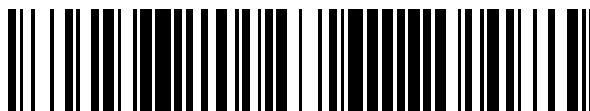


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 687**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2004** **E 04721495 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 1605917**

54 Título: **Proceso para la producción de microglóbulos de gelatina reticulados**

30 Prioridad:

27.03.2003 EP 03007009

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

10.08.2015

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:

**DIGUET, SYLVAIN;
HUBER, TORSTEN y
ULM, JOHANN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 542 687 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

Proceso para la producción de microglóbulos de gelatina reticulados.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la producción de glóbulos con una concentración alta de un ingrediente activo seleccionado de una vitamina liposoluble, un carotenoide y un ácido graso poliinsaturado, a los glóbulos resultantes y a composiciones que los contienen.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 10 Más particularmente, la invención proporciona un proceso para la producción de glóbulos reticulados que contienen uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo de un material activo de vitamina liposoluble, un carotenoide y un ácido graso poliinsaturado, comprendiendo el proceso tratar una forma particulada seca a la temperatura comprendida en el intervalo que va desde 90 °C a 140 °C durante un periodo de tiempo de 30 segundos a 30 minutos o de 1 minuto a 10 minutos o de 3 minutos a 7 minutos.

DESCRIPCION DETALLADA

- 15 Ejemplos de un material activo de vitamina liposoluble incluyen aceites que contienen vitaminas, provitaminas y vitaminas puras o sustancialmente puras, tanto naturales como sintéticas, o derivados químicos de las mismas y mezclas de los mismos. De interés particular es una vitamina seleccionada del grupo de las vitaminas A, D, E y K, y derivados de las mismas. Por ejemplo, el término "vitamina E" incluye tocoferoles fabricados por síntesis o una mezcla de tocoferoles naturales. Ejemplos de derivados de vitaminas incluyen acetato vitamina A, palmitato vitamina A y acetato de vitamina E. Un ejemplo de un material activo como vitamina D es vitamina D₃. Como un ejemplo
20 particular, el proceso de la presente invención puede dar como resultado un glóbulo que contiene un material activo como vitamina A y un material activo como vitamina D, v.g. vitamina A y vitamina D₃.

- En una realización, el proceso de la invención puede implicar vitamina A como material activo de vitamina liposoluble en una concentración total comprendida en el intervalo de 500.000 UI vitamina A/g glóbulo a un 1.500.000 UI
25 vitamina A/g glóbulo, en el intervalo de 750.000 UI vitamina A/g glóbulo a 1.500.000 UI vitamina A/g glóbulo, o en el intervalo de 750.000 UI vitamina A/g glóbulo a 1.300.000 UI vitamina A/g glóbulo; v.g. la vitamina A puede estar presente en el glóbulo en una concentración total de 500.000 ± 35.000 UI ingrediente activo/g glóbulo, de 750.000 ± 35.000 UI ingrediente activo/g glóbulo, de 1.000.000 ± 35.000 UI ingrediente activo/g glóbulo, o de 1.100.000 ± 35.000 UI ingrediente activo/g glóbulo. La vitamina D como material activo de vitamina liposoluble puede estar
30 presente en el intervalo de 100.000 UI vitamina D/g glóbulo hasta 500.000 UI vitamina D/g glóbulo, o en el intervalo de 100.000 UI vitamina D/g glóbulo a 200.000 UI vitamina D/g glóbulo, y la vitamina E como material activo de vitamina liposoluble puede estar presente en el intervalo de 50% a 75% de vitamina E.

Ejemplos de un carotenoide incluyen β-caroteno, licopeno, zeaxantina, astaxantina, luteína, capxantina y criptoxantina.

- 35 En una realización, el proceso de la invención puede implicar un carotenoide en una concentración total comprendida en el intervalo que va desde 5% a 20%, en el intervalo que va desde 5% a 15%, o en el intervalo que va desde 7% a 15%.

Ejemplos de un ácido graso poliinsaturado, como triglicérido y/o etil-éster, incluyen ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido γ-linolénico y/o etil-éster.

- 40 En una realización, el proceso de la invención puede implicar un ácido graso poliinsaturado como triglicérido en una concentración total comprendida en el intervalo de 20% a 50%, el intervalo de 25% a 40%, o el intervalo de 28% a 38%.

- 45 Las formas particuladas secas utilizadas en el proceso de la presente invención se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido por el técnico experto, v.g. por formación de una emulsión acuosa que contiene el ingrediente activo, un emulsionante, un agente texturizante y un azúcar reductor, seguido por conversión de la emulsión en una forma particulada seca que contiene los constituyentes no acuosos de dicha emulsión.

- 50 Ejemplos de un emulsionante son gelatina y palmitato de ascorbilo. La gelatina es un emulsionante que funciona al mismo tiempo como agente texturizante. Cualquier gelatina que tenga un "Bloom" (fluorescencia) en el intervalo desde prácticamente cero a aproximadamente 300 puede emplearse en la práctica de la presente invención. Se pueden emplear a la vez gelatina Tipo A y Tipo B. La gelatina preferida utilizada es Bloom 140, pero podrían emplearse también gelatina Bloom 30 o Bloom 75. En presencia de gelatina puede no ser necesario agente de texturización adicional alguno.

La concentración del emulsionante depende de la clase de emulsionante utilizado, v.g. la gelatina puede estar presente en una concentración comprendida en el intervalo que va desde 25% a 35%, o menos.

Ejemplos de un agente de texturización aparte de gelatina incluyen carragenano, almidón modificado, celulosa modificada, goma de xantano, goma arábica, pectinas, guar, gomas de algarroba, maltodextrinas y alginatos.

- 5 La concentración del agente texturizante depende de la clase de agente texturizante utilizada y puede estar comprendida, v.g., en el intervalo de 0% a 15%.

Ejemplos de un azúcar reductor son fructosa, glucosa, lactosa, maltosa, xilosa, arabinosa, ribosa y sacarosa. Puede utilizarse un solo tipo de azúcar o una mezcla de dos o más azúcares. El azúcar reductor puede añadirse como tal o en forma de un jarabe, v.g. jarabe de fructosa o glucosa.

- 10 La concentración del azúcar reductor depende de la clase de azúcar reductor utilizada y puede estar comprendida, v.g., en el intervalo de 2% a 10%, o en una ratio de gelatina: azúcar en el intervalo de 3:1 a 7:1, v.g. 5:1.

Pueden incorporarse pequeñas cantidades de otros ingredientes que incluyen antioxidantes como 6-etoxi-1,2-dihidroxi-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina), 3,5-diterc-4-butil-hidroxitolueno (BHT) y 3-terc.butil-hidroxianisol (BHA), humectantes tales como glicerol, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, extendedores y metilquinolina.

- 15 Como ejemplo típico, pueden disolverse gelatina y un azúcar adecuado en agua, mezclada previamente con glicerina. La disolución puede durar a 65-70°C, v.g., aproximadamente 30 minutos. A continuación, v.g., puede añadirse y emulsionarse la vitamina A con el antioxidante. La pre-emulsificación puede realizarse en un molino coloidal, v.g., basado en un principio rotor/estátor. La pre-emulsificación puede mantenerse entre 15 y 30 minutos a una velocidad de rotación del rotor comprendida entre 500 y 1500 rpm y puede pasarse luego a través de un homogeneizador de alta presión, dando como resultado una conversión de la emulsión en gotitas finas.

- 20 En un ejemplo, la conversión de las gotitas de emulsión en particuladas "listas", puede conseguirse por introducción de una pulverización de gotitas de emulsión en una nube o suspensión agitada en aire de las partículas de polvo finamente dispersado, v.g. forzando la emulsión a través de un cabezal giratorio de pulverización en una suspensión en aire del material pulverizado, contenido en y agitado por un tambor cilíndrico de revolución, girando el tambor y el cabezal de pulverización en direcciones opuestas, de tal modo que la nube o suspensión del polvo en aire se mantiene en agitación turbulenta en un sentido de rotación opuesto a la pulverización de la emulsión de entrada.

- 25 Ejemplos del polvo finamente dispersado utilizado en el proceso para recoger/recubrir las gotitas de la emulsión incluyen polisacáridos tales como almidón y almidón modificado, y silicato de calcio sólo o una mezcla de silicato de calcio con uno de los componentes de mezcla siguientes: celulosa microcristalina, silicato de magnesio, óxido de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido silícico hidrófilo y caolín. Se prefieren recubrimientos que están constituidos por silicato de calcio sólo. El silicato de calcio puede estar presente total o parcialmente en la forma de hidrato.

- 30 Las partículas de silicato de calcio son especialmente adecuadas cuando tienen un tamaño menor que 0,2 µm, especialmente menor que 0,1 µm, y una superficie específica de al menos aproximadamente 80 m²/g a aproximadamente 180 m²/g, con preferencia desde aproximadamente 95 m²/g a 120 m²/g, y están aglomeradas en agregados que tienen un tamaño medio de aproximadamente 5-30 µm, preferiblemente 5-20 µm. La ratio SiO₂/CaO está comprendida entre 1,65 y 2,65.

- 35 En los recubrimientos que están constituidos por silicato de calcio solo, la cantidad de silicato de calcio puede estar comprendida en el intervalo que va desde 2% en peso a 12% peso, con preferencia en el intervalo que va desde 4% a 9% en peso.

En los recubrimientos que están constituidos por una mezcla de silicato de calcio con uno o más de los componentes de mezcla arriba mencionados, la cantidad de la mezcla de silicato de calcio puede estar comprendida en el intervalo que va desde 5% en peso a 25% en peso.

- 40 Opcionalmente, las formas particuladas secas resultantes pueden separarse del polvo finamente dispersado remanente. Esto puede realizarse por operaciones que son convencionales per se, que incluyen, v.g. alimentar simplemente la mezcla de polvo y formas particuladas secas a un tamiz agitado de un tamaño seleccionado para retener las formas particuladas secas mientras que deja pasar el polvo de recogida.

- 45 Para procesamiento ulterior, se prefiere que dichas formas particuladas secas que contienen el material activo tengan un contenido de humedad menor que 10% y comprendido con preferencia entre aproximadamente 4 y 6%. Si el contenido de humedad es mayor, las formas particuladas secas pueden secarse hasta el contenido de humedad deseado, v.g. por exposición de las mismas al aire a la temperatura ambiente o por calentamiento moderado en un horno de secado a 37 °C hasta 45 °C.

El tratamiento térmico puede realizarse, v.g., en un proceso por lotes o en un proceso continuo en el que el tiempo de residencia del glóbulo y la temperatura están controlados.

En el caso de un proceso en lecho fluido, el glóbulo se añade sea al comienzo en el caso del proceso por lotes o constantemente en el caso de un lecho fluido continuo en una corriente de aire o nitrógeno caliente que tiene una temperatura entre 100 y 200 °C, preferiblemente entre 130 y 160°. La temperatura del glóbulo aumenta en unos pocos segundos a un minuto por encima de 100 °C, permitiendo una reacción rápida y eficiente. El glóbulo está listo al cabo de 5 a 10 minutos. El glóbulo se enfría al final del tratamiento.

En el caso de un tratamiento flash continuo, el glóbulo se alimenta continuamente en una corriente de gas caliente que tiene una temperatura entre 100 y 200 °C, con preferencia entre 130 y 160 °C. El glóbulo puede moverse por agitación mecánica, v.g., por encima de 300 rpm. La pared de la vasija utilizada para realizar este tratamiento térmico puede calentarse también a una temperatura comprendida en el intervalo de 110 a 180 °C. La reticulación del glóbulo deseada puede realizarse en un tiempo comprendido en el intervalo de 30 segundos a 10 minutos o de 1 minuto a 10 minutos, con una temperatura máxima del glóbulo comprendida en el intervalo de 90 °C a 140 °C, preferiblemente de 105 °C a 125 °C.

Las formas de glóbulo resultantes del proceso de inventiva tienen una región de núcleo y una región de superficie, en donde la pérdida de ingredientes activos en la región de superficie es reducida, y son también objeto de la presente invención.

Por tanto, la presente invención proporciona además una forma de glóbulo que tienen una región de núcleo y una región de superficie, en donde la región de núcleo contiene, en una concentración alta, uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo de un material activo de vitamina liposoluble, un carotenoide y un ácido graso poliinsaturado, y la región de superficie contiene menos de 10% del contenido total de ingrediente activo, preferiblemente menos de 5% del contenido total de ingrediente activo.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de glóbulo que contiene uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo vitamina A en una concentración total en el intervalo de 800.000 UI vitamina A/g glóbulo a 1.500.000 UI vitamina A/g glóbulo, o en el intervalo de 950.000 UI vitamina A/g glóbulo a 1.250.000 UI vitamina A/g glóbulo, en una concentración total comprendida en el intervalo de 100.000 UI vitamina D/g glóbulo a 500.000 UI vitamina D/g glóbulo o en el intervalo de 100.000 UI vitamina D/g glóbulo a 200.000 UI vitamina D/g glóbulo, vitamina E en una concentración total comprendida en el intervalo de 50% a 75%, un carotenoide en una concentración total comprendida en el intervalo de 5% a 20%, y un ácido graso poliinsaturado en una concentración total comprendida en el intervalo de 5% a 50%, en donde la región superficial contiene menos de 10% del contenido de ingrediente activo total. En otra realización, la región superficial contiene menos de 5% del contenido de ingrediente activo total.

Los glóbulos se caracterizan por estabilidad y potencia elevadas. Los mismos exhiben estabilidad alta una vez peletizados, v.g. resisten la temperatura, humedad y presión de un proceso de peletización de la alimentación sin pérdida de su integridad física. Los mismos son insolubles en agua y mantienen sus propiedades en relación con la biodisponibilidad.

Ejemplos típicos de glóbulos de la presente invención pueden tener, v.g., los componentes siguientes: 30% a 45% vitamina A, 0% a 2% de vitamina D₃, 5% a 15% de 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (EMQ), 25% a 35% de gelatina, 5% a 10% de fructosa, 2% a 10% de glicerina, 5% a 10% de silicato de calcio, 0% a 25% de almidón de maíz, 0% a 1% de grasa comestible, y agua.

Ejemplo 1: Preparación de glóbulos que contienen 1.000.000 UI vitamina A/g glóbulo más 200.000 UI vitamina D₃/g glóbulo

Aproximadamente 90 partes de gelatina Bloom 140 y 18 partes de fructosa se disolvieron en 313,2 partes de agua (que contenía 23,2 partes de glicerina) por calentamiento a 65 °C. Se mezclaron luego 158 partes de vitamina A que contenía 24% de etoxiquina (pureza 2,1 millones UI vitamina A por g) y 3,5 partes de vitamina D₃ (pureza 20 millones UI vitamina D₃ por g) con la matriz resultante, seguido por pre-emulsificación.

El glóbulo se pulverizó utilizando como polvo dispersado finamente silicato de calcio. El tamaño medio de partícula del glóbulo estaba comprendido en el intervalo de 200 µm a 300 µm.

El glóbulo se dividió en dos grupos: un grupo se trató utilizando un mezclador lento calentado clásico sin control suficiente de la historia térmica del glóbulo, tratándose el otro grupo por un lecho fluidizado, es decir un proceso de lotes con un aparato en el que pueden controlarse la temperatura y el tiempo de residencia del glóbulo. Los resultados se comparan en la tabla siguiente:

	mezclador lento calentado	lecho fluidizado
Contenido de vitamina A después de la reticulación(IU/g)	1.025.000	1.050.000
Pérdida de vitamina A (%)	3-4	0-1
Vitamina A en la superficie (%)	8-10	1-2
Grado de reticulación (%)	76%	82%

En el lecho fluidizado, la temperatura se controló entre 100 y 115 °C durante 5 minutos. En el mezclador lento calentado, el glóbulo se calentó durante aproximadamente 15 minutos a una temperatura que ascendía desde 90 °C a 124 °C.

Ejemplo 2: Preparación de glóbulos que contienen 1.000.000 UI vitamina A/g glóbulo

Aproximadamente 100 partes de gelatina Bloom 140 y 20 partes de fructosa se disolvieron en 308,2 partes de agua (que contenía 13,2 partes de glicerina) por calentamiento a 65 °C. Se mezclaron luego 170 partes vitamina A que contenía 24% de etoxiquina (pureza 2,1 millones UI vitamina A por g) con la matriz resultante, seguido por pre-emulsificación.

El glóbulo se pulverizó utilizando como polvo dispersado finamente silicato de calcio. El tamaño medio de partícula del glóbulo estaba comprendido en el intervalo de 180 µm a 270 µm.

El glóbulo se dividió en tres grupos: el primer grupo se trató utilizando un mezclador lento calentado clásico como en el Ejemplo 1, el segundo grupo se trató por un lecho fluidizado como en el Ejemplo 1, y el tercer grupo se trató por un tratamiento flash continuo en fase diluida en el que el tratamiento flash está asegurado por una combinación de transporte neumático y transporte mecánico. Los resultados se comparan en la tabla siguiente:

	mezclador lento calentado	lecho fluidizado	tratamiento flash
Contenido de vitamina A después de la reticulación (IU/g)	1.119.000	1.146.000	1.143.000
Pérdida de vitamina A (%)	3-4	0-1	0-1
Vitamina A en la superficie (%)	8-10	2-2,5	3-5
Grado de reticulación (%)	50-80	50-80	50-80

En el lecho fluidizado, la temperatura se controló entre 110 y 120 °C durante 5 minutos. En el tratamiento flash, el glóbulo se trató durante 1 a 4 minutos a una temperatura que aumentaba desde 115 °C a 125 °C. En el mezclador lento calentado, el glóbulo se calentó durante aproximadamente 20 minutos a temperatura que aumentaba desde 70 °C a 124 °C.

Ejemplo 3: Estabilidad de los glóbulos que contienen una concentración alta vitamina A

El comportamiento de estabilidad típico en términos de tiempo de retención después de un tiempo de almacenamiento de 4 semanas a 40 °C y 75% de humedad relativa para los glóbulos reticulados del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 son aproximadamente 90-95%, que es comparable a las formas de vitamina A reticulada estándar que contienen 500'00 UI y vitamina A/g ingrediente activo.

Ejemplo 4: Preparación de glóbulos que contienen 1.000.000 UI vitamina A/g glóbulo

Aproximadamente 100 partes de gelatina Bloom 140 y 20 partes de fructosa se disolvieron en 308,2 partes de agua (que contenía 13,2 partes de glicerina) por calentamiento a 65 °C. Se mezclaron luego 170 partes vitamina A que contenía 24% de etoxiquina (pureza 2,1 millones UI vitamina A por g) con la matriz resultante, seguido por pre-emulsificación.

El glóbulo se pulverizó utilizando como polvo dispersado finamente silicato de calcio. El tamaño medio de partícula del glóbulo estaba comprendido en el intervalo de 200 µm a 300 µm.

Los glóbulos de 3 lotes se trataron por un tratamiento flash continuo en fase diluida en el que el tratamiento flash está asegurado por una combinación de transporte neumático y transporte mecánico. Los resultados se comparan en la tabla siguiente:

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido de vitamina A después de la reticulación(IU/g)	1'064'808	1'051'641	1'077'224
Pérdida de vitamina A (%)	< 1	<1	< 1
Vitamina A en la superficie (%)	3,7	4,0	3,5
Grado de reticulación (%)	60-85	60-85	60-85

- 5 En el tratamiento flash, el glóbulo se trató durante 1 a 5 minutos a una temperatura que aumentaba desde 105°C a 115 °C.

Ejemplo 5: Estabilidad de los glóbulos que contienen una concentración alta de vitamina A

- 10 Los comportamientos típicos de estabilidad en términos de tiempo de retención después de un tiempo de almacenamiento de 4 semanas a 40° C y 75% de humedad relativa para los glóbulos reticulados del Ejemplo 4 son aproximadamente 95-100%, que son comparables a las formas de vitamina A estándar reticulada que contienen 500'00 UI vitamina A/g ingrediente activo.

Ejemplo 6: Preparación de glóbulos que contienen 1.000.000 UI vitamina A/g glóbulo más 200.000 UI vitamina D₃/g glóbulo

- 15 Aproximadamente 90 partes de gelatina Bloom 140 y 18 partes de fructosa se disolvieron en 313,2 partes de agua (que contenía 23,2 partes de glicerina) por calentamiento a 65 °C. Se mezclaron luego 158 partes vitamina A que contenía 24% de etoxiquina (pureza 2,1 millones UI vitamina A por g) y se mezclaron luego 3,5 partes de vitamina D₃ (pureza 20 millones UI vitaminas D₃ por g) con la matriz resultante, seguido por pre-emulsificación.

El glóbulo se pulverizó utilizando como polvo dispersado finamente silicato de calcio. El tamaño medio de partícula del glóbulo estaba comprendido en el intervalo de 200 µm a 300 µm.

- 20 Los glóbulos de 3 lotes se trataron por un tratamiento flash continuo en fase diluida en la que el tratamiento flash está asegurado por una combinación de transporte neumático y transporte mecánico. Los resultados se comparan en la tabla siguiente:

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido de vitamina A después de la reticulación (IU/g)	1'105'039	1'074'633	1'077'470
Contenido de vitamina D ₃ después de reticulación (IU/g)	218'617	214'813	217'858
Pérdida de vitamina A (%)	< 1	<1	< 1
Vitamina A en la superficie (%)	4,7	4,7	4,6
Grado de reticulación (%)	60-85	60-85	60-85

- 25 En el tratamiento flash, el glóbulo se trató durante 1 a 5 minutos a una temperatura que aumentaba desde 105 °C a 115 °C.

Ejemplo 7: Estabilidad de los glóbulos que contienen una concentración alta de vitamina A y D₃

- 30 Los comportamientos de estabilidad típicos en términos de tiempo de retención después de un tiempo de almacenamiento de 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa para los glóbulos reticulados del Ejemplo 6 son aproximadamente 95-100% y aproximadamente 100% para vitamina A y D₃ respectivamente, que son comparables a las formas vitamina AD₃ reticulada estándar que contienen 500'00 UI vitamina A/g y 100.000 UI vitamina D₃/g ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de glóbulos reticulados que tienen una región de núcleo y una región de superficie, en donde la región de núcleo contiene, en una concentración alta, uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo de un material activo de vitamina liposoluble, un carotenoide y un ácido graso poliinsaturado, y la región de superficie contiene menos de 10% del contenido de ingrediente activo total, proceso que comprende los pasos de:
 - a. formar una emulsión acuosa que contienen los ingredientes activos, un emulsionante seleccionado del grupo constituido por gelatina y palmitato de ascorbilo, un agente de texturización y un azúcar reductor seleccionado del grupo constituido por fructosa, glucosa, lactosa, maltosa, xilosa, arabinosa, ribosa, sacarosa o una mezcla de dos o más azúcares,
 - b. convertir la emulsión en una forma particulada seca por recubrimiento de las gotitas de emulsión con un polvo finamente dispersado seleccionado del grupo constituido por polisacáridos tales como almidón y almidón modificado, silicato de calcio o de una mezcla de silicato de calcio con uno de los componentes de mezcla siguientes: celulosa microcristalina, silicato de magnesio, óxido de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido silícico hidrófilo y caolín, y secar opcionalmente el recubrimiento, y
 - c. tratar térmicamente dicha forma particulada seca a una temperatura comprendida en el intervalo de 90 °C a 140 °C durante un periodo de tiempo de 30 segundos a 30 minutos o de 1 minuto a 10 minutos, o de 3 minutos a 7.
2. El proceso conforme a la reivindicación 1, en donde la concentración del ingrediente activo se selecciona desde una concentración total en el intervalo de 500.000 UI vitamina A/g glóbulo a 1.500.000 UI vitamina A/g ingrediente activo, en el intervalo de 100.000 UI vitamina D/g glóbulo a 500.000 UI vitamina D/g glóbulo, en el intervalo de 50% a 75% vitamina E, en el intervalo de 5% a 20% de carotenoide, y en el intervalo de 20% a 50% de ácido graso poliinsaturado como triglicérido.
3. El proceso conforme a la reivindicación 1, en donde las formas particuladas secas tienen un contenido de humedad menor que 10%.
4. El proceso conforme a la reivindicación 1 en donde el tratamiento térmico se realiza por lotes o en un proceso continuo en el que el tiempo de residencia y la temperatura del glóbulo están controlados.
5. El proceso conforme a la reivindicación 1 en el que el glóbulo se añade en una corriente de aire caliente o nitrógeno que tiene una temperatura entre 100 y 200 °C.
6. El proceso conforme a la reivindicación 1 en donde el calentamiento tiene lugar a una temperatura máxima del glóbulo comprendida en el intervalo de 110 °C a 140 °C.