triturado son las siguientes:

Tamaño de las partículas del producto triturado	Porcentaje en la mezcla
Superior a 400 µm	0%
Superior a 200 µm	< o = al 15%, preferentemente < o = al 10%
Entre 100 y 200 µm	< o = al 50%, preferentemente < o = al 20%
Inferior a 100 µm	> o = al 50%, preferentemente > o = al 75%
Inferior a 50 µm	< o = al 50%

5 Ventajosamente, el diámetro medio de las partículas del producto triturado se sitúa entre 50 y 100 µm. Por "diámetro medio" se entiende el tamaño de las partículas del producto triturado al que el 50% de la muestra tiene un tamaño inferior y el 50% de la muestra tiene un tamaño superior. En este caso, el diámetro medio se sitúa entre 50 y 100 µm.

10 Los núcleos de granulados preparados según la presente invención pueden comprender además un almidón. Por "almidón" se entiende cualquier polisacárido formado por la asociación de dos polímeros: la amilosa y la amilopectina. Según la presente invención, el almidón puede encontrarse en forma de polvo o en forma de engrudo. A título indicativo, puede tratarse de almidón nativo de trigo, de almidón nativo de maíz, de almidón nativo de arroz o de fécula de patata. Puede tratarse también de los mismos almidones tratados físicamente, por ejemplo pregelatinizados.

15 Se puede añadir también a los núcleos de granulados un agente desagregante que acelera la desintegración del comprimido en el tracto digestivo. Puede tratarse en particular de talco de sílice, de carbonato, de polifosfato, por ejemplo de Na₂O, CaO, P₂O₅ o de Al₂O₃.

Los núcleos pueden comprender además otro principio activo.

20 Por "otro principio activo" se entiende cualquier sustancia que posee una actividad fisiológica establecida en el animal. Entran en particular en la categoría de principio activo según la invención los complementos alimenticios. Los complementos alimenticios para animales son unos productos destinados a ser ingeridos, como complemento de la alimentación habitual, con el fin de paliar la insuficiencia de las aportaciones diarias de algunos compuestos. Se conoce por ejemplo, de manera general, complementar las raciones alimenticias de los animales de criadero con unos principios activos, de manera que aumenten las prestaciones zootécnicas de los animales criados. Puede tratarse en particular de vitaminas, de sales minerales, de aminoácidos, de oligoelementos, de hormonas o de antibióticos.

30 Ventajosamente, dicho otro principio activo es un aminoácido. A título indicativo, se puede citar la metionina, el triptófano o el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutanoico (hidroxi-análogo de metionina) que tiene la ventaja de presentarse en forma líquida, lo cual facilita su utilización por las compañías productoras de alimentos. Se pueden citar también las sales y ésteres de estos compuestos.

35 Dicho otro principio activo está preferentemente presente a un contenido activo muy bajo, inferior o igual al 1% en peso del núcleo del granulado.

40 Según la presente invención, el núcleo del granulado comprende un contenido activo en principios activos, es decir el principio activo hidrófilo y eventualmente por lo menos otro principio activo, superior al 64% en peso del núcleo del granulado.

De manera preferida, el agente ligante fusible es el ácido esteárico y su contenido en los núcleos de granulados es como máximo igual al 12% en peso de la composición de los núcleos de granulados de la presente invención.

El procedimiento de extrusión según la presente invención comprende, más particularmente, las etapas siguientes:

- 45
- mezclado de los ingredientes;
 - co-trituración;
 - extrusión;
 - esferonización; y
 - 50 - revestimiento.

Los ingredientes son en primer lugar mezclados y después co-triturados.

55 Es posible además, según la presente invención, añadir agua a la mezcla después de la co-trituración y antes de la extrusión. A título indicativo, se añade menos del 10% de agua en peso de la mezcla antes de la extrusión. De manera preferida, se añaden entre el 3 y el 5% de agua en peso de la mezcla antes de la extrusión. Así, los núcleos de granulados obtenidos al final del procedimiento son además susceptibles de contener una cierta cantidad de agua.

La granulometría de los ingredientes, tras la etapa de co-trituración, permite la extrusión por vía fundida de los ingredientes que comprenden un alto contenido de principio activo hidrófilo, y por lo tanto un mejor caudal de extrusión o de "extrusionabilidad".

5 La masa a extruir se introduce con fuerza a través de una extrusora, preferentemente de un solo tornillo o de doble tornillo, provista de una o varias hileras de extrusión que presentan unos orificios del diámetro del gránulo deseado.

La calidad de los extruidos se evalúa mediante un ensayo de friabilidad.

10 Después de la extrusión, las barras sufren una etapa de esferonización cuyo objetivo es hacer esféricas las barras, sin irregularidades o asperezas en la superficie (lo más lisa posible).

Además, es importante precisar que la calidad de la etapa de revestimiento siguiente, y por lo tanto la protección del principio activo, reside principalmente en la etapa de esferonización.

15 En una etapa subsiguiente, los núcleos de granulados esferonizados son revestidos de manera que se obtengan unos granulados protegidos. La etapa de revestimiento se desarrolla de acuerdo con la enseñanza descrita en las patentes EP 462 015 y EP 447 298, mediante una composición a base de polímero sensible al pH. Esta composición presenta numerosas ventajas, y en particular no se degrada en la panza pero es liberable en el cuajar y/o el intestino.

El procedimiento de revestimiento comprende una primera etapa de polimerización de monómeros en emulsión acuosa, una segunda etapa de preparación de la emulsión de revestimiento y una tercera etapa de depósito de dicha emulsión acuosa sobre los núcleos del principio activo.

25 A título indicativo, los polímeros sensibles al pH, cuya preparación se realiza mediante polimerización en emulsión acuosa, se seleccionan de entre:

- 30 - los polivinilacetales de ésteres acetilacéticos sustituidos por unos grupos nitrogenados dialquilados, tales como el grupo dietilamino,
- los copolímeros de estireno o de acetonitrilo con los isómeros o los derivados de la vinilpiridina, y
- 35 - las sales de quitosano.

Se utiliza preferentemente el copolímero a base de estireno y de vinil-2-piridina.

El polímero se prepara poniendo en contacto el o los monómeros en presencia de un agente tensioactivo y de un iniciador de polimerización.

40 Los agentes tensioactivos se seleccionan preferentemente de entre las sales alcalinas de ácidos grasos, por ejemplo la sal de sodio del ácido oleico y la sal de sodio del ácido esteárico.

45 El iniciador de polimerización se selecciona de entre los iniciadores solubles utilizados clásicamente en los procedimientos de emulsión, por ejemplo el persulfato de sodio. El pH durante la polimerización está fijado preferentemente entre 10 y 14.

50 Una vez realizada la emulsión acuosa, se prepara la emulsión de revestimiento. Se utiliza entonces, preferentemente, como composición de revestimiento una emulsión acuosa que contiene el polímero sensible al pH obtenido en la etapa anterior, y una sustancia hidrófoba.

La sustancia hidrófoba se selecciona en particular de entre los ácidos grasos que contienen de 12 a 22 átomos de carbono, sus ésteres y sus sales (mono, di y triésteres en particular). Puede tratarse en particular del ácido esteárico.

55 La emulsión acuosa puede contener también unos aditivos tales como unos agentes antiestáticos, unos fungicidas, unos agentes plastificantes, unos colorantes, unos agentes de apetencia, por ejemplo unos aditivos olfativos, y unos agentes emulsionantes complementarios.

60 La emulsión se deposita después sobre los núcleos a recubrir. Por ejemplo, esta emulsión se pulveriza sobre los granulados del principio activo.

65 Además, es importante precisar que, en el ámbito de la presente invención, los contenidos se expresan en % en peso del núcleo del granulado o, según los casos, en % en peso del granulado en sí. Debido a la presencia del revestimiento, este porcentaje difiere del porcentaje en peso del núcleo del granulado y el experto en la materia debe entonces calcular este nuevo porcentaje.

- 5 En el caso de un principio activo hidrófilo presente en un contenido activo superior o igual al 60% en peso del núcleo del granulado, y en la hipótesis de un revestimiento que representa el 15% en peso del granulado, el principio activo hidrófilo está presente, de manera equivalente en el granulado en sí mismo, en un contenido activo superior o igual al 51% en peso del granulado.
- 10 El procedimiento cubierto por la presente invención conduce, de manera ventajosa, a unos núcleos de granulosos que presentan un contenido activo en principio activo hidrófilo superior o igual al 64% en peso del núcleo del granulado, o bajo la misma hipótesis que anteriormente (es decir un revestimiento que representa el 15% en peso del granulado), en un contenido activo superior al 54,4% en peso del granulado.
- 15 Asimismo, los núcleos preparados según la presente invención pueden comprender otro principio activo. Éste está preferentemente presente en un contenido activo muy bajo, inferior o igual al 1% en peso del núcleo del granulado.
- 20 En la hipótesis de un revestimiento que representa el 15% en peso del granulado, este otro principio activo está presente, de manera equivalente, en un contenido activo inferior o igual al 0,85% en peso del granulado en sí mismo.
- 25 Los granulosos de principio activo hidrófilo obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención presentan numerosas ventajas. Entre éstas, y como aparece en la lectura de los ejemplos siguientes, figuran en particular unas tasas de protección y unas tasas de liberación valorizables industrialmente, y esto a pesar de no ser posible obtener unos granulosos con fuerte contenido en principio activo mediante un procedimiento de extrusión que no comprende ninguna etapa previa de co-trituración de los ingredientes.
- 30 Las condiciones de los ensayos practicados para determinar las tasas de protección y de liberación de los principios activos en los granulosos de la presente invención son las siguientes:
- Tasa de liberación (ensayo *in vitro*)
- 35 Está representada por la fracción centesimal del principio activo disuelto a partir de la forma protegida, después de una estancia de 2 horas bajo agitación en un medio acuoso mantenido a pH 2 (sulfato de potasio y ácido sulfúrico 2N para ajustar permanentemente el pH a 2) y 40°C, en condiciones estandarizadas.
- A título indicativo, la tasa de liberación de granulosos que contiene metionina se mide en estas condiciones por yodometría, mientras que la de la lisina se mide por argentometría. De manera general, se utiliza HPLC o cualquier otro método cromatográfico (intercambio de iones en particular).
- Tasa de protección (ensayo *in vitro*)
- 40 Representa la fracción centesimal del aminoácido no liberado a partir de la forma protegida, después de una estancia de 24h bajo agitación en una solución tampón a pH 6,0 (ácido fosfórico/fosfato dipotásico) y 40°C, en condiciones estandarizadas.
- 45 A título indicativo, la tasa de protección de granulosos que contienen metionina se mide en estas condiciones por yodometría, mientras que la de la lisina se mide por argentometría. De manera general, se utiliza el HPLC o cualquier otro método cromatográfico (intercambiador de iones en particular). Se deduce de ello la tasa de protección por diferencia (diferencia entre cantidad de principio activo introducido y cantidad de principio activo liberado).
- 50 Se evalúa también la calidad de los extruidos obtenidos. Se realiza un ensayo de friabilidad, efectuado en un aparato Sotax Friabilitor USP F1 con 10 g de extruidos durante 5 minutos a 50 rpm. La friabilidad viene dada por la fórmula siguiente: $(\text{peso inicial} - \text{peso de barras recuperadas al final del ensayo}) / \text{peso inicial}$.
- 55 Es muy importante la apariencia de los granulosos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, más particularmente su tamaño y su forma.
- La selección del tamaño de los granulosos depende directamente de la aplicación zootécnica. Se impone generalmente por razones fisiológicas, por ejemplo para evitar el proceso de remasticación en los rumiantes.
- 60 Los núcleos de granulosos esferonizados deben ser redondos, esféricos y sin asperezas (lo más lisos posible), de manera que la etapa de revestimiento se desarrolle en las mejores condiciones, y que el principio activo sea correcta y uniformemente protegido.
- 65 Los ejemplos siguientes y las tablas permitirán poner en evidencia algunas ventajas y características de la presente invención. Los inventores se han dado cuenta de que la extrusión de una mezcla que presenta un contenido activo en principio activo hidrófilo, y en particular la lisina, superior o igual al 60% en peso, sin tener que recurrir a una

etapa previa de co-trituración de los ingredientes antes de la extrusión de la mezcla, resultaba muy difícil y tenía el riesgo de dañar el material.

5 Por lo tanto, esta etapa es esencial para la extrusionabilidad de una mezcla que comprende un alto contenido de principio activo hidrófilo.

Todos los ejemplos siguientes comprenden por lo tanto una etapa de co-trituración de los ingredientes antes de la extrusión.

10 **Ejemplo comparativo: Granulados de metionina**

Se introducen 895 g de metionina, 100 g de ácido esteárico y 5 g de etilcelulosa en la cuba cilindro-cónica de un mezclador Böhle (modelo LM 40) y se mezclan.

15 Después de mezclar los 3 constituyentes, la granulometría de la mezcla es la siguiente:

Tamaño de las partículas del producto triturado	Porcentaje en la mezcla
Superior a 400 µm	18,1%
Superior a 200 µm	23,7 %
Entre 100 y 200 µm	20,7%
Entre 50 y 100 µm	15,8%
Inferior a 50 µm	21,7%

20 La mezcla se extrusiona después en Bivis Haake Rheomex TW 100, configurada con 2 tornillos contra-rotativos (diámetros 19,7 mm y longitud 331 mm) y una hilera de extrusión de 9 orificios (2 mm de diámetro).

La extrusionabilidad es efectiva sobre esta mezcla de granulometría relativamente basta. La extrusión de una mezcla que presenta un contenido en metionina superior al 60% en peso, sin tener que recurrir a una etapa previa de co-trituración de los ingredientes antes de la extrusión de la mezcla, es posible, al contrario que en las mezclas de la presente invención, es decir en mezclas que comprenden un contenido activo importante en principio activo hidrófilo.

El caudal de extrusión es de aproximadamente 2 kg/h.

30 Se mide la friabilidad de los extruidos: es de aproximadamente el 1,1%.

Su densidad aparente está comprendida entre 0,647 y ,648 g/cm³.

Los extruidos así obtenidos son por lo tanto de calidad correcta.

35 Además, una co-trituración de los 3 constituyentes de esta fórmula (metionina, ácido esteárico y etilcelulosa) para ajustarse a la distribución granulométrica de las mezclas a base de lisina cubierta por la presente invención no aportaría ninguna ventaja suplementaria. Por el contrario, los inventores se han dado cuenta de que en este caso unas distribuciones granulométricas de este tipo aumentan la friabilidad de los extruidos.

40 **Ejemplo 1: Granulados de lisina**

El material utilizado es el siguiente:

- 45 - un mezclador Böhle de cuba cilindro-cónica giratoria, modelo LM 40;
- una trituradora de laboratorio Retsch de rejilla;
- una extrusora Bivis Haake Rheomex TW 100, configurada con 2 tornillos contra-rotativos (diámetro 19,7 mm y longitud 331 mm) y una hilera de extrusión de 9 orificios (2 mm de diámetro);
- 50 - un esferonizador "Wyss-Probst engineering" (cuba de 300 x 100 mm) con circulación de aceite con termostato en la doble cubierta; y
- un mini lecho fluido UniGlatt (cuba de 2 l equipada de una hilera "Würster").

55 El ensayo de friabilidad se efectúa sobre un Sotax friabilator USP F1 con 10 g de extruidos durante 5 minutos a 50 rpm.

Las condiciones de realización son las siguientes:

ES 2 523 170 T3

Se introducen 800 g de clorhidrato de lisina, 180 g de ácido esteárico y 20 g de etilcelulosa en la cuba del mezclador Böhle, y se mezclan durante 15 minutos a 50 rpm.

5 Esta mezcla se co-tritura después sobre una rejilla de 1 mm a velocidad 1. La co-trituración se realiza a una temperatura que no supera 50°C.

La granulometría de la mezcla a la salida de la trituradora de laboratorio es tal que se obtiene un polvo con el 50% de partículas que tienen un tamaño < 50 µm y menos del 10% de partículas que presentan un tamaño > 200 µm.

10 A la salida de la trituradora, la mezcla obtenida se rehomogeneiza con el mezclador Böhle durante 15 minutos todavía a 50 rpm.

15 Esta mezcla se introduce a través de una tolva en la extrusora Bivis, en la que las temperaturas de las 3 partes se ajustaron previamente a:

- 72°C en el compartimento de alimentación;
- 78°C en el compartimento intermedio; y
- 80°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

20 El caudal de extrusión es de aproximadamente 1 kg/h.

Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm. Después, se caracterizan por términos de friabilidad.

25 Se mide la friabilidad de los extruidos: está comprendida entre el 1,5 y el 2%.

Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 8 minutos y a 90°C, y después tamizados entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 87%.

30 Los extruidos tamizados son después revestidos mediante la emulsión preparada por agitación con politrón a una temperatura comprendida entre 75 y 90°C.

La emulsión de extracto seco al 25% tiene la composición siguiente:

- 35
- Ácido esteárico: 20%
 - Copolímero de vinil-2-piridina y de estireno al 20% de ES: 24,96%
 - Agua: 55%
 - Sosa sólida: 0,04%

40 El caudal de pulverización es de 10 g/min y el rendimiento del 98%.

Después de un depósito del revestimiento, los extruidos se caracterizan en términos de tasa de protección y de tasa de liberación de la lisina.

45 Para una tasa de revestimiento del 14,6%, el contenido en lisina base es del 54,2%, la tasa de protección medida *in vitro* varía entre 61 y 89%, y la tasa de liberación es del 95%.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
14,6	54,2	61 a 89	95

Ejemplo 2: granulados de lisina

50 Se reproduce el ejemplo 1 con el mismo equipo, pero sustituyendo una parte del ácido esteárico por almidón de maíz nativo estándar.

55 Se mezclan así 800 g de clorhidrato de lisina, 120 g de ácido esteárico, 60 g de almidón de maíz estándar y 20 g de etilcelulosa.

La mezcla se co-tritura de manera idéntica a la del ejemplo 1.

60 La granulometría de la mezcla a la salida de la trituradora de laboratorio es tal que se obtiene un polvo con el 50% de partículas de < 50 µm y menos del 10% de partículas de > 200 µm.

El ensayo con ácido esteárico (media de 13 mediciones) da el 11,80% para el 12% teórico.

Se extrusiona la mezcla después en las siguientes condiciones:

- 72°C en el compartimento de alimentación;
- 75°C en el compartimento intermedio; y
- 78°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

El caudal de extrusión es de aproximadamente 2 kg/h.

Se puede señalar además que el caudal de extrusión es mejor que el del ejemplo 1, en el que no se utiliza el almidón. Se puede por lo tanto considerar duplicar la productividad utilizando almidón. Esto es una característica ventajosa de la presente invención.

Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm y después se caracterizan por términos de friabilidad.

Se mide la friabilidad de los extruidos: está comprendida entre el 0,5 y el 0,8%.

Es interesante señalar que la friabilidad de los extruidos que comprenden lisina y almidón es mejor que la de los extruidos que comprenden únicamente lisina (ejemplo 1).

Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 6 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 88%.

Sobre este lote de extruidos, se efectuaron dos tasas de revestimiento, respectivamente del 15 y del 16%. El caudal de pulverización es de 10 g/min y los rendimientos del 98 y del 97%.

Los resultados de calidad de producto se detallan en la tabla siguiente.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
14,6	56	96	100
16,4	55,2	99	100

Ejemplo 3: granulados de lisina

Se reproduce el ejemplo 2 con el mismo equipo pero sustituyendo el almidón de maíz por el almidón de trigo.

Así, se mezclan 800 g de clorhidrato de lisina, 120 g de ácido esteárico, 60 g de almidón de trigo y 20 g de etilcelulosa.

La mezcla se co-tritura en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 y se extrusiona en las condiciones siguientes:

- 72°C en el compartimento de alimentación;
- 75°C en el compartimento intermedio; y
- 78°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

El caudal de extrusión es de aproximadamente 1,4 kg/h.

El caudal de extrusión es asimismo mejor que el del ejemplo 1, en el que no se utiliza el almidón.

Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm y después se caracterizan por términos de friabilidad.

La friabilidad de los extruidos está comprendida entre el 0,6 y el 1%.

Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 7 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 85%.

En lo referente al revestimiento, el caudal de pulverización es de 10 g/min y el rendimiento es del 98%.

Para una tasa de revestimiento del 14,6%, el contenido en lisina base es del 56,2%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 88%, y la tasa de liberación es del 100%.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
14,6	56,2	88	100

Ejemplo 4: granulados de lisina

Se reproduce el ejemplo 2 con el mismo equipo, pero sustituyendo el almidón de maíz por fécula de patata.

5 Así, se mezclan 800 g de clorhidrato de lisina, 120 g de ácido esteárico, 60 g de fécula de patata y 20 g de etilcelulosa.

La mezcla se co-tritura en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 y se extrusiona en las condiciones siguientes:

- 10
- 73°C en el compartimento de alimentación;
 - 75°C en el compartimento intermedio; y
 - 79°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

El caudal de extrusión es de aproximadamente 1,5 kg/h.

15 El caudal de extrusión es asimismo mejor que el del ejemplo 1, en el que no se utiliza el almidón.

Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm y después se caracterizan por términos de friabilidad.

20 La friabilidad de los extruidos está comprendida entre el 0,5 y el 0,7%.

Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 6 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 89%.

25 En lo referente al revestimiento, el caudal de pulverización es de 10 g/min y el rendimiento es del 99%.

Para una tasa de revestimiento del 14,6%, el contenido en lisina base es del 56,2%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 96%, y la tasa de liberación es del 100%.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
14,6	56,2	96	100

30 **Ejemplo 5: granulados de lisina**

Se reproduce el ejemplo 2 con el mismo equipo, pero sustituyendo el almidón de maíz por celulosa Arbocel.

35 Así, se mezclan 800 g de clorhidrato de lisina, 120 g de ácido esteárico, 60 g de celulosa Arbocel y 20 g de etilcelulosa.

La mezcla se co-tritura en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 y se extrusiona en las condiciones siguientes:

- 40
- 73°C en el compartimento de alimentación;
 - 75°C en el compartimento intermedio; y
 - 75°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

El caudal de extrusión es de aproximadamente 0,5 kg/h.

45 Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm y después se caracterizan por términos de friabilidad.

La friabilidad de los extruidos está comprendida entre el 1,5 y el 2%.

50 Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 6 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 88%.

En lo referente al revestimiento, el caudal de pulverización es de 10 g/min y el rendimiento es del 98%.

55 Para una tasa de revestimiento del 16,4%, el contenido en lisina base es del 53,4%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 89%, y la tasa de liberación es del 100%.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
16,4	53,4	89	100

Ejemplo 6: granulados de lisina y de metionina

Se reproduce el ejemplo 2 con el mismo equipo, pero incorporando el 0,35% de metionina en detrimento del ácido esteárico.

5 Así, se mezclan 800 g de clorhidrato de lisina, 3,5 g de metionina, 116,5 g de ácido esteárico, 60 g de almidón de maíz y 20 g de etilcelulosa.

10 La mezcla se co-tritura en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 y se extrusiona en las condiciones siguientes:

- 72°C en el compartimento de alimentación;
- 75°C en el compartimento intermedio; y
- 78°C en el compartimento anterior a la hilera de extrusión.

15 El caudal de extrusión es de aproximadamente 1,6 kg/h.

Los extruidos obtenidos se cortan a una longitud de 2 mm y después se caracterizan por términos de friabilidad.

La friabilidad de los extruidos está comprendida entre el 0,4 y el 0,6%.

20 Su densidad aparente está comprendida entre 0,62 y 0,64 g/cm³.

La densidad verdadera calculada de los granulados es de 1,24 g/cm³.

25 Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 8 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 92%.

En lo referente al revestimiento, el caudal de pulverización es de 11 g/min y el rendimiento es del 96%.

30 Para una tasa de revestimiento del 15%, el contenido en lisina base es del 55%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 96%, y la tasa de liberación es del 100%.

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
15	55	96	100

Ejemplo 7: granulados de lisina y de metionina

35 Se utiliza el material siguiente:

- una mezcladora industrial de cinta de 3000 litros;
- 40 - una trituradora de discos industrial Contraplex;
- una extrusora de doble tornillo industrial Clextral, modelo Evolum 53, con 2 tornillos co-rotativos (L/D = 24), 6 fundas reguladas a 60, 80, 80, 80, 70, 70°C de la alimentación hacia la hilera de extrusión, una hilera de extrusión recta de dos veces 6 orificios (longitud 12 mm, diámetro 2 mm, L/D = 6) y una cuchilla de 4 hojas;
- 45 - un esferonizador "Wyss-Probst engineering" (cuba de 300 x 100 mm) con circulación de aceite termostatado en la doble cubierta; y
- un mini lecho fluido UniGlatt (cuba de 2 l equipada con una hilera "Würster").

50 El ensayo de friabilidad se efectúa en un Sotax friabilator USP F1 efectuado con 10 g de extruidos durante 5 minutos a 50 rpm.

Las condiciones de realizaciones son las siguientes:

55 Se co-trituran 1025 kg de mezcla con el 80% de clorhidrato de lisina, el 0,35% de metionina, el 11,65% de ácido esteárico, el 6% de almidón de maíz y el 2% de etilcelulosa.

60 La granulometría de la mezcla a la salida del triturador es tal que se obtiene un polvo con el 60% de partículas que tienen un diámetro inferior a 50 µm y el 5% de partículas que tienen un diámetro superior a 200 µm.

El ácido esteárico ensayado en la mezcla es del 12,07% (para el 11,65% teórico).

ES 2 523 170 T3

Esta mezcla sirve para alimentar una extrusora industrial que funciona a 60 kg/hora (velocidad de tornillo 200 rpm) y a una velocidad de corte de 1800 rpm.

El rendimiento de extrusión, definido como el % de extruidos de longitud superior a 1,4 mm, es del 99%.

5

La friabilidad medida de estos extruidos está comprendida entre el 0,5 y el 0,7%.

Su densidad aparente es de 0,62 g/cm³. La densidad verdadera calculada de los granulados es de 1,24 g/cm³.

10 Los extruidos son después esferonizados a 500 rpm, durante 10 minutos y a 90°C, y después se tamizan entre 1,4 y 2,5 mm. El rendimiento de esta operación es del 88%.

Para unas condiciones de revestimiento idénticas al ejemplo 1, y para una tasa de revestimiento del 15%, el contenido en lisina base es del 53,8%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 87%, y la tasa de liberación es del 100%.

15

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
15	53,8	87	100

Ejemplo 8: granulados de lisina y de metionina

20 Se utiliza el mismo material que el del ejemplo 7, pero los extruidos son esferonizados y revestidos sobre un material industrial mediante:

- un esferonizador Caleva 700; y
- un lecho fluidizado en cuba de 300 litros equipado de 5 hileras en configuración "top-spray".

25

Las condiciones de realizaciones son las siguientes:

Se procede de manera idéntica a la del ejemplo 7.

30 A la salida de la extrusión, los extruidos son esferonizados por "batch" de 25 kg. El aparato industrial de 700 mm de diámetro se ajusta a 350 rpm para una temperatura de extruidos de 90°C. La duración de esferonización es de 12 minutos. El rendimiento de extrusión, definido como el % de granulados comprendidos entre 1,4 y 2,5 mm, es del 83%.

35 Los granulados esferonizados son después revestidos en las siguientes condiciones:

Cantidad de granulados esferonizados cargados:	150 kg
Cantidad de revestimiento pulverizado:	116,4 kg de ES a 25% Es decir 29,1 kg de ES
Caudal real de pulverización:	45 kg/h
Cantidad de granulados obtenidos:	178,8 kg
Cantidad teórica esperada:	179,1 kg
Tasa de revestimiento real:	16,2% Es decir 3,2% de copo V2P/Estireno
Balance materia:	99,8%

Para una tasa de revestimiento del 16%, el contenido en lisina base es del 51,2%, la tasa de protección medida *in vitro* es del 94%, y la tasa de liberación es del 98%.

40

Tasa de revestimiento en %	Contenido en lisina base en %	Tasa de protección <i>in vitro</i> en %	Tasa de liberación en %
16	51,2	94	98

Tabla 1 - Tabla recapitulativa de las composiciones de los núcleos de granulados

Componente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Lisina	g	800	800	800	800	800		
	% HCl	80	80	80	80	80	80	80
	% Base	64	64	64	64	64	64	64
Metionina	g	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	3,5		
	%					0,35	0,35	0,35
Ácido esteárico	g	180	120	120	120	116,5		
	%	18	12	12	12	11,65	11,65	11,65
Almidón (o equivalente)	tipo	Abs.	maíz	Trigo	Fécula de patata	maíz	maíz	maíz
	G		60	60	60	60		
	%		6	6	6	6	6	6
	Tipo					celulosa Arbocel		
Otro	g				60			
	%				6			
Etilcelulosa	g	20	20	20	20	20		
	%	2	2	2	2	2	2	2
Peso total	g	1000	1000	1000	1000	1000		
	o kg						1025	1025

Abs. = ausente

Tabla 2 - tabla recapitulativa de las características de los núcleos de granulados y granulados

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Almidón								
Contenido de lisina en los núcleos	% HCl	80	80	80	80	80	80	80
	% Base	64	64	64	64	64	64	64
Caudal de extrusión	kg/h	1	2	1,4	1,5	0,5	60	60
Friabilidad de los extruidos	%	1,5 - 2	0,5 - 0,8	0,6 - 1	0,5 - 0,7	1,5-2	0,5 - 0,7	0,5 - 0,7
Tasa de revestimiento	% en peso del granulado	14,6	14,6	14,6	14,6	16,4	15	16
Contenido de lisina en los granulados	% Base	54,2	56	56,2	56,2	53,4	53,8	51,2
Tasa de protección <i>in vitro</i>	%	61 - 89	96	88	96	89	87	94
Tasa de liberación	%	95	100	100	100	100	100	98

Abs. = Ausente

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de núcleos de granulados destinados a la alimentación animal, comprendiendo dichos núcleos:
- un principio activo hidrófilo presente en un contenido activo superior o igual al 60% en peso,
 - por lo menos un agente ligante fusible,
 - por lo menos un agente plastificante,
- 10 comprendiendo dicho procedimiento (a) una primera etapa de mezclado de los ingredientes, (b) una segunda etapa de extrusión de la mezcla a través de una extrusora, en particular de un solo tornillo o de doble tornillo, provista de una o varias hileras, de manera que se obtengan unas barras, y (c) una tercera etapa de esferonización de las barras, estando dicho procedimiento caracterizado por que se efectúa una co-trituración en seco previa de los
- 15 ingredientes antes de la extrusión de la mezcla, siendo dicha co-trituración realizada a una temperatura como máximo igual a 50°C.
2. Procedimiento de preparación de granulados destinados a la alimentación animal, estando dichos granulados constituidos por un núcleo de granulado que comprende:
- 20 - un principio activo hidrófilo presente en un contenido activo superior o igual al 60% en peso,
 - por lo menos un agente ligante fusible,
 - por lo menos un agente plastificante,
- 25 comprendiendo dicho procedimiento (a) una primera etapa de mezclado de los ingredientes, (b) una segunda etapa de extrusión de la mezcla a través de una extrusora, en particular de un solo tornillo o de doble tornillo, provista de una o varias hileras, de manera que se obtengan unas barras, (c) una tercera etapa de esferonización de las barras, de manera que se obtengan unos núcleos de granulados y (d) una cuarta etapa de revestimiento de dichos núcleos de granulados, estando dicho procedimiento caracterizado por que se efectúa una co-trituración en seco previa de los ingredientes antes de la extrusión de la mezcla, siendo dicha co-trituración realizada a una temperatura como
- 30 máximo igual a 50°C.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se efectúa una co-trituración previa de los ingredientes de manera que por lo menos el 50% de las partículas trituradas presenten un
- 35 tamaño inferior a 100 µm.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se efectúa una co-trituración previa de los ingredientes, de manera que como máximo el 50% de las partículas trituradas presenten un tamaño comprendido entre 100 y 200 µm.
- 40 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos núcleos comprenden un ingrediente activo hidrófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en la lisina, la arginina, la tirosina, sus sales y ésteres.
- 45 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos núcleos comprenden además un almidón.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos núcleos comprenden el ácido esteárico como agente ligante fusible.
- 50 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos núcleos comprenden el agente plastificante seleccionado de entre el grupo que consiste en la celulosa y sus derivados.