

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 163**

51 Int. Cl.:

**B29C 47/00** (2006.01)

**A23L 1/22** (2006.01)

**B01J 13/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.1997 E 03010031 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 1342548**

54 Título: **Imbibición y encapsulación de partículas de liberación controlada y producto encapsulado**

30 Prioridad:

**28.10.1996 US 29038 P**

**16.07.1997 US 52717 P**

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

**31.03.2016**

73 Titular/es:

**GENERAL MILLS, INC. (100.0%)  
NUMBER ONE GENERAL MILLS BOULEVARD  
MINNEAPOLIS, MINNESOTA 55426, US**

72 Inventor/es:

**VAN LENGERICH, BERNHARD H.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 565 163 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****Imbibición y encapsulación de partículas de liberación controlada y producto encapsulado**

## CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un proceso continuo para producir partículas sólidas discretas de liberación controlada que contienen un componente encapsulado y/o embebido tal como un componente farmacéutica, biológica o nutricionalmente activo sensible al calor o fácilmente oxidable.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Para encapsular un componente en una matriz, en general el material de matriz se calienta a una temperatura lo suficientemente alta para obtener una masa plastificada que facilita el revestimiento del componente. Al enfriarse, el material de matriz se endurece o solidifica y protege el encapsulante contra una reacción no deseable o prematura. Sin embargo, el calentamiento de la matriz para plastificarla o para formar una masa fundida puede influir perjudicialmente o descomponer tanto el encapsulante como el material de matriz. Adicionalmente, el proceso de mezcla o alta cizalladura utilizado para dispersar el encapsulante
- 15 uniformemente por todo el material de matriz plastificado también puede influir negativamente en el material de matriz o en el encapsulante. Además, el uso de altas temperaturas para plastificar o fundir el material de matriz puede ocasionar una evaporación y pérdida del encapsulante. La adición de líquidos al material de matriz para reducir su viscosidad y facilitar la mezcla puede requerir un secado o evaporación excesivos del líquido plastificante para obtener una composición conformable que pueda conformarse en piezas discretas
- 20 esencialmente uniformes. Además, la eliminación del líquido plastificante puede expandir negativamente el producto, reducir su viscosidad y hacer que el componente encapsulado sea más susceptible a ataques o más fácil de liberar.

- La producción de productos expandidos se describe en las publicaciones de patente europea nº EP 0465364 A1 (publicada el 8 de enero de 1992) y EP 0462012 A2 (publicada el 18 de diciembre de 1991), la patente US nº 3.962.416 de Katzen y la patente US nº 3.786.123 de Katzen. Las dos publicaciones de patente europea describen la producción de un alimento antiobesidad y un método para producirlo mediante extrusión de
- 25 almidones con ácidos grasos para obtener un producto expandido con densidades entre 0,1 y 0,3 g/cm<sup>3</sup>. La patente US nº 3.962.416 de Katzen da a conocer un producto expandido que contiene al menos un nutriente y un almidón gelatinizado.

- 30 La patente US nº 3.786.123 de Katzen se refiere a un método para producir nutrientes encapsulados utilizando temperaturas de extrusión entre 121°C (250°F) y 204°C (400°F) y presiones de extrusión entre 13,6 atm (200 psi) y 170 atm (2.500 psi). En este contexto se puede utilizar un agente de encapsulación rico en proteínas con un contenido en almidón de hasta un 40%. El almidón se gelatiniza y se extrude en un producto expandido.

- 35 Sin embargo, cuando se fabrica un producto de liberación controlada o retardada, una expansión o soplado excesivo puede conducir a unas propiedades de liberación demasiado rápidas o puede exponer a un encapsulante a reacciones destructivas no deseadas. Por ejemplo, en caso de una composición alimenticia para suministrar componentes farmacéutica o nutricionalmente activos encapsulados o en caso de un producto agrícola no comestible para suministrar biocidas o herbicidas, es deseable que los productos tengan
- 40 una forma esencialmente esférica y una alta densidad. En estos productos, la relación entre el área superficial y el volumen es considerablemente baja y, en consecuencia, reducen al mínimo o previenen reacciones destructivas relacionadas con la superficie que se producen con la exposición al aire, al oxígeno y a la luz. Las formas esféricas y las altas densidades también reducen al mínimo la superficie que estaría disponible para exponer material embebido no encapsulado. Además, en caso de productos alimenticios para
- 45 suministrar componentes farmacéutica o nutricionalmente activos, es deseable que éstos puedan ser consumidos o tragados sin masticar o prácticamente sin masticar. Al evitar la necesidad de masticación, se asegura además que los productos lleguen al tracto digestivo sin experimentar esencialmente una hidrólisis enzimática en la boca. Además, ayuda a controlar o reducir la disolución del producto en los jugos gástricos y a controlar la liberación de los componentes embebidos o encapsulados en el estómago y/o en el intestino.

- 50 La publicación de patente internacional WO 92/00130 (publicada el 9 de enero de 1992) describe un proceso continuo para obtener un producto encapsulado biológicamente activo en una matriz amilácea. Se mezcla un agente biológicamente activo y un almidón antes de la extrusión y después se extruden en forma de mezcla, calentándose el encapsulante o agente biológicamente activo junto con el almidón. Alternativamente, se puede añadir un material de núcleo a encapsular a una dispersión acuosa de almidón y mezclar con ésta
- 55 después de que el almidón y el agua hayan sido sometidos a una temperatura suficientemente elevada para

gelatinizar el almidón. Según indica dicho documento, el proceso de extrusión expone la mezcla a una acción mecánica de alta cizalladura a una temperatura superior a la temperatura de gelatinización del almidón. También se indica el uso de temperaturas del tambor de extrusión entre aproximadamente 58°C y 98°C. Si bien estas temperaturas de tambor pueden ser superiores a la temperatura de gelatinización del almidón, la extrusora utilizada tiene secciones de tambor que solo tienen una longitud de tres l/d. Las velocidades de husillo utilizadas, entre 400 rpm y 200 rpm, resultan en un tiempo de permanencia muy corto de la mezcla dentro de la extrusora y apenas permiten calentar la mezcla de almidón y agua. Como resultado, en general las temperaturas alcanzadas son demasiado bajas para lograr una gelatinización esencial de almidones naturales. Adicionalmente, las temperaturas de tambor utilizadas son particularmente bajas para producir una gelatinización esencial de almidón de alto contenido en amilosa, que generalmente se gelatiniza a temperaturas considerablemente superiores a 100°C, por ejemplo a 125°C. El uso de temperaturas de tambor de extrusión que no son suficientemente altas para gelatinizar esencial o completamente el almidón no permite formar una matriz suficientemente continua, plastificada y homogénea para lograr una imbibición o encapsulación efectiva.

La publicación de patente internacional nº WO 91/03940 se considera el estado anterior de la técnica más próximo. Este documento da a conocer una matriz de liberación biodegradable o digestible, adecuada para una liberación controlada de un agente activo en un entorno, o para una tasa controlada de biodegradación o digestión de dicho agente. La matriz incluye un material amiláceo o derivado del mismo, menos de un 25% p/p de polímero sintético y un agente activo a liberar. También se describe un método para producir la matriz, donde se prepara una masa fundida caliente calentando y sometiendo a presión una composición que incluye un material amiláceo o un derivado del mismo y suficiente agua para obtener una masa fundida caliente con el fin de conformarla a continuación en forma de matriz.

El documento US 3.922.354 describe una composición particulada saborizante fluida donde los agentes saborizantes están dentro de una matriz celular sólida de cereales gelatinizados. La publicación de patente internacional nº WO 96/09773 da a conocer matrices vítreas basadas en carbohidratos preparadas empleando plastificantes acuosos con extrusión de masa fundida. La publicación de patente internacional nº WO 96/09773 detalla un proceso para incorporar un componente volátil dentro de una matriz, que consiste en formar una masa fundida y solidificar la masa fundida bajo una presión suficiente para evitar en esencia una volatilización de dicho componente volátil.

La publicación de patente alemana nº DE 4021678A1 describe un proceso para producir pastillas que comprenden un ingrediente activo de control de liberación. Unas píldoras de extrusión provistas, antes de la compresión, de un revestimiento aplicado en forma de una suspensión acuosa o acuosa-orgánica que contiene alcohol polivinílico soluble en agua con un contenido en éster del 19,4 al 6,7%, un disgregante, celulosa y opcionalmente otros coloides, adyuvantes, colorantes y/o saborizantes, se secan y después se comprimen en forma de las pastillas.

Además, generalmente el uso de temperaturas de extrusión relativamente bajas, un proceso de mezcla de alta velocidad y una composición de almidón de alta viscosidad requiere una gran aportación de energía mecánica. La alta cizalladura está relacionada directamente con una alta energía mecánica específica, lo que a su vez aumenta la desestructuración molecular y la dextrinización del almidón. La descomposición de las moléculas de almidón, y en particular de la amilopectina, aumenta la solubilidad de la composición de almidón extruida en sistemas acuosos, tal como se describe en P. Colonna y col., "Extrusion Cooking of Starch & Starchy Products," Extrusion Cooking, C. Mercier y col., pp. 247-319, AACC, St. Paul, Minn. (1989) y F. Meuser y col., "A Systems Analytical Approach To Extrusion," Food Extrusion Science & Technology, ed. J. Kokini, Dekker Publ., pp. 619-630 (1992). El aumento de la solubilidad del almidón extrudido en sistemas acuosos reduce la estabilidad del producto frente a la humedad y posteriormente disminuye o acorta la protección y la liberación controlada de las sustancias embebidas o encapsuladas. Además, someter al encapsulante a las mismas condiciones de alta cizalladura y alta temperatura a las que se somete el almidón puede influir negativamente en el encapsulante, destruyéndolo al menos parcialmente o descomponiéndolo en sustancias sólidas o volátiles desconocidas.

El almidón pregelatinizado se utiliza en numerosas aplicaciones en la industria alimentaria, como agente hinchante, y para acelerar y aumentar la absorción de agua en alimentos tales como sopas, salsas, pudines instantáneos, alimentos para lactantes y agentes espesantes. Sin embargo, se ha comprobado que el uso de almidón pregelatinizado o el uso de almidón como único material de matriz durante la cocción de extrusión resultan generalmente en una matriz que libera el encapsulante con demasiada rapidez. Se ha comprobado que la penetración de agua en una matriz de almidón puro provoca una liberación temprana del encapsulante en el entorno. En general, el tiempo para liberar el 100% del encapsulante es demasiado corto para proporcionar una liberación temporal o controlada deseable que sea eficaz para suministrar el encapsulante en un lugar o un tiempo deseados.

El documento WO 91/03940 describe un procesamiento de materiales de encapsulación basados en almidón donde los materiales se calientan para formar una masa fundida y el almidón se gelatiniza.

El documento WO 94/23593 describe materiales de encapsulación basados en matrices vítreas basadas en carbohidratos preparados empleando plastificantes acuosos con extrusión en fusión.

- 5 El documento US 3.922.354 describe una composición particulada saborizante fluida donde los agentes saborizantes están dentro de una matriz celular sólida de cereales gelatinizados, preparada mediante mezcla con alta cizalladura.

El documento WO 96/09773 describe un proceso para incorporar componentes volátiles en una matriz que consiste en formar una masa fundida y solidificar la masa fundida.

- 10 El documento DE40231674A1 describe la preparación de pastillas disgregables revestidas con una suspensión acuosa o acuosa-orgánica de PVA y un disgregante.

- La publicación de patente internacional nº WO 95/26752 (publicada el 12 de octubre de 1995) se refiere a la producción de un producto alimenticio para el suministro entérico de un ácido graso, una sustancia que contiene ácidos grasos, un aminoácido o una sustancia que contiene aminoácidos, mediante la formación de complejos, al menos parciales, del ácido graso o aminoácido en la hélice de amilosa del almidón para enmascarar el ácido. El producto puede contener uno o más saborizantes y colorantes, sustancias liposolubles, antioxidantes o sustancias farmacológicamente eficaces. Los componentes primero se pueden mezclar en seco y a continuación introducir en una extrusora, donde se mezclan esencialmente y después se calientan por encima de la temperatura de gelatinización del almidón para obtener una masa elasticada que se extrude y conforma en píldoras. Sin embargo, los componentes sensibles al calor se destruirían durante el paso de calentamiento.
- 15
- 20

- La publicación de patente internacional nº WO 85/04074, de Flashinski y col. (publicada el 26 de septiembre de 1985), describe un cebo para insectos que contiene un material de control de insectos en una matriz de almidón gelatinizado. El cebo se produce coextruyendo almidón con el material de control de insectos bajo unas condiciones de temperatura y presión suficientes para cocer y gelatinizar el almidón. Alternativamente, un almidón pregelatinizado se puede mezclar con el material de control de insectos y agua para formar un gel. Según se da a conocer, para la formación del cebo para insectos mediante mezcla y extrusión de los componentes es esencial utilizar aditivos, incluyendo insecticidas y sustancias insectífugas que resistan las temperaturas de extrusión del almidón sin degradación ni evaporación. Dependiendo del contenido de almidón y otros aditivos, las temperaturas de extrusión de la mezcla de cebo para insectos oscilan entre aproximadamente 70°C (160°F) y aproximadamente 154°C (310°F), a presiones entre aproximadamente 20 y 54 atm (300 y 800 psi).
- 25
- 30

- La patente US nº 5.183.690, de Carr y col., describe un proceso continuo para impartir unas propiedades de liberación predeterminadas a un agente biológicamente activo encapsulado en una matriz de material amiláceo. El material amiláceo, un agente activo y agua se mezclan continuamente en una corriente de ingredientes, presentando el material amiláceo una concentración de sólidos de al menos un 40%. Las condiciones de mezcla, extrusión y recuperación se seleccionan previamente para obtener las propiedades de liberación predeterminadas. La temperatura se eleva hasta al menos aproximadamente 65°C para provocar la gelatinización del almidón y asegurar una dispersión esencialmente molecular del almidón en el agua. Alternativamente, el material de núcleo a encapsular se añade y mezcla con la dispersión acuosa de almidón una vez que el almidón y el agua han sido sometidos a una temperatura suficientemente elevada para gelatinizar el almidón. En esta realización, la corriente de almidón acuoso que contiene almidón gelatinizado se puede enfriar a una temperatura tan baja como aproximadamente 25°C antes de que el material de núcleo a encapsular sea añadido y sometido a una acción mecánica de alta cizalladura. Según se describe, bajo estas condiciones de mezcla a baja temperatura se conserva la actividad de materiales biológicamente sensibles, como bacterias y virus, y se reduce al mínimo la pérdida de materiales orgánicos volátiles. La tasa de hinchamiento de los productos en agua y la tasa de liberación de los agentes activos se controlan variando la cantidad de agua presente en la mezcla de almidón-agente-agua durante el procesamiento. Cuando la cantidad de agua disminuye, tanto la tasa de hinchamiento como la tasa de liberación aumentan. La tasa de hinchamiento de los productos en agua y la tasa de liberación de agente activo también se controlan mediante el paso del producto de extrusión que contiene almidón-agente-agua a través de boquillas de salida de diversas dimensiones. Cuando se reduce el tamaño de la boquilla de salida, tanto la tasa como la magnitud del hinchamiento aumentan y la tasa de liberación de agente también aumenta.
- 35
- 40
- 45
- 50

- 55 La presente invención proporciona una composición particulada de liberación controlada que contiene un componente hidrófobo para controlar la liberación de un componente activo encapsulado y/o embebido de

una matriz plastificada. Para retrasar o controlar la liberación del encapsulante de la matriz también se pueden utilizar agentes de alta capacidad de retención de agua. Además, en el proceso de la presente invención, la cantidad de plastificante es alta para facilitar la plastificación del material de matriz con baja cizalladura y después se reduce antes de añadir el encapsulante para facilitar la formación posterior y reducir el secado posterior a la extrusión. La composición de liberación controlada o liberación retardada se puede producir esencialmente sin expansión del material de matriz, para así evitar la obtención de un producto de baja densidad que libera prematuramente o con demasiada rapidez el encapsulante o el componente embebido. Los productos se pueden obtener utilizando mezcla de baja cizalladura para evitar la descomposición del material de matriz y el encapsulante o componente activo. Sin embargo, aunque se utiliza una mezcla de baja cizalladura, se logra una plastificación esencial del material de matriz y una distribución al menos esencialmente uniforme del componente activo. Los productos alimenticios producidos de acuerdo con la presente invención para suministrar componentes farmacéutica o nutricionalmente activos se pueden consumir o tragar sin masticar, de modo que pueden llegar al tracto digestivo sin experimentar una hidrólisis enzimática esencial en la boca. Además, en algunas realizaciones de la invención, la forma esencialmente esférica y la alta densidad de los productos reduce o evita una destrucción esencial relacionada con la superficie de los componentes activos cuando las partículas son expuestas a aire, oxígeno, luz o agua. La sincronización de la liberación del componente embebido o encapsulado de modo que ésta se retrase hasta que el producto alcanza el estómago y/o el intestino se puede controlar mediante el uso de diversas cantidades y tipos de componentes hidrófobos o de componentes con gran capacidad de retención de agua en la matriz plastificada. Los procesos de la presente invención pueden utilizarse para la producción en continuo de una composición alimenticia para el suministro de componentes farmacéutica o nutricionalmente activos, o para la producción de un producto agrícola para la liberación controlada de biocidas, herbicidas, fertilizantes, estimuladores del crecimiento, pesticidas o productos para otros usos, por ejemplo detergentes que liberan agentes químicos y/o biológicos.

## 25 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona aquí un método para encapsular o embeber de forma continua un componente en una matriz, que comprende:

- a. mezclar al menos un material de matriz plastificable que incluye un biopolímero con al menos un plastificante y al menos un componente para controlar la tasa de liberación de un encapsulante, realizándose dicha mezcla bajo condiciones de baja cizalladura para plastificar el material plastificable sin destruir esencialmente el material o los materiales plastificables y sin cocción o gelatinización del material o los materiales plastificables con el fin de obtener una masa plastificada esencialmente homogénea, comprendiendo dicho material de matriz plastificable al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en trigo duro, sémola, harina de trigo duro y almidón pregelatinizado, comprendiendo dicho material de matriz plastificado una harina de trigo duro o almidón pregelatinizado, oscilando la temperatura de procesamiento máxima entre 40°C y 100°C, y comprendiendo dicha masa plastificada al menos un 40% en peso del material o los materiales de matriz, con respecto al peso del producto final;
- b. mezclar al menos un encapsulante con dicha masa plastificada para obtener una mezcla conformable, realizándose dicha mezcla en condiciones de baja cizalladura y baja temperatura para evitar en esencia una destrucción térmica de dicho o dichos encapsulantes, consistiendo dicho encapsulante en al menos un componente farmacéutico, componente nutracéutico, componente nutricional, componente aromatizante, o componente biológicamente activo y estando presente el mismo en una cantidad del 1% en peso al 85% en peso, con respecto al peso del o de los materiales de matriz;
- c. extrudir dicha mezcla conformable a través de una boquilla para obtener un producto de extrusión; y
- d. cortar el producto de extrusión en piezas.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un producto encapsulado obtenido mediante este método, que comprende partículas sólidas discretas, incluyendo cada partícula:

- 50 un encapsulante disperso por toda una masa plastificada y al menos un componente para controlar la tasa de liberación del encapsulante, consistiendo dicho encapsulante en al menos un componente farmacéutico, componente nutracéutico, componente nutricional, componente aromatizante, o componente biológicamente activo, comprendiendo dicha masa plastificada al menos un material de matriz plastificable seleccionado de entre el grupo consistente en trigo duro, sémola, harina de trigo duro y almidón pregelatinizado, que no está cocido ni gelatinizado y comprende al menos un 40% en peso de dicho o dichos materiales de matriz, con respecto al peso del producto final, y al menos un plastificante, formando el encapsulante y el material de matriz plastificado una mezcla al menos esencialmente homogénea, y oscilando la cantidad de dicho encapsulante entre un 1% en peso y un 85% en peso, con respecto al peso del material de matriz.

La presente invención proporciona un proceso en continuo para producir partículas sólidas discretas de liberación controlada que contienen un componente encapsulado y/o embebido. Las partículas comprenden un material de matriz en el cual está encapsulado o embebido el componente activo. El material de matriz se plastifica al calentarlo para formar una masa fundida. El componente activo se mezcla con la masa fundida sin afectar de forma esencialmente perjudicial o descomponer el encapsulante o el material de matriz. El componente activo se mezcla con el material de matriz plastificado a bajas temperaturas y en condiciones de mezcla de baja cizalladura para evitar así una destrucción esencial o una volatilización de componentes activos.

Adicionalmente se pueden emplear altos contenidos de agua para reducir esencialmente la viscosidad y facilitar la gelatinización esencial del almidón sin destruir sustancialmente las moléculas de almidón. La eliminación posterior de al menos parte del agua antes de añadir el encapsulante evita un secado o evaporación excesivos del líquido plastificante, que puede influir negativamente en el contenido del encapsulante. La reducción de la humedad dentro de la extrusora también permite obtener una composición conformable que puede ser conformada en piezas discretas esencialmente uniformes. La extrusión de la mezcla de matriz y el componente activo se puede realizar esencialmente sin una expansión del producto, obteniéndose un producto de alta densidad, que es menos susceptible a los ataques de los medios acuosos o con contenido en oxígeno, de modo que se proporciona un tiempo de liberación prolongado. El proceso de la presente invención puede emplearse para encapsular componentes sensibles al calor o componentes fácilmente oxidables, por ejemplo componentes farmacéutica, biológica o nutricionalmente activos, sin destruir esencialmente su actividad. Los productos de la presente invención pueden ser comestibles para consumo directo o para incorporación en productos alimenticios. En otras realizaciones de la invención, se pueden embeber o encapsular productos tales como productos químicos o agrícolas, por ejemplo pesticidas, herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas, u otros productos, como detergentes o saborizantes, aromatizantes y similares, ventajosamente para controlar o retrasar su liberación desde la matriz que los rodea.

En realizaciones de la presente invención se puede utilizar al menos un ingrediente o componente adicional para controlar las propiedades de liberación del producto final. El componente adicional puede dirigir, controlar o influir en el flujo, difusión o distribución de agua o de composiciones acuosas en y dentro de las partículas del producto final. El ingrediente o componente adicional para controlar la tasa de liberación del encapsulante puede ser un agente hidrófobo, tal como polietileno, poliuretano, polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, una grasa, aceite, cera, ácido graso o emulsionante que aumenta el carácter hidrófobo de la matriz. El mayor carácter hidrófobo ayuda a prevenir o retrasa la penetración de agua o jugos gástricos en la matriz. Otros ingredientes que pueden emplearse para controlar la tasa de liberación son aquellos que tienen una alta capacidad de retención de agua y retrasan o evitan una disolución rápida de la matriz, con lo que retrasan la liberación del encapsulante en la matriz. Ejemplos de componentes con alta capacidad de retención de agua que pueden utilizarse son proteínas, como gluten de trigo, gelatina y caseína, gomas hidrocoloides y similares.

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

De acuerdo con el método de la presente invención, al menos un material formador de matriz plastificable, como almidón o polivinilpirrolidona, se puede mezclar con una cantidad suficiente de un plastificante, como agua, para reducir la temperatura de fusión o de transición vítrea del material plastificable, junto con el ingrediente adicional de control de la tasa de liberación. La mezcla se calienta a una temperatura superior a la temperatura de fusión o de transición vítrea del material plastificable o material de matriz, por ejemplo a una temperatura superior a la temperatura de gelatinización de un ingrediente de la matriz de almidón, mientras los ingredientes se transportan y mezclan dentro de una extrusora. El ingrediente adicional utilizado para controlar la tasa de liberación del encapsulante se puede añadir antes o después de calentar el material de matriz, por ejemplo almidón.

Después de plastificar el material de matriz con un alto contenido en humedad para minimizar la descomposición molecular, al menos parte de la humedad se puede eliminar de la masa plastificada o pasta cocida. La temperatura de la masa plastificada se puede reducir eliminando la humedad y/o enfriando adicionalmente en tambor, mediante la adición de gas inerte, o mediante combinaciones de estos métodos de enfriamiento. La masa plastificada o gelatinizada que tiene un contenido de humedad reducido y baja temperatura, se conduce después hacia una sección posterior del tambor de extrusora mientras se mantiene una temperatura suficientemente baja para mezclar el encapsulante sin destruirlo térmicamente. El encapsulante se mezcla con la matriz plastificada en condiciones de baja temperatura y baja cizalladura para distribuir, revestir, embeber o encapsular el ingrediente activo en el material de matriz plastificado. El proceso

de mezcla continúa hacia la boquilla de extrusora mientras se ajusta la temperatura del producto para facilitar la suficiente conformación.

5 La mezcla se extrude a través de la boquilla de extrusión y se corta o conforma de otro modo en piezas o píldoras sin ninguna o esencialmente ninguna expansión del producto de extrusión. Después, el producto de extrusión o las piezas se pueden secar y después tratar superficialmente con una sustancia filmógena para encapsular adicionalmente las píldoras o piezas extrudidas. La sustancia filmógena también puede contener componentes adicionales que retrasan o evitan el acceso de luz, oxígeno y/o agua a la matriz. En algunas realizaciones de la invención, el o los ingredientes farmacéutica, nutricional, biológica o químicamente activos se pueden someter a un revestimiento previo con un material de revestimiento tal como goma laca, zeína, quitosano, quitina, un emulsionante o similar para controlar adicionalmente las propiedades de liberación del encapsulante del material de matriz.

15 Los productos de la presente invención pueden estar en forma de partículas discretas, píldoras o pastillas. Pueden tener forma esférica, curvilínea o lenticular, de disco plano, forma ovalada o similares. El diámetro de las partículas puede oscilar entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 7 mm y la relación l/d puede oscilar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10. La densidad específica de las píldoras o partículas puede oscilar entre aproximadamente 800 g/litro y aproximadamente 1.500 g/litro.

20 La cantidad de plastificante, por ejemplo agua, mezclado con el material de matriz, por ejemplo almidón, para formar una masa plastificada, puede oscilar entre aproximadamente el 20% en peso y aproximadamente el 50% en peso, preferentemente entre aproximadamente el 35% en peso y aproximadamente el 45% en peso, de forma especialmente preferente aproximadamente el 40% en peso, con respecto al peso del material de matriz, por ejemplo almidón. La cantidad del ingrediente utilizado para controlar la tasa de liberación del componente activo puede llegar a ser de aproximadamente el 70% en peso, preferentemente entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 50% en peso, de forma especialmente preferente entre aproximadamente el 10% en peso y aproximadamente el 35% en peso, con respecto al peso del material de matriz, por ejemplo almidón. La cantidad de componente activo o encapsulante que puede estar encapsulado o embebido dentro de la matriz puede oscilar entre aproximadamente el 1% en peso y aproximadamente el 85% en peso, preferentemente entre aproximadamente el 3% en peso y aproximadamente el 50% en peso, de forma especialmente preferente entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 20% en peso, con respecto al peso del material de matriz, por ejemplo almidón.

### 30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- FIG. 1: muestra una representación esquemática del proceso de la presente invención.  
 FIG. 2: esquema sinóptico del proceso de extrusión que muestra la configuración de husillo y el perfil de temperaturas de tambor para la extrusora.  
 35 FIG. 3: muestra un proceso, una configuración de husillo de extrusora y un perfil de temperaturas de tambor. Un almidón o trigo duro pregelatinizado se introduce en la extrusora utilizando un perfil de temperaturas relativamente bajo.  
 FIG. 4: muestra un producto de acuerdo con la presente invención, con un revestimiento exterior primario y un encapsulante con un revestimiento secundario.  
 FIG. 5: muestra cuatro propiedades de liberación básicas de un encapsulante que se pueden controlar mediante el uso de revestimientos opcionales para el producto de extrusión y el encapsulante de acuerdo con la presente invención.  
 40 FIG. 6: muestra los datos de liberación de ácido ascórbico encapsulado desde diversas composiciones de matriz.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 Un componente activo se encapsula y/o embebe en un componente o material de matriz plastificable en un proceso continuo para producir partículas sólidas discretas. La liberación del componente activo de la matriz se retrasa o controla con el tiempo de modo que el componente activo es suministrado cuándo y dónde se requiere para desarrollar su función prevista. La liberación del componente activo de la matriz se puede controlar mediante un ingrediente o aditivo adicional que influye en el carácter hidrófobo de la matriz de la partícula, la capacidad de retención de agua de la matriz o partícula; la solubilidad o porosidad del material de matriz o la partícula, o la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del material de matriz o la partícula. También es posible utilizar un tratamiento previo del encapsulante, las condiciones de proceso y la forma final de las partículas discretas para controlar la liberación del componente activo del material de matriz. Ventajosamente, el proceso continuo de la presente invención distribuye, embebe o encapsula, de modo al menos esencialmente uniforme, el componente activo en el material de matriz. Los componentes activos se pueden dispersar en el material de matriz a nivel microscópico o molecular. Los componentes activos dispersos a nivel molecular pueden proporcionar una mayor biodisponibilidad al ser liberados en comparación

con sus formas cristalinas. Los componentes activos se pueden encapsular o embeber en forma sólida o líquida. Los encapsulantes y productos encapsulados de la presente invención pueden ser composiciones alimenticias, como componentes farmacéutica, biológica o nutricionalmente activos, o saborizantes o aromatizantes, o pueden ser composiciones no comestibles, como detergentes, herbicidas, fungicidas, 5 pesticidas, insecticidas o rodenticidas, y similares. La liberación del encapsulante del material de matriz también se puede controlar mediante el uso de una película o revestimiento sobre el encapsulante y/o sobre las partículas sólidas discretas encapsuladas en una matriz.

Otros componentes de matriz adicionales que pueden emplearse incluyen carbohidratos con un peso molecular inferior al de los almidones. Los componentes de matriz de menor peso molecular tienden a 10 disolverse más fácilmente que el almidón y aumentan la penetrabilidad o porosidad de la matriz. Como resultado, se aumenta el acceso del medio de disolución, como agua o ácido, al encapsulante, permitiendo así una liberación más rápida del encapsulante del material de matriz. Ejemplos de carbohidratos diferentes del almidón que pueden ser utilizados son azúcares, como monosacáridos y disacáridos, y productos hidrolizados de almidón, como dextrinas o jarabes con valores de equivalentes en dextrosa (valores ED) entre 15 aproximadamente 2 y aproximadamente 99, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 98, y mezclas de los mismos.

El material de matriz se utiliza en una cantidad de encapsulación efectiva. En algunas realizaciones de la presente invención, el contenido de material de matriz, por ejemplo de almidón, de las partículas puede ser 20 de al menos aproximadamente un 40% en peso, por ejemplo entre aproximadamente un 60% y aproximadamente un 95% en peso, con respecto al peso del producto final.

El plastificante o ablandador que puede emplearse para disminuir la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del material de matriz y facilitar la plastificación es preferentemente agua, pero también puede ser una composición acuosa, tal como una solución de azúcar, alcohol, sorbitol, 25 polietilenglicol, polipropilenglicol, silicona, hexanol, pentanol, sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexano o un aceite. La cantidad de plastificante, por ejemplo agua, debe ser suficiente para reducir esencialmente la temperatura de fusión o de transición vítrea del material plastificable, por ejemplo almidón, de modo que éste se pueda mezclar con los otros ingredientes a una temperatura suficientemente baja y bajo condiciones de cizalladura suficientemente bajas para evitar una destrucción mecánica o térmica esencial del material 30 plastificable o del material de matriz. La cantidad de plastificante, por ejemplo agua, puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente un 20% en peso y aproximadamente un 50% en peso, preferentemente entre aproximadamente un 35% en peso y aproximadamente un 45% en peso, de forma especialmente preferente aproximadamente un 40% en peso, con respecto al peso del material plastificable o material de matriz, por ejemplo almidón.

Los ingredientes adicionales que pueden ser utilizados para controlar las propiedades de liberación del producto final pueden ser un agente hidrófobo para ralentizar la tasa de liberación del encapsulante. Ejemplos 35 de componentes que se pueden añadir para influir en el carácter hidrófobo de la matriz incluyen grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, emulsionantes, como monoglicéridos o diglicéridos, polímeros sintéticos tales como poliolefinas, como polietileno o polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y derivados de los mismos, parafina, y almidones modificados de origen vegetal que poseen propiedades hidrófobas 40 obtenidas por modificación física o química, y mezclas de componentes hidrófobos. Como agentes hidrófobos se pueden emplear, por ejemplo, lípidos vegetales o lípidos sintéticos con puntos de fusión hasta 65°C. Los componentes hidrófobos aumentan el carácter hidrófobo de la matriz y ayudan a impedir o retrasar la penetración de agua o jugos gástricos en la matriz, repeliendo el agua o los ácidos acuosos, retrasando así la liberación del encapsulante en el medio circundante.

Componentes adicionales que pueden emplearse para retrasar o prevenir una liberación rápida del 45 encapsulante de la matriz son componentes o agentes que tienen una alta capacidad de retención de agua. Los agentes pueden tener una capacidad de retención de agua o absorción de agua mayor que la capacidad de retención de agua del material de matriz, por ejemplo almidón. El componente con alta capacidad de retención de agua puede retener el agua que penetra en las partículas, o evitar que el agua disuelva la 50 matriz, evitando o retrasando así la liberación del encapsulante de la matriz. Ejemplos de agentes con gran capacidad de absorción de agua que pueden utilizarse en la presente invención son proteínas de origen animal, como gelatina o caseína, y proteínas de fuentes tales como trigo, soja, maíz u otros cereales, e hidrocoloides tales como carragenanos, alginatos, goma xantana, goma arábica, harina de semillas de guar o goma guar, agar, tragacanto, goma karaya, goma garrofin, pectina, fibras solubles, fibras insolubles y 55 similares. Ejemplos de proteínas de cereales que pueden ser utilizadas son concentrados de proteínas de gluten, gluten de harina de trigo natural, zeína y soja. Las proteínas de origen vegetal también pueden ser utilizadas para aumentar la adición tolerable de lípidos dentro de la composición de matriz y así aumentar indirectamente el carácter hidrófobo de la matriz. Los componentes con alta capacidad de retención de agua pueden ser utilizados solos o en forma de mezclas de los mismos.

- 5 Los componentes adicionales o ingredientes utilizados para controlar la tasa de liberación del encapsulante pueden emplearse en cantidades de hasta un 70% en peso, preferentemente entre aproximadamente un 5% en peso y aproximadamente un 50% en peso, de forma especialmente preferente entre aproximadamente un 10% en peso y aproximadamente un 35% en peso, con respecto al peso del material de matriz, por ejemplo almidón.
- 10 Los componentes activos que se pueden encapsular o embeber en las matrices de acuerdo con la presente invención incluyen composiciones o compuestos farmacéuticos, composiciones o compuestos nutracéuticos, componentes nutricionales o componentes biológicamente activos, saborizantes, aromatizantes, detergentes o composiciones tensioactivas. Las composiciones o compuestos farmacéuticos pueden incluir, por ejemplo, antibióticos, analgésicos, vacunas, antiinflamatorios, antidepresivos, antivirales, antitumorales, inhibidores enzimáticos, formaciones que contiene zidovudina, polipéptidos macromoleculares, compuestos nitroso y nitro aromáticos y sus metabolitos útiles como agentes antivirales y antitumorales, inhibidores de la proteasa del VIH, virus y esteroides, mezclas de los mismos y similares.
- 15 Los componentes nutracéuticos pueden incluir componentes que promueven la salud, evitan enfermedades o aumentan el bienestar, como antioxidantes, productos fitoquímicos, hormonas, vitaminas tales como vitamina C y vitamina E, provitaminas, minerales, microorganismos como bacterias, hongos y levaduras, prebióticos, probióticos, oligoelementos, ácidos grasos esenciales y/o altamente insaturados, como ácidos grasos omega-3, y triglicéridos de cadena media, suplementos nutricionales, enzimas, pigmentos, oligopéptidos, dipéptidos y aminoácidos.
- 20 Los componentes biológicamente activos que se pueden encapsular incluyen composiciones útiles en agricultura, bien para prevenir infestaciones, como herbicidas, pesticidas, insecticidas, rodenticidas, fungicidas, mezclas de los mismos, y similares, o para promover el crecimiento, como hormonas, fertilizantes u otros agentes estimuladores del crecimiento.
- 25 Ejemplos de los componentes activos que se pueden encapsular o embeber de acuerdo con la presente invención son: acepromazina, acetaminofeno, acetohexamida, ácido acetohidroxiácido, acetilcolina, acetilcisteína, aciclovir, albendazol, alclometasona dipropionato, alopurinol, alprazolam, alprostadil, amcinonida, amantadina, amdinocilina, amikacina amilorida, ácido aminocaproico, aminofilina, aminosalicilato, ácido aminosalicílico, clorhidrato de amitriptilina, cloruro de amonio, amobarbital, clorhidrato de amodiaquina, amoxapina, amoxicilina, sulfato de anfetamina, anfotericina, ampicilina amprolio, acetazolamida, acetildigoxina, ácido acetilsalicílico, anileridina, antralina, antipirina, antivenina, apomorfina, apraclonidina, ácido ascórbico, aspirina, acromicina atropina, amoxicilina anipamil, maleato de azaperona, azatadina, azatioprina, azitromicina, aztreonam, bacampicilina, bacitracina, baclofeno, sales de bario, dipropionato de beclometasona, extracto de belladona, bendroflumetiazida, clorhidrato de benoxinato, cloruro de benzetonio, benzocaína, benzonatato benzotiazida, mesilato de benzotropina, betaína, betametasona, betaxolol, cloruro de betanecol, biotina, biperideno, bisacodilo, bismuto, antitoxina botulínica, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de bromodifenhidramina, bumetanida, bupivacaína, busulfano, butabarbital sódico, butalbital, combinaciones de butalbital, cafeína y aspirina y codeína, betacaroteno, calcifediol, carbonato de calcio, citrato de calcio, sales de calcio, candicidina, captopril, carbacol, carbamazepina, indanilcarbenicilina sódica, carbidopa, maleato de carbinoxamina, trometamina de carboprost, carboximetilcelulosa, carisoprodol, casantranol, cáscara, aceite de ricino, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol naftato, cefazolina, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefprozilo, ceftazidima, cefuroxima axetilo, cefalexina, cefradina, clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, fosfato de cloroquina, acetato de clormadinona, clortiazida, maleato de clorfeniramina, cloroxileno, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, clorprotixeno, bisulfato de clortetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, clortalidona, clorzoxazona, colecalciferol, vacuna contra el cólera, cloruro crómico, quimotripsina, cimetidina, cinoxazina, cinoxato, ciprofloxacina, cisplatino, claritromicina, clavulanato potasio, fumarato de clemastina, bromuro de clidinio, clorhidrato, palmitato y fosfato de clindamicina, clioquinol, clofazimina, clofibrato, citrato de clomifeno, clonazepam, cinarizina, clorhidrato de clonidina, clorsulón, clotrimazol, cloxacilina sódica, cianocobalamina, cocaína, coccidioidina, aceite de hígado de bacalao, codeína, colchicina, colestipol, corticotropina, acetato de cortisona, ciclacilina, clorhidrato de ciclizina, clorhidrato de ciclobenzaprina, ciclofosfamida, cicloserina, ciclosporina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de cisteína, danazol, dapsona, ácido dehidrocólico, demeclociclina, desipramina, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, maleato de dexclorfeniramina, dexpanatenol, dextroanfetamina, dextrometorfano, diazepam, diazóxido, dibucaina, dibucaina, diclorfenamida, dicloxacilina sódica, dicalcium, dienestrol, clorhidrato de dietilpropiona, dietilestilbestrol, diflunisal, digital, dicumarol, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidroestreptomina, dihidrotaquisterol, amino acetato de dihidroxialuminio, dihidroxialuminio carbonato de sodio, clorhidrato de diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de difenoxilato, antitoxina diftérica, dipiridamol, fosfato de disopiramida, disulfiram, clorhidrato de dobutamina, docusato cálcico, docusato sódico, clorhidrato de dopamina, clorhidrato de doxepina, doxiciclina, hclato de doxiciclina, succinato de doxilamina, dronabinol, droperidol, drotaverina, didrogestrona, difilina, guaifenesina, maleato de enalapril, analaprilato, efedrina,

epinefrina, equilina, ergocalciferol, mesilatos ergoloides, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, tetranitrato de eritritilo, eritromicina, estradiol, estriol, estrógeno, estrona, estropipato, ácido etacrínico, clorhidrato de etambutol, etclorvinol, etinilestradiol, etionamida, clorhidrato de etopropazina, etotoína, diacetato de etinodiol, etidronato disódico, etopósido, eugenol, famotidina, fenoprofeno, fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluoresceína sódica, fluorometolona, fluorouracilo, fluoximesterona, flufenazina, flurandrenolida, flurazepam, flurbiprofeno, ácido fólico, furazolidona, flunitrazepam, furosemida, gemfibrozilo, gentamicina, violeta genciana, glutarato, glutetimida, glicopirrolato, gonadotropina coriónica, gramicidina, griseofulvina, guaifenesina, guanabanzo, sulfato de guanadrel, halazona, haloperidol, haloprogina, halotano, heparina cálcica, vacuna del virus de hepatitis, hetacilina potásica, hexilresorcinol, fosfato de histamina, histidina, homatropina, histoplasmina, clorhidrato de hidralazina, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hexobarbital, hidroflumetiazida, clorhidrato de hidromorfona, hidroquinona, hidroxocobalamina, hidroxianfetamina, sulfato de hidroxicloroquina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiiurea, clorhidrato de hidroxina, pamoato de hidroxina, hiosciamina, sulfato de hiosciamina, ibuprofeno, ifosfamida, imipramida, clorhidrato de imipramida, indapamida, indometacina, insulina, inulina, iocetamida, yodoquinol, iohexol, iopamidol, ipecacuana, ipodato de calcio, ipodato de sodio, isocarboxácido, clorhidrato de isoetarina, isoflurano, isoniácido, isopropamida de yodo, clorhidrato de isoproterenol, dinitrato de isosorbida, isotretenoína, clorhidrato de isoxsuprina, sulfato de kanamicina, ketoprofeno, ketoconazol, clorhidrato de labetalol, lanolina, leucina, leucovorin cálcico, clorhidrato de levamisol, levocarnitina, levodopa, levonorgestrel, tartrato de levorfanol, levotiroxina sódica, lidocaína, clorhidrato de lincomicina, lindano, liotironina sódica, liotrix, lisinopril, carbonato de litio, clorhidrato de loperamida, loracarbef, lonetil, lorazepam, lovastatina, loxapina, lisina, acetato de mafenida, magaldrato, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, óxido de magnesio, otras sales de magnesio, malathion, sales de manganeso, manganeso, clorhidrato de maprotilina, mazindol, vacuna del virus del sarampión, mebendazol, mebifenina, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de meclizina, meclociclina, meclufenamato de sodio, acetato de medroxiprogesterona, ácido mefenámico, acetato de megestrol, meglumina, melfalán, difosfato sódico de menadiol, menadiona, menotropina, meperidina, mefenitoína, mefobarbital, meprednisona, meprobamato, mercaptopurina, besilato de mesoridazina, mestranol, sulfato de metaproterenol, bitartrato de metamaminol, clorhidrato de metaciclina, clorhidrato de metadona, clorhidrato de metanfetamina, metazolamida, metodilazina, metenamina, metecilina de sodio, metimazol, metionina, metocarbamol, metotrexato, metoxsaleno, metoxiflurano, metosuximida, meticlotiazida, cloruro de metilbenzetonio, metildopa, maleato de metilergonovina, clorhidrato de metilfenidato, metilprednisolona, metiltestosterona, maleato de metisergida, metoclopramida, metolazona, tartrato de meoprolol, metronidazol, metirapona, metirosina, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de mexiletina, miconazol, clorhidrato de minociclina, minoxidil, mitomicina, mitotano, clorhidrato de molindona, monobenzona, sulfato de morfina, mupirocina, medazepam, mefrusida, metandrostenolona, metilsulfadiazina, nadolol, nafcilina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, nalorfina, naloxona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, naproxeno, natamicina, neomicina, sulfato de neomicina, bromuro de neostimina, niacina, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, nifedipina, nitrazepam, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitromersol, nizatidina, nonoxinol 9, noretindrona, acetato de noretindrona, norfloxacin, norgestrel, clorhidrato de nortriptilina, noscapina, novobiocina de sodio, nistatina, opio, oxacilina de sodio, oxamniquina, oxandrolona, oxazepam, clorhidrato de oxprenolol, oxtrifilina, oxibenzona, cloruro de oxibutinina, clorhidrato de oxidodona, oxidodona, clorhidrato de oximetazolina, oximetolona, clorhidrato de oximorfona, oxifenbutazona, oxitetraciclina, padimato, pancreatina, pancrelipasa, papaína, pantenol, clorhidrato de papaverina, paraclorfenol, acetato de parametazona, paregórico, sulfato de paromomicina, penicilamina, penicilina, derivados de penicilina, tetranitrato de pentaeritritol, pentazocina, clorhidrato de pentazocina, sales de pentazocina, pentobarbital sódico, perfenazina, pertussis, fenacetina, clorhidrato de fenazopiridina, tartrato de fendimetrazina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de fenmetrazina, fenobarbital, fenoftaleína, clorhidrato de fenoxibenzamina, clorhidrato de fentermina, fenilalanina, fenilbutazona, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fisostigmina, fitonadiona, pilocarpina, pimozida, pindolol, piperazina, piroxicam plicamicina, vacuna del poliovirus inactivada, policarbofilo, polimicina b sulfato, politiazida, cloruro de potasio, citrato de potasio, gluconato de potasio, yoduro de potasio, tartrato de sodio y potasio, yodo povidona, cloruro de pralidoxima, clorhidrato de pramoxina, pramezam, prazepam, praziquantel, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de prazosina, prednisolona, prilocaína, primaquina, primidona, probenecid, probucol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de procaína, clorhidrato de procarbacin, procloroperazina, maleato de procloroperazina, clorhidrato de prociclidina, progesterona, prolina, promazina, clorhidrato de promazina, promazina, prometazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de propafenona, propantelina; clorhidrato de proparacaína, clorhidrato de propoxicaína, clorhidrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, clorhidrato de propanolol, propiliodona, propiltiouracilo, propiltiouracilo, clorhidrato de protriptilina, clorhidrato de pseudoefedrina, piedra pómez, pamoato de pirantel, pirazinamida, extracto de pelitre, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, maleato de pirilamina, pirimetamina, piroxilina, pamoato de pirvinio, fenacetina, fenitoína, prednisona, gluconato de uinidina, sulfato de quinidina, vacuna antirrábica, racepinefrina ranitidina, rauwolfia serpentina, resorcinol, ribavirina, riboflavina, rifampina, ritodrina, vacuna del virus de la rubeola, sacarina, sacarina sódica, salicilamida, ácido salicílico, salsalato, escopolamina, secobarbital sódico, ácido selénico, sulfato de selenio, senaserina, simeticona, ascorbato de

sodio, bicarbonato de sodio, fluoruro de sodio, gluconato de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, nitrito de sodio, nitroprusiato de sodio, salicilato de sodio, espirolactona, estanozolol, estreptomina, sucralfato, sulfacetamida, sulfadiazina, reserpina, sulfadioxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfametoxidiazina, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfaperina, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulfinpirazona, sulindaco, suprofenol, estilainas, citrato de tamoxifeno, temacepam, sulfato de terbutalina, terfenadina, terpinina, testolactona, testosterona, tolazamida, tolbutamida, tetracaina, tetraciclina, tetrahidrociclina, teofilina, tiabendazol, clorhidrato de tiamina, tiamina, tiamilal, tietilperazina, timerosal, tioguanina, clorhidrato de tioridazina, tistreptona, tiotepa, tiotixeno, treonina, tiroides, ticarcilina, timolol, tioconazol, dióxido de titanio, tolazamida, tolbutamida, tolmetina, tolnaftato, clorhidrato de trazodona, tretinoína, triacetina, triamcinolona, triamtereno, triazolam, triclorfon, triclorometiazida, clorhidrato de trientina, clorhidrato de trifluoperazina, triflupromazina, clorhidrato de trihexifenidilo, tartrato de trimeprazina, trimetadiona, clorhidrato de trimetobenzamida, trimetoprim, trioxsaleno, tripelenamina, triprolidina, trisulfapirimidina, tropicamida, tripsina, triptófano, tuberculina, tiloxapol, tiropanoato de sodio, tirosina, tirotricina, tirotricina, betametasona, ácido tiótico, sotalol, salbutamol, norfenefrina, silimarina, dihidroergotamina, buflomedil, etofibrato, indometacina, urea, valina, ácido valproico, clorhidrato de vancomicina, vasopresina, verapamil, vidarabina, vinblastina, vincristina, vitaminas, warfarina, vacuna de la fiebre amarilla, acetato de zinc, carbonato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc, beta acetil digoxina, piroxicam, haloperidol, ISMN, amitriptilina, diclofenaco, nifedipina, verapamil, piritinol, nitrendipina, doxiciclina, bromohexina, metilprednisolona, clonidina, fenofibrato, alopurinol, pirenepina, levotiroxina, tamoxifeno, metildigoxina, o-(beta-hidroxietil)rutósido, propicilina, mononitrato de aciclovir, paracetamol, naftidrofurilo, pentoxifilina, propafenona, acebutolol, L-tiroxina, tramadol, bromocriptina, loperamida, ketotifeno, fenoterol, cadobelisato, propanolol, maleato de enalaprilhidrógeno, bezafibrato, ISDN, galopamil, nicotinato de xantanol, digitoxina, flunitrazepam, benciclano, dexapantenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam, fenoximetilpenicilina, furosemida, bromazepam, flunarizina, eritromicina, metoclopramida, acemetacina, ranitidina, biperidena, metamizol, doxepina, cloroazepato dipotásico, tetrazepam, fosfato de estramustina, terbutalina, captopril, maprotilina, prazosina, atonolol, glibenclamida, cefaclor, etilfrina, cimetidina, teofilina, hidromorfona, ibuprofeno, primidona, clobazam, oxaceprol, medroxiprogesterona, flecainida, piridoxal 5 fosfato glutaminato, himecromona, clofibrato de etofilina, vincamina, cinarizina, diazepam, ketoprofeno, flupentixol, molsimina, glibornurida, dimetindeno, melperona, soquinolol, dihidrocodeína, clometiazol, clemastina, glisoxepida, kalidínogenasa, oxifedrina, baclofeno, carboximetilcisteína, tioridazina, betahistina, L-triptófano, murtol, bromelaína, prenilamina, salazosulfapiridina, astemizol, sulpirida, benzerazida, dibenzepina, ácido acetilsalicílico, miconazol, nistatina, ketoconazol, picosulfato de sodio, coltiramina, gemfibrocil, rifampicina, fluocortolona, mexiletina, amoxicilina, terfenadrina, polisulfato de mucopolisacárido, triazolam, mianserina, ácido tiaprofénico, metilsulfato de amezinio, mefloquina, probucol, quinidina, carbamazepina, L-aspartato, penbutolol, piretanida, aescina amitriptilina, ciproterona, valpropinato de sodio, mebeverina, bisacodil, ácido 5-aminosalicílico, dihidralazina, magaldrato, fenprocumon, amantadina, naproxeno, carteolol, famotidina, metildopa, auranofina, estriol, nadolol, levomepromazina, doxorubicina, medofenoxato, azatioprina, flutamida, norfloxacin, fendilina, bitartrato de prajmalio, derivados lipídicos de fosfonatidas, polímeros anfífilicos, derivados de adenosina, taninos sulfatados, anticuerpos monoclonales, y complejos metálicos de texatirina solubles en agua.

La cantidad del principio activo o encapsulante incorporado en los productos de la presente invención se puede seleccionar de modo que se proporcione o suministre una cantidad eficaz, como una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad nutracéuticamente eficaz, del componente activo en el lugar previsto, por ejemplo en el intestino delgado. Ejemplos de cantidades del componente activo o encapsulante que se pueden encapsular o embeber en la matriz pueden oscilar preferentemente entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 50% en peso, con respecto al peso del ingrediente de matriz.

Las sustancias filmógenas o formadoras de películas que pueden emplearse para revestir los encapsulantes antes de su incorporación en la matriz incluyen materiales de revestimiento de uso común, como zeína, pectina, goma laca, gelatina, grasas, aceites, ceras, emulsionantes, almidón natural o modificado, quitosano, quitina y mezclas de los mismos. La sustancia filmógena o formadora de película también puede emplearse para revestir el producto extrudido en partículas. El tratamiento previo del encapsulante mediante su revestimiento con una sustancia filmógena tal como una grasa o cera de alto punto de fusión, o con un emulsionante tal como monoestearato de glicerina o similares, tiende a evitar interacciones no deseadas entre el encapsulante y la matriz. Los encapsulantes y las partículas extrudidas se pueden revestir con cantidades filmógenas de las sustancias en soluciones acuosas o alcohólicas, o composiciones oleosas.

Las sustancias filmógenas o revestimientos también pueden contener componentes adicionales que protegen los materiales particulados o píldoras, o el encapsulante, frente a la influencia de la luz, como dióxido de titanio o productos basados en cacao. Los revestimientos también pueden contener antioxidantes para proteger las píldoras o encapsulantes de la influencia del oxígeno o del aire.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, el espesor del revestimiento sobre el encapsulante puede ser utilizado para controlar la tasa de liberación de encapsulante una vez que el medio de disolución, por ejemplo agua, llega al encapsulante. Por ejemplo, el aumento del espesor del revestimiento sobre el encapsulante ralentiza la tasa de liberación de éste en el medio. Además, el aumento del espesor del revestimiento sobre el producto de extrusión o la píldora retrasa la liberación del encapsulante del material de matriz.

De acuerdo con el método de la presente invención, el material de matriz o material plastificable y el plastificante se mezclan y se calientan para plastificar y fundir el material de matriz bajo condiciones de mezcla de baja cizalladura sin destruir ni descomponer esencialmente el material de matriz. En realizaciones preferentes, el material de matriz y el plastificante se pueden añadir al extremo aguas arriba de una extrusora, mezclar y calentar por encima de la temperatura de fusión del material plastificable o por encima de la temperatura de gelatinización del almidón mientras estos ingredientes se mezclan y transportan al interior de la extrusora. En realizaciones donde se utiliza almidón como material de matriz, el almidón se gelatiniza al menos parcialmente sin desestructurar ni dextrinizar esencialmente el almidón. Por ejemplo, el grado de gelatinización puede ser de al menos aproximadamente un 75%, por ejemplo al menos aproximadamente un 90%, o la gelatinización puede ser esencialmente completa. En realizaciones de la invención, para lograr una gelatinización al menos esencial del almidón, la mezcla de almidón y plastificante (preferentemente agua) se puede mantener a una temperatura de al menos aproximadamente 100°C, preferentemente entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 150°C, por ejemplo entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 140°C, durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 3 l/d, preferentemente entre aproximadamente 5 y 7 l/d de longitud de extrusora. Por ejemplo, en caso de almidones con un contenido en amilosa de más del 25%, por ejemplo entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 70%, puede ser necesario mantener una temperatura de producto dentro de la extrusora de aproximadamente 125°C durante un tiempo suficiente, por ejemplo durante aproximadamente 4 l/d, preferentemente entre aproximadamente 7 y 8 l/d de longitud de extrusora, con una baja velocidad de rotación de husillo de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 rpm utilizando elementos de husillo de paso medio para asegurar una gelatinización al menos esencial del almidón.

En algunas realizaciones de la invención, la presión dentro de la sección de cocción, la sección de gelatinización o la zona de plastificación puede oscilar entre aproximadamente 5 y 100 bar, preferentemente entre aproximadamente 10 y 35 bar.

Una medida cuantitativa global de la cizalladura utilizada dentro de la extrusora durante el proceso de cocción consiste en el aporte de energía mecánica específica. En algunas realizaciones de la presente invención, el aporte de energía mecánica específica durante la cocción puede ser inferior a aproximadamente 150 Wh/kg, preferentemente inferior a aproximadamente 100 Wh/kg, y de forma especialmente preferente inferior a aproximadamente 50 Wh/kg.

En realizaciones donde se utiliza trigo duro como material de matriz, cuando se desea un producto de tipo pasta no cocida puede no ser necesario el calentamiento de la mezcla de trigo duro y agua para cocer o gelatinizar el trigo duro.

El o los ingredientes o componentes adicionales, como el componente hidrófobo o el componente con gran capacidad de absorción de agua para controlar las propiedades de liberación del producto final, se pueden mezclar o premezclar en seco con el material de matriz, por ejemplo almidón. En otras realizaciones de la invención, el componente adicional para controlar las propiedades de liberación se puede añadir durante el calentamiento en una zona de calentamiento o gelatinización. La adición del componente o los componentes de control de liberación antes de la evaporación esencial del agua o el enfriamiento también puede facilitar una dispersión al menos esencialmente uniforme del componente por toda la matriz.

La masa plastificada se puede someter a una reducción de humedad durante el calentamiento o la gelatinización aguas abajo de los componentes de control de liberación. En realizaciones de la invención, el contenido de agua se puede reducir esencialmente para facilitar la formación y posibilitar el corte opcional sin que el material se quede adherido a la cortadora. Por ejemplo, el contenido de agua se puede reducir al menos en aproximadamente un 10%, por ejemplo entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 50%. Por ejemplo, el contenido de humedad de una matriz de almidón plastificado con un contenido de humedad inicial de aproximadamente un 43% en peso se puede reducir a aproximadamente un 30% en peso. En otras realizaciones, el contenido de humedad de una composición de almidón gelatinizado se puede reducir entre aproximadamente un 30% en peso y aproximadamente un 18% en peso.

La eliminación de agua se puede lograr pasando la mezcla al menos parcialmente plastificada o gelatinizada a través de una sección de tambor de extrusora que está abierta a la atmósfera. En otras realizaciones, la

humedad se puede eliminar reduciendo la presión sobre el material mientras éste se mueve por debajo de una sección o tambor de extrusora abierta que está conectada con una bomba de vacío externa. También es posible utilizar múltiples secciones de tambor de extrusora abiertas en serie. Las múltiples secciones de tambor abiertas pueden estar abiertas a la atmósfera o conectadas con una o más bombas de vacío, o se pueden utilizar combinaciones de estos métodos. En una realización, el material se puede transferir de una primera extrusora de cocción a un dispositivo de mezcla y conformación posterior o aguas abajo, como una extrusora. Durante la transferencia se puede permitir que el material puede experimentar una caída de temperatura y humedad por exposición a la atmósfera o a una campana de vacío.

Después del calentamiento y la reducción del contenido de energía, la masa plastificada o gelatinizada se puede someter a enfriamiento con el fin de reducir esencialmente la temperatura de la masa para la adición subsiguiente del componente activo o encapsulante. En realizaciones de la invención, la temperatura del material de matriz se reduce esencialmente para evitar una destrucción esencial del encapsulante. La temperatura del material de matriz se puede reducir, por ejemplo, al menos 5°C, en general al menos aproximadamente 25°C, preferentemente al menos aproximadamente 60°C. En realizaciones de la invención, la temperatura del material de matriz se puede enfriar a un valor considerablemente menor de 100°C, por ejemplo a una temperatura aproximadamente entre 25°C y 95°C, en uno o más tambores de extrusora. El material se puede transportar a través de uno o más tambores de extrusora y exponer a las paredes de éstos enfriadas con agua u otros líquidos de refrigeración apropiados, como glicoles. En otras realizaciones de la invención, el material de matriz se puede enfriar o refrigerar mediante la inyección directa de gases tales como dióxido de carbono o nitrógeno, que reducen la temperatura del material de matriz por contacto directo. El material de matriz, después de la reducción de la humedad y la temperatura, se puede conducir hacia una sección de tambor de extrusora posterior para la adición de uno o más componentes activos.

Después de enfriar el material de matriz a una temperatura suficientemente baja para evitar una destrucción térmica esencial y/o volatilización del componente activo o encapsulante, el encapsulante se puede introducir en una sección de tambor de la extrusora situada aguas abajo. El componente activo o encapsulante añadido se puede añadir en forma de sólido o líquido. Para introducir los componentes activos en una extrusora, en concreto para introducir sólidos, se puede utilizar por ejemplo un aparato de alimentación conocido comúnmente como alimentador lateral. También es posible emplear otros dispositivos de alimentación de sólidos convencionales, como un alimentador volumétrico o un alimentador gravimétrico. Para inyectar componentes activos líquidos o soluciones, dispersiones, emulsiones o suspensiones se pueden utilizar boquillas de inyección de líquidos. En algunas realizaciones de la invención se puede emplear un alimentador lateral y boquillas de inyección de líquidos. Si se utiliza una boquilla de inyección, la presión para inyectar el encapsulante líquido debería ser suficientemente más alta que la presión de la extrusora para que el encapsulante pueda ser inyectado dentro del tambor de extrusora. Por ejemplo, si la presión de la masa plastificada dentro de la extrusora es de 10 bar, la presión de inyección puede ser entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 bar más alta, es decir, de 12 a 15 bar.

En realizaciones donde el encapsulante está previamente revestido con un material filmógeno o de revestimiento, el material de revestimiento se puede aplicar de modo convencional, por ejemplo por pulverización o envolvimiento utilizando equipos de revestimiento convencionales. También se pueden emplear ingredientes activos previamente revestidos comerciales, como minerales o vitaminas pre-revestidos.

El encapsulante, que puede a su vez estar opcionalmente revestido, se mezcla con el material de matriz sin destruir esencialmente el encapsulante o el encapsulante pre-revestido. El proceso de mezcla se puede llevar a cabo a una temperatura esencialmente más baja que la temperatura de degradación del encapsulante y su pre-revestimiento opcional. Por ejemplo, la mezcla del encapsulante con el material de matriz se puede llevar a cabo a una temperatura considerablemente inferior a aproximadamente 100°C, preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente 60°C y de forma especialmente preferente inferior a aproximadamente 40°C.

La mezcla de los ingredientes activos o encapsulantes añadidos dentro de la extrusora se puede llevar a cabo utilizando una configuración de husillo de extrusión apropiada para lograr un mezclado con baja cizalladura. Por ejemplo, se puede emplear una combinación de elementos de transporte de paso pequeño alternativos con elementos de mezcla distributiva que están escalonados cierto ángulo entre sí para proporcionar un flujo de fuga orientado en dirección axial dentro del tambor de la extrusora. La combinación de elementos de transporte alternativos con elementos de mezcla distributiva hace que el flujo de material se interrumpa continuamente sin cizalladura de la masa, lo que conduce a una mezcla del material con baja aportación de energía mecánica.

En otras realizaciones de la invención se pueden utilizar otras configuraciones de husillo de extrusora que facilitan una mezcla distributiva de baja cizalladura, como elementos de husillo de tipo ZME, TME, SME y, los llamados elementos IGEL comerciales de Werner Pfleiderer.

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

5 La mezcla al menos esencialmente homogénea de material de matriz e ingrediente activo o encapsulante añadido se transporta después hacia una placa de hilera de extrusora. El transporte se puede lograr mediante el uso de elementos de transporte por husillo de extrusora de paso bajo que acumulan suficiente presión antes de extrudir la mezcla para que ésta pueda ser introducida a la fuerza a través de las aberturas de la placa de hilera. Otra función de los elementos de paso bajo es que éstos aumentan el grado de llenado dentro de la última sección de tambor de extrusora. El mayor grado de llenado permite controlar el perfil de temperatura de la mezcla dentro del tambor de la extrusora para lograr un ajuste óptimo de la viscosidad y una extrusión a través de las aberturas de boquilla posteriores.

10 La mezcla se puede extrudir a través de boquillas de extrusión que tienen aberturas de diámetro entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 5 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 1 mm. El diámetro del cordón y producto de extrusión puede ser mayor que el diámetro de las aberturas de boquilla debido a la deformación o hinchamiento que se produce cuando la composición sale por la boquilla. El aumento del diámetro al salir por la boquilla se puede producir sin ningún desarrollo esencial de una estructura expandida, soplada, esponjosa o celular. El cordón de extrusión puede tener un diámetro de sección transversal entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 7 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 5 mm, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm.

15 El cordón de extrusión se puede cortar en la cara de cortado utilizando una cortadora rotativa, un granulador o cuchillas rotativas. En otras realizaciones, el cordón de extrusión se puede cortar y separar de la boquilla utilizando medios de corte o conformación convencionales para producir píldoras o pastillas. Las piezas, píldoras o pastillas cortadas pueden tener una relación longitud:diámetro (relación l/d) de aproximadamente 0,5 a 10, de forma preferente aproximadamente 1.

20 De acuerdo con el proceso de la presente invención, se puede variar el tamaño de partícula para controlar la relación entre la superficie y el volumen de las píldoras o piezas con el fin de lograr una liberación controlada deseada del encapsulante. El tamaño de partícula se puede variar, por ejemplo, utilizando aberturas de boquilla de extrusión de diferentes diámetros. El tamaño de partícula también se puede variar mediante el uso de una cortadora de velocidad variable bien junto a la placa de hilera al final de la extrusora, o en lugar independiente de la extrusora una vez que los cordones han sido transportados una corta distancia. La variación de la velocidad de la cortadora permite variar el tamaño de las piezas cortadas con un flujo dado de la extrusora. El uso de una cortadora variable separada una corta distancia de la placa de hilera, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 metros y aproximadamente 5 metros, permite un mayor enfriamiento superficial, un mayor secado superficial y una menor adhesividad para lograr un mejor corte de los cordones en píldoras.

25 En la producción de productos para consumo humano o animal, la variación del tamaño de partícula para controlar la relación entre la superficie y el volumen de las píldoras es crítica para lograr una liberación controlada del encapsulante durante el paso de las píldoras o partículas a través de la boca, el estómago y el intestino. La variación del tamaño de partícula también es crítica para controlar el tiempo de residencia de las píldoras dentro del estómago. Por ejemplo, las partículas de menos de 1 mm atraviesan el estómago o el intestino más rápido que partículas mayores de, por ejemplo, 2,5 mm.

30 Después del proceso de corte, las piezas o píldoras resultantes se pueden secar hasta alcanzar un contenido de humedad suficientemente bajo que asegure una estabilidad en almacén o una vida útil de almacenamiento suficientemente larga. Por ejemplo, las píldoras se pueden secar para lograr una estabilidad en almacén o vida útil de almacenamiento de al menos aproximadamente nueve meses, preferentemente al menos aproximadamente dieciocho meses, de forma especialmente preferente al menos aproximadamente treinta y seis meses. En realizaciones de la presente invención, el secado se puede llevar a cabo utilizando equipos de secado convencionales y empleando temperaturas de secado que no influyan negativamente en la estabilidad térmica de los encapsulantes. Las temperaturas de secado pueden oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 90°C, preferentemente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 60°C. El secado se puede llevar a cabo para lograr un contenido de humedad inferior a aproximadamente un 30% en peso, preferentemente inferior a aproximadamente un 12% en peso, por ejemplo entre aproximadamente un 6% en peso y aproximadamente un 9% en peso. En realizaciones donde no se utiliza almidón o esencialmente no se utiliza almidón como material de matriz, el contenido de humedad puede ser inferior a aproximadamente un 6% en peso.

35 En realizaciones donde se aplican sustancias filmógenas o revestimientos sobre las partículas o píldoras, se pueden disponer toberas de pulverización cerca de la boquilla o para pulverizar una solución acuosa o

5 alcohólica de las sustancias filmógenas sobre las piezas cortadas cuando caen desde la boquilla de la extrusora. En otras realizaciones, las sustancias filmógenas se pueden aplicar después del secado de las píldoras. Por ejemplo, las sustancias filmógenas se pueden aplicar utilizando toberas de pulverización, aparatos de revestimiento por lecho fluidizado conocidos convencionalmente, u otros aparatos y métodos de revestimiento convencionales. Si la aplicación de las sustancias filmógenas aumenta el contenido en humedad por encima de un nivel de estabilidad en almacén, el agua u otros medios volátiles se pueden eliminar de la superficie de las partículas mediante un secado adicional.

En algunas realizaciones de la presente invención, las piezas o píldoras extrudidas se pueden comprimir en prensas de pastillas convencionales para obtener versiones comprimidas de las píldoras extrudidas.

10 En otras realizaciones de la presente invención, la mezcla se puede extrudir a través de una boquilla de formación de láminas para formar una lámina. La lámina extrudida se puede cortar o moldear después en piezas individuales, como pastillas o discos, utilizando una boquilla rotativa o cortadora rotativa, o una cortadora de movimiento alternativo o tambores de giro contrario conocidos convencionalmente como tambores de aglomeración o tambores de producción de pastillas.

15 Los productos de la presente invención comprenden partículas discretas que pueden tener forma esférica, lenticular o de disco plano, con diámetros entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 7 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 5 mm, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm, sin incluir cualquier sustancia filmógena o revestimiento exterior opcional. En realizaciones de la invención, las partículas de la invención pueden tener  
20 forma de pastillas con diámetros hasta 10 mm. La relación longitud/diámetro (l/d) de las partículas puede oscilar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2, preferentemente aproximadamente 1. Las partículas tienen un tamaño generalmente uniforme, son densas y granulares para aumentar la palatabilidad para humanos y animales en una forma esencialmente compacta fácil de tragar sin masticar. No están expandidas y presentan una estructura densa no soplada, esencialmente no celular. El componente de almidón de las matrices está gelatinizado, al menos  
25 parcialmente, y no está esencialmente desestructurado o dextrinizado. Ejemplos de densidades específicas de los productos de la presente invención oscilan entre aproximadamente 800 g/litro y aproximadamente 1.500 g/litro (entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,5 g/cm<sup>3</sup>).

30 La FIG. 1 muestra una representación esquemática simplificada del proceso de la invención utilizando una extrusora. Una mezcla previa que contiene al menos un almidón y un componente adicional se introduce en el extremo aguas arriba de la extrusora. Después se añade agua a la misma sección de tambor o a una de las secciones de tambor de la extrusora inmediatamente siguientes. Son preferentes las extrusoras de husillo doble engranado de giro solidario, tales como las disponibles en Buhler, Suiza; Clextral, Francia; Werner y Pfleiderer, Alemania; APV, Inglaterra; o Wenger, EEUU; o una Co-Kneader, disponible en Buss, Suiza, ya que éstas proporcionan un mayor efecto de mezcla en comparación con otras extrusoras de un solo husillo.  
35 Los materiales de matriz previamente mezclados, el plastificante, por ejemplo agua, y los componentes o el material de matriz adicionales se mezclan en la extrusora y se calientan para que el almidón quede al menos parcialmente gelatinizado. Como muestra la FIG. 1, los ingredientes adicionales para controlar las propiedades de liberación se pueden introducir en la extrusora y mezclar con el material de matriz antes y/o  
40 después del calentamiento y la plastificación del almidón. La mezcla total se puede plastificar y presurizar utilizando elementos de husillo apropiados dispuestos de la forma apropiada.

Después de la presurización y fusión, la masa se puede exponer a una presión más baja y se puede eliminar al menos parte de la humedad del material de matriz. Tal como se ilustra en la FIG. 1, en un paso  
45 posterior la masa se puede enfriar en uno o más tambores de extrusora subsiguientes. Después de enfriar la masa se puede añadir el material encapsulante opcionalmente revestido a una temperatura baja, es decir, a temperatura ambiente, para evitar la destrucción térmica del encapsulante. El encapsulante añadido se puede mezclar con baja cizalladura y a baja temperatura con el material de matriz plastificado y enfriado. La masa plastificada final se puede mezclar, transportar y forzar a través de la boquilla de extrusora. La masa se puede conformar en formas que salen de la extrusora como cordones continuos. Los cordones se pueden  
50 pulverizar con líquidos que proporcionan un revestimiento adicional o facilitan el corte para separar entre sí las piezas individuales. En realizaciones de la invención, el paso de conformación se puede llevar a cabo utilizando una extrusora de un solo husillo.

Como muestra la FIG. 1, después de cortarlo, el producto se puede secar utilizando un lecho fluidizado convencional u otros medios de secado convencionales. Después del secado, el producto se puede revestir  
55 opcionalmente utilizando equipos de revestimiento convencionales, como cubas de revestimiento, tambores de revestimiento o dispositivos de pulverización.

La FIG. 2 muestra esquemáticamente un esquema sinóptico de un proceso de extrusión, un ejemplo de configuración de tambor de extrusora y una configuración de husillo. La FIG. 2 también muestra ejemplos de temperaturas de tambor o perfiles de temperaturas, y de contenidos de humedad a lo largo de la extrusora. Una mezcla previa de almidones y otros materiales plastificables, como PVP u otros materiales de matriz, con al menos uno o más componentes adicionales, se puede preparar y almacenar o acondicionar antes de introducirla en la extrusora. La mezcla seca se introduce gravimétrica o volumétricamente en la sección de alimentación de la extrusora en el tambor 1. Normalmente, la temperatura en esta sección de tambor es aproximadamente la temperatura ambiente y puede variar entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 85°C. Las temperaturas más altas tienden a provocar un escape de vapor por el acceso de alimentación. El tambor (1) se puede enfriar con agua para mantener una temperatura entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C. Unos elementos de husillo de paso grande transportan la mezcla seca al interior del tambor 2. Unos elementos con un paso menor que el del tambor 1 aumentan el grado de llenado del tambor 2. Unos elementos de paso de avance desplazados y unos bloques de amasado de disco pequeño producen una mezcla distributiva del líquido adicional que se puede añadir a los tambores 1 y 2 con la mezcla seca. Al mismo tiempo, las temperaturas de los tambores 2 y 3 se pueden aumentar a un valor entre aproximadamente 60 y aproximadamente 150°C para calentar la mezcla húmeda, que se transporta al interior del tambor 4 utilizando elementos de husillo de paso medio. La temperatura en los tambores 4 y 5 puede oscilar entre aproximadamente 110°C y 180°C, preferentemente entre aproximadamente 120°C y 160°C. La temperatura de la mezcla aumenta a una velocidad que depende principalmente del tiempo de contacto entre el material y el tambor y el intercambio de material por los husillos. El tiempo de contacto depende de la velocidad de rotación y la tasa de flujo, que determina el grado de llenado. El intercambio de material depende de la configuración de los husillos.

En el tambor 4, los elementos de mezcla se alternan con elementos de transporte de paso medio y aseguran un intercambio suficiente del material y un alto grado de llenado. Unos discos de amasado escalonados un ángulo de 90 grados entre sí permiten un flujo de fuga adicional y evitan una alta cizalladura. Siempre que la disipación de energía en el material sea baja, lo que ocurre con una viscosidad del material relativamente baja, resultante de contenidos de humedad relativamente altos, la masa se calienta a través de la pared del tambor y su temperatura es normalmente unos grados menor que la temperatura real del tambor. La masa forma una pasta, que puede tener una temperatura aproximadamente de 5°C a 30°C menor que la temperatura del tambor, en este caso de 90°C a 155°C. Con una configuración de extrusora tal como se describe en la FIG. 2, la gelatinización del almidón se produce dentro de las 4 primeras secciones de tambor. En esta sección de gelatinización o calentamiento se puede aplicar opcionalmente una inyección de vapor para aumentar la aportación de energía térmica y reducir adicionalmente la aportación de energía mecánica.

Delante de la abertura de ventilación del tambor 5, un elemento de disco de amasado aumenta el grado de llenado e incrementa la presión de la masa dentro del tambor 4. Esta presión es necesaria para intensificar la cocción del almidón. Si el almidón tiene un alto contenido en amilosa, bajo esta presión, que puede oscilar entre aproximadamente 5 y 30 bar, por ejemplo puede ser de 10 bar, se pueden alcanzar temperaturas de aproximadamente 120°C. Detrás de este elemento están previstos unos elementos de transporte de paso alto que reducen el grado de llenado mediante su función de mayor capacidad de transporte. Una sección de tambor abierta 5, conectada opcionalmente con una bomba de vacío, permite una disminución sustancial de la presión, por ejemplo de aproximadamente 10 bar a aproximadamente 1 bar. Esta caída de presión conduce a una evaporación de agua y una pérdida subsiguiente de humedad de la masa cocida. La cantidad de humedad evaporada a la atmósfera o al vacío depende además de la temperatura del producto y del tiempo de permanencia del producto en esta sección de tambor abierta 5. El tiempo de permanencia depende de la velocidad de rotación del husillo, el paso de los elementos de husillo y el área abierta disponible para la evaporación de agua, que puede variar entre una, dos o más aberturas de ventilación. Las temperaturas de tambor altas, por ejemplo 150°C, producen un mayor escape de vapor de la masa cocida que las temperaturas de tambor bajas, por ejemplo 80°C. Las temperaturas en la zona de calentamiento con ventilación del tambor 5 pueden oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 80°C y 160°C, preferentemente entre aproximadamente 100°C y 140°C.

Los tambores posteriores 6 y 7 se pueden enfriar con agua para reducir adicionalmente la temperatura de la masa. Las temperaturas en esta sección pueden oscilar entre aproximadamente 20°C y 90°C. Unos elementos de transporte de paso bajo escalonados aumentan el grado de llenado para aumentar la transferencia de calor del producto al tambor en los tambores 6 y 7. Para lograr un procesamiento óptimo es fundamental una baja velocidad de rotación. Los intervalos utilizables oscilan, por ejemplo, entre 20 y 200 rpm. Una velocidad de rotación mayor tiende a producir una mayor cizalladura y una mayor dextrinización y desestructuración del almidón. Adicionalmente, unas velocidades de husillo mayores tienden a reducir gravemente la capacidad de eliminación de agua, ya que el tiempo de permanencia en la sección de ventilación abierta se reduce considerablemente. Las velocidades de husillo bajas (rpm) también aumentan el grado de llenado y, por tanto, la capacidad de transferencia de calor, es decir, el calentamiento y enfriamiento.

El tambor 7 puede estar abierto a la atmósfera para permitir la adición de encapsulante. Opcionalmente se puede utilizar un alimentador lateral (no mostrado) conectado directamente con el lado de la extrusora para introducir en la misma un encapsulante sólido. Además, en el mismo tambor de extrusora se pueden introducir encapsulantes líquidos en la mezcla a través de una o más toberas de pulverización. El alimentador lateral puede ser un alimentador de husillo doble convencional. La temperatura del tambor se regula dependiendo de la sensibilidad al calor del encapsulante y se puede ajustar, por ejemplo, a temperaturas entre aproximadamente 30 y 90 grados C.

La temperatura del producto en el lugar de entrada del encapsulante en el tambor 7 es suficientemente baja para no destruir térmicamente ni desintegrar el encapsulante. Si el encapsulante es sensible al oxígeno, la tolva (no mostrada) del alimentador lateral (no mostrado) se puede inundar opcionalmente con CO<sub>2</sub> o nitrógeno. Una vez que se ha introducido la mezcla en la sección de tambor, ésta es transportada a la sección de tambor 8 y después a la sección de tambor 9. Estas dos secciones pueden incluir elementos de husillo con paso de avance y posición escalonada, que mezclan los ingredientes añadidos en la matriz reduciendo al mismo tiempo al mínimo la aportación de energía de cizalladura. Simultáneamente, la temperatura de los tambores 8 y 9 se puede mantener en un nivel suficientemente bajo para no destruir térmicamente el encapsulante y asegurar que las propiedades de viscosidad de la pasta son suficientemente altas para permitir la extrusión y formación de cordones que pueden ser cortados en píldoras. Las temperaturas pueden oscilar entre 25°C y 95°C, preferentemente alrededor de 40°C a 80°C.

Después de salir de la sección de tambor 9 de la extrusora, la masa entra en el área de boquilla, donde se distribuye entre multitud de aberturas. La tasa de producto de extrusión por área de boquilla, que debería ser menor de aproximadamente 5 kg/h por mm<sup>2</sup>, preferentemente menor de 3 kg/h por mm<sup>2</sup> y de forma especialmente preferente menor de aproximadamente 0,5 kg/h por mm<sup>2</sup>, es de suma importancia. Unas tasas altas conducirán a mayores tasas de cizalladura dentro de la boquilla que provocarán un aumento de la disipación de la viscosidad, y de la presión y temperatura, que puede influir en el encapsulante y producir una expansión no deseada del producto.

La FIG. 3 muestra una ejecución alternativa de la invención, donde los ingredientes sólidos cargados pueden ser almidón pregelatinizado o harina con propiedades específicas, como la harina de trigo duro que se utiliza normalmente para producir pasta, por ejemplo sémola. Como muestra la FIG. 3, la carga seca y al menos un componente adicional para influir en las propiedades de liberación se introducen en el tambor 1 sin cocción. Los sólidos de la carga seca y el o los componentes para influir en las propiedades de liberación de la matriz se pueden mezclar después con agua en el tambor 2 para hidratar los ingredientes de la carga seca. En este caso, la humedad debe ser lo suficientemente alta para obtener una viscosidad suficientemente baja sin desestructurar o dextrinizar el almidón pregelatinizado. Por ejemplo, el contenido de humedad añadido puede oscilar entre aproximadamente un 20% y un 45% en peso, preferentemente entre aproximadamente un 25% y un 35% en peso, por ejemplo aproximadamente un 30% en peso. Como muestra el perfil de temperaturas de tambor en la FIG. 3, la temperatura del tambor de extrusora 1 se mantiene aproximadamente a temperatura ambiente, pero los tambores 2 y 3 deben estar a aproximadamente entre 40°C y 100°C para mantener una baja viscosidad y una baja aportación de energía mecánica específica. Los encapsulantes se pueden añadir en el tambor 4 y/o en el tambor 5 con mezcla y transporte continuos. El producto se puede enfriar en los tambores 4, 5 y 6 al final de la extrusora, de modo similar al descrito en relación con la FIG. 2. Por tanto, la temperatura de los tambores 4, 5 y 6 se puede mantener en un nivel lo suficientemente bajo para no destruir térmicamente el encapsulante y asegurar que las propiedades de viscosidad de la pasta son suficientemente altas para permitir la extrusión y formación de cordones que pueden ser cortados en píldoras. Las temperaturas pueden oscilar entre 20°C y 95°C. Después de salir de la sección de tambor 6 de la extrusora, la masa entra en el área de boquilla, donde se distribuye entre multitud de aberturas.

La FIG. 4 muestra un producto esférico que se puede producir de acuerdo con la presente invención. La píldora mostrada en la FIG. 4 tiene un revestimiento primario de un ingrediente filmógeno que envuelve o reviste el material de matriz subyacente. Un encapsulante, que ha sido previamente revestido con un revestimiento secundario de un ingrediente filmógeno, está encapsulado o rodeado por el material de matriz. El revestimiento primario y el revestimiento secundario pueden tener composiciones iguales o diferentes.

La FIG. 5 muestra un ejemplo de cuatro propiedades de liberación básicas de los productos encapsulados de la presente invención, que dependen de la presencia, el espesor y el material de un revestimiento para las partículas extrudidas discretas o para el encapsulante. De acuerdo con la presente invención, un factor primario que determina las propiedades de liberación del encapsulante de la matriz es el material de matriz, y en particular su difusividad o solubilidad (frente a líquidos acuosos o digestivos). La difusividad o solubilidad se puede controlar mediante el carácter hidrófobo de al menos un componente de matriz adicional cercano al almidón. Además, como muestra la FIG. 5, con un revestimiento primario relativamente delgado y un revestimiento secundario relativamente delgado se puede lograr una liberación rápida y temprana del encapsulante de la matriz. Con un revestimiento primario relativamente delgado y un revestimiento

secundario relativamente grueso se puede obtener una liberación lenta pero temprana. Con un revestimiento primario relativamente grueso y un revestimiento secundario relativamente delgado se puede lograr una liberación rápida pero tardía. Con un revestimiento primario relativamente grueso y un revestimiento secundario relativamente grueso se puede lograr una liberación lenta y tardía.

- 5 Los productos encapsulados de la presente invención se pueden incorporar con o sin molienda en alimentos destinados al consumo humano o animal, como productos horneados, por ejemplo pan, obleas, galletas, galletas saladas, *pretzels*, pizzas y rollitos; cereales de desayuno listos para el consumo; cereales calientes; productos de pasta; aperitivos tales como aperitivos de frutas, aperitivos salados, aperitivos basados en cereales y palomitas de microondas; productos lácteos tales como yogur, queso y helado; dulces tales como caramelos duros, caramelos blandos y chocolate; bebidas; comida para animales; alimentos para mascotas tales como comida para perros y comida para gatos; alimentos de acuicultura tales como comida para peces y comida para gambas; y alimentos para fines especiales tales como alimento para bebés, preparados para lactantes, comida para hospitales, productos dietéticos de uso médico, alimentos para deportistas, alimentos para aumentar el rendimiento o barras nutricionales, o alimentos enriquecidos, mezclas o mezclas previas alimenticias para uso doméstico o servicios de alimentación, como mezclas previas para sopas o jugo de carne, mezclas de postre, mezclas para comidas, mezclas para hornear, como mezclas para pan y mezclas para bizcochos, y harina de panadero.

- 20 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos, en los que todas las partes, porcentajes, proporciones y relaciones son en peso y todas las temperaturas se indican en °C, a no ser que se indique otra cosa.

### Ejemplo 1

#### Encapsulación de un componente farmacéutico sensible soluble en agua

- 25 Se puede encapsular acetilcisteína introduciendo una mezcla preparada de un 96,3% de almidón de maíz, un 3% de polietileno de baja densidad (PEBD) y un 0,7% de monoestearato de glicerina (MEG) a una velocidad de 4,0 kg/h en un primer tambor de alimentación de una extrusora de husillo doble de giro solidario. Además de la mezcla de almidón de maíz/MEG/PEBD, en el tambor n° 1 se introdujo aceite vegetal por medio de una bomba de émbolo a una velocidad de 0,17 kg/h. Después se añadió agua a la mezcla a una velocidad de 1,1 kg/h por medio de una bomba de émbolo a través de un acceso de inyección de líquidos del tambor n° 2. La extrusora utilizada era una Werner y Pfleiderer ZSK 25 con un diámetro de husillo de 25 mm. La configuración de husillo y el perfil de temperaturas de tambor utilizados correspondían a los descritos en relación con la FIG. 2. La extrusora utilizada tenía nueve secciones de tambor. Cada sección de tambor estaba provista de perforaciones para calentar o enfriar los tambores individuales. Los tambores 1 y 2 estaban refrigerados con agua corriente, el tambor 3 estaba calentado a 100°C y los tambores 4 y 5 estaban calentados a 120°C utilizando aceite térmico resistente al calor cuya temperatura se controlaba a través de dos unidades de control independientes (SINGLE, ALEMANIA). Los tambores 6, 7, 8 y 9 estaban refrigerados con agua corriente a una temperatura constante de 15°C.

- 40 Los elementos de husillo estaban dispuestos de modo que primero se transportaba el material desde el tambor de alimentación hasta los tambores cerrados subsiguientes para posibilitar la adición y mezcla de ingredientes adicionales, aumentando al mismo tiempo el grado de llenado para calentar el producto eficazmente mediante transferencia de calor por conducción con las paredes de tambor. Los tambores 3 y 4 y la primera parte del tambor 5 estaban destinados al calentamiento del producto. La configuración de husillo en estos tambores estaba diseñada para mantener un tiempo de permanencia suficiente con el fin de gelatinizar al menos parcialmente el almidón y al mismo tiempo mezclar los ingredientes adicionales con una viscosidad suficientemente baja para evitar una dextrinización sustancial del almidón. Esto se logró mediante el alto contenido de humedad (30,9%) y la adición de aceite (3,2%) y emulsionante (0,7%) en las cantidades añadidas, en combinación con una velocidad de rotación de husillo suficientemente baja, que se mantuvo constante a 150 rpm.

- 50 La alta temperatura en el tambor n° 5 también podía permitir una eliminación suficiente de la humedad para obtener un contenido de humedad suficientemente bajo con el fin de posibilitar una conformación y un corte adecuados del producto de extrusión después de salir de la extrusora. Se ha comprobado que unos contenidos de humedad relativamente altos en el producto de extrusión, por ejemplo valores superiores a aproximadamente un 30%, tienden a hacer que el material sea difícil de conformar en la boquilla en cordones estables. Además se ha comprobado que los cordones más blandos y húmedos son sumamente difíciles de cortar después de salir de la extrusora, en particular en la cara de boquilla utilizando cortadoras rotativas de alta velocidad. Por tanto, se ha constatado que resulta ventajoso cocer el almidón con contenidos de humedad relativamente altos para evitar la dextrinización y una cizalladura excesiva, pero después reducir el

nivel de humedad antes de la extrusión para evitar que el producto de extrusión se colapse y asegurar una conformación adecuada.

5 Se ha observado que la dextrinización durante la extrusión conduce a la formación de dextrina durante el proceso de cocción y hace que la masa sea pegajosa al salir de la extrusora, lo que puede reducir gravemente la capacidad de cortar la masa en partículas discretas. Por consiguiente, un objetivo adicional de esta invención es minimizar la dextrinización y reducir la humedad después de la cocción para posibilitar la conformación y el corte de partículas discretas que, después de su enfriamiento y secado, presenten propiedades específicas de liberación del encapsulante.

10 Después de reducir el contenido de humedad de la masa plastificada, la masa se enfrió a una temperatura suficientemente baja en el tambor 6. Los elementos de husillo son elementos transportadores que pueden estar escalonados y de este modo proporcionar un tiempo de permanencia prolongado para aumentar el grado de llenado, posibilitando así un enfriamiento eficaz.

15 El tambor 7 se dejó abierto para la adición del encapsulante y se mantuvo a una temperatura de 15 grados C. La temperatura del producto en este tambor era de 25°C. Los elementos de husillo eran elementos de paso alto para posibilitar una entrada suficiente de material. También es posible utilizar una pieza de inserción de tambor de soporte adicional para evitar la acumulación de producto mientras éste está siendo transportado a través de esta sección de tambor abierta.

20 La acetilcisteína se alimentó al tambor 7 a una velocidad de 0,4 kg/h, se transportó al siguiente tambor y se mezcló dentro del material de matriz utilizando elementos de mezcla distributivos de baja cizalladura. El encapsulante se introdujo en la extrusora aproximadamente a temperatura ambiente. La elección de los elementos de husillo y su configuración en esta sección fue tal que los elementos no tenían que aportar una alta energía mecánica, sino que tenían que seguir mezclando el encapsulante dentro de la matriz. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el uso de los llamados elementos de mezcla distributivos, que proporcionan un flujo de fuga axial en combinación con una acción de troceado y un mínimo de acción de amasado.

30 Los últimos 2 a 3 l/d de longitud de husillo se pueden utilizar para generar suficiente presión para extrudir el material a través de las aberturas de boquilla. La boquilla utilizada incluía 20 aberturas, dispuestas en dos círculos de diez taladros, incluyendo cada una un taladro cilíndrico de 2 mm a lo largo de 4 mm y una abertura estrecha posterior de 1 mm a lo largo de una longitud de 2 mm. La abertura más grande de la primera parte de las boquillas es crítica para evitar una disipación sustancial de energía dentro de la boquilla por cizalladura excesiva que conduciría a un aumento de la temperatura de producto y, por tanto, provocaría una destrucción térmica del encapsulante. Adicionalmente unos canales de boquilla demasiado estrechos producen presiones mayores delante de la boquilla y pueden conducir a un sobrecalentamiento del producto en el último tambor a pesar de la refrigeración. La temperatura de producto de la matriz en el punto de introducción del encapsulante era de aproximadamente 25°C. La temperatura de producto a la salida de la boquilla era de 52°C. La presión en la boquilla era de 80 bar. El tiempo de permanencia medio del encapsulante desde el lugar de introducción hasta la salida de la boquilla era de aproximadamente 35 segundos.

40 En base al cálculo, el caudal máximo de producto de extrusión por área de boquilla es de 0,361 kg/h por  $\text{mm}^2$ , basado en la cantidad total de componentes introducidos en la extrusora.

45 Inmediatamente después de que el producto de extrusión saliera de la extrusora, éste se cortó en píldoras individuales de aproximadamente 1 mm de longitud, lo que permitía que las píldoras tuvieran unas dimensiones aproximadamente esféricas. El producto de extrusión se puede pulverizar opcionalmente con aceite u otras sustancias filmógenas mientras es cortado. Después de la extrusión, las píldoras extrudidas se secaron a 30°C durante aproximadamente 12 horas hasta un contenido de humedad final de aproximadamente un 8% en peso.

50 Las píldoras secas eran estables en agua durante 16 horas y la acetilcisteína podía estar suficientemente encapsulada dentro de la matriz para posibilitar una liberación controlada bajo condiciones apropiadas. Las condiciones de liberación apropiadas pueden consistir en una liberación en un entorno acuoso o de jugos gástricos que permite una liberación del encapsulante de no más de aproximadamente un 10% en aproximadamente 1 hora a no menos de aproximadamente un 90% en aproximadamente 24 horas.

### **Ejemplo 2 y Ejemplo comparativo 1**

#### Encapsulación de un componente sensible al calor antes y después de tratamiento térmico

En este ejemplo se evaluó el efecto de la adición del encapsulante antes y después de un tratamiento térmico. La extrusora utilizada fue la misma que se empleó en el Ejemplo 1 y la velocidad de rotación del husillo era de 150 rpm. En el tambor nº 1 se introdujo una mezcla de un 99,7% en peso de almidón con un 0,3% de MEG a 4,0 kg/h. Después se introdujo aceite vegetal en el tambor nº 1 a una velocidad de 0,39 kg/h.

5 También se introdujo en el barril 1 ácido ascórbico a una velocidad de 1,15 kg/h (Ejemplo Comparativo 1) y se expuso al siguiente perfil de temperaturas de tambor: Tambor (15°C), Tambor 2 (15°C), Tambor 3 (120°C), Tambor 4 (140°C), Tambor 5 (140°C), Tambor 6 (15°C), Tambor 7 (15°C), Tambor 8 (15°C), Tambor 9 (15°C). En base al cálculo, el caudal máximo de producto de extrusión por área de boquilla es de 0,352 kg/h por mm<sup>2</sup>, basado en la cantidad total de componentes introducidos en la extrusora. El análisis de ácido ascórbico

10 después de la extrusión dio como resultado una pérdida de un 72,3%.

En el Ejemplo 2 se utilizaron las mismas condiciones de extrusión, excepto que el ácido ascórbico se introdujo en el barril nº 7 a una temperatura de producto de aproximadamente 20°C y el análisis posterior dio como resultado una pérdida de ácido ascórbico de sólo un 12,2%. Después de la extrusión, las píldoras extrudidas se secaron a 30°C durante aproximadamente 12 horas y presentaban un contenido de humedad final de aproximadamente un 8%. Las píldoras secas eran estables en agua durante 16 horas y el ácido ascórbico podía estar suficientemente encapsulado dentro de la matriz para posibilitar una liberación controlada bajo condiciones apropiadas.

15

### Ejemplo 3

#### Encapsulación de un componente soluble en grasas y sensible al calor

20 En este ejemplo se encapsuló un componente soluble en grasas y sensible al calor. La extrusora utilizada fue la misma que se empleó en el Ejemplo 1 y la velocidad de rotación del husillo era de 150 rpm. En el tambor nº 1 se introdujo una mezcla de un 96,7% en peso de almidón, un 3% en peso de PEBD y un 0,3% de MEG a 4,0 kg/h. Después se introdujo aceite vegetal en el tambor nº 1 a una velocidad de 0,16 kg/h. Se utilizó el siguiente perfil de temperaturas de tambor: Tambor 1 (15°C), Tambor 2 (15°C), Tambor 3 (120°C), Tambor 4

25 (140°C), Tambor 5 (140°C), Tambor 6 (15°C), Tambor 7 (15°C), Tambor 8 (15°C), Tambor 9 (15°C). El ácido salicílico encapsulante se puede introducir en el tambor 7 a una velocidad de 1,15 kg/h y a una temperatura de 20°C. El encapsulante se mezcló dentro de la matriz y se extruyó en cordones, que se cortaron junto a la boquilla en píldoras esféricas individuales con un diámetro de aproximadamente 1 mm. En base al cálculo, el caudal máximo de producto de extrusión por área de boquilla es de 0,338 kg/h por mm<sup>2</sup>, basado en la

30 cantidad total de componentes introducidos en la extrusora. Después de la extrusión, las píldoras extrudidas se secaron a 30°C durante aproximadamente 12 horas hasta un contenido de humedad final de aproximadamente un 8% en peso. Las píldoras secas eran estables en agua durante 16 horas y el ácido salicílico podía estar suficientemente encapsulado dentro de la matriz para posibilitar una liberación controlada bajo condiciones apropiadas.

### 35 Ejemplos 4 a 8 y ejemplo comparativo 2

#### Encapsulación de una sustancia soluble en agua y sensible al calor en diversas matrices

En los Ejemplos 4 a 8 y el Ejemplo Comparativo 2 se utilizó la extrusora del Ejemplo 1 para encapsular una sustancia soluble en agua y sensible al calor, ácido ascórbico, en diversas matrices utilizando diversas condiciones de extrusión. En los Ejemplos 4 a 8 se empleó un componente de control de la tasa de liberación, pero no en el Ejemplo Comparativo 2. Se evaluó la tasa de liberación del ácido ascórbico en ácido metafosfórico de las matrices. En la Tabla 1 se muestran las composiciones de matriz, las condiciones de extrusión y los resultados de liberación:

40

45 Tabla 1: Composiciones de matriz, condiciones de extrusión y resultados de liberación

	Unidades	Ej.Comp. 2	4	5	6	7	8
<b>Ingrediente (premezclado)</b>	kg	M1	M3	M4	M6	M6(AA/aceite)	M9 (hidróf.)
Almidón de maíz		4,00	3,00	3,00	3,00	3,00	0,00
Gluten de trigo		0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
Gelatina		0,00	0,00	0,00	0,50	0,50	0,00
Cera		0,00	0,50	1,00	0,50	0,50	0,00
MEG		0,00	0,04	0,04	0,04	0,04	0,00
Almidón de maíz hidrófilo		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

	Unidades	Ej.Comp. 2	4	5	6	7	8
Total		4,00	4,54	5,04	5,04	5,04	4,00
<b>Condiciones de extrusión</b>							
Tasa de aliment. Pre-mezcla de matriz	kg/h	4,00	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Tasa aliment. aceite	kg/h	0,00	0,00	01,6	0,00	0,00	0,00
Tasa aliment. agua	kg/h	1,05	1,82	1,32	2,38	1,15	1,15
Pre-mezcla Ác. ascórbico/aceite							
Aceite	kg/h	0,00	0,00	0,00	0,00	1,12	0,00
Ácido ascórbico	kg/h	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
rpm husillo	min <sup>-1</sup>	150	150	160	150	150	150
T tambor 1	°C	15	15	15	15	15	15
T tambor 2	°C	15	15	15	15	15	15
T tambor 3	°C	120	120	150	140	140	140
T tambor 4	°C	150	150	165	165	165	165
T tambor 5	°C	150	150	165	165	165	165
T tambor 6	°C	15	15	15	15	15	15
T tambor 7	°C	15	15	15	15	15	15
T tambor 8	°C	15	15	15	15	15	15
T tambor 9	°C	15	15	15	15	15	15
Presión	bar	90	40	45	15	-	50
T de boquilla	°C	62	57	86	66	-	71
<b>Otros datos</b>							
% ácido ascórbico añadido (base seca)	% peso	7,1	3,9	7,1	8,57	31,8	3,74
<b>% en peso de ác. ascórbico liberado en ác. metafosfórico</b>							
0 minutos		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30 minutos		56,00	73,28	3,37	15,85	45,02	41,91
60 minutos		80,21	86,39	5,11	26,29	-	-
90 minutos		91,72	-	5,52	32,34	73,08	-
120 minutos		94,96	-	6,49	33,49	77,40	82,63
240 minutos		107,42	94,61	7,27	34,77	92,67	97,39

Los datos de liberación de ácido ascórbico en ácido metafosfórico han sido corregidos por la destrucción de ácido ascórbico por el ácido metafosfórico con el tiempo dividiendo el valor analítico entre un factor de corrección que oscila entre 1,0 (a los 0 minutos) y 0,906 (a los 240 minutos).

- 5 Los datos de liberación también se presentan en forma gráfica en la FIG. 6, que muestra un gráfico del porcentaje de encapsulante liberado en ácido metafosfórico en función del tiempo. Tal como demuestran los datos presentados en la Tabla 1 y la FIG. 6, en el Ejemplo Comparativo 2 (M1) el almidón puro no presenta una matriz suficiente para la encapsulación, ya que el tiempo para liberar el 100% del encapsulante es demasiado corto. Por tanto, se añade al menos un componente adicional para controlar el carácter hidrófobo y controlar la liberación del encapsulante. Como muestran los Ejemplos 4-8, la adición de componentes de matriz tales como lípidos y/o proteínas desplaza las propiedades de retención de encapsulante esencialmente hacia unos tiempos de retención más largos.

### Ejemplo 9

#### Encapsulación de sustancias sensibles al calor en diversas matrices

- 15 Los encapsulantes o componentes sensibles al calor se pueden encapsular en diversas matrices utilizando la extrusora, la configuración de husillo, la configuración de tambores, la velocidad de husillo (150 rpm) y la configuración del Ejemplo 1. El perfil de temperaturas utilizable es: Tambor 1 (15°C), Tambor 2 (15°C), Tambor 3 (120°C), Tambor 4 (140°C), Tambor 5 (140°C), Tambor 6 (35°C), Tambor 7 (35°C), Tambor 8 (35°C), Tambor 9 (35°C). En otra realización, la temperatura en los tambores 4 y 5 puede ser de 150°C.
- 20 En la Tabla 2 se muestran los ingredientes y sus concentraciones que pueden ser utilizados en matrices para variar la tasa de liberación del encapsulante:

Tabla 2: Componentes de matriz y concentraciones de los mismos

Componente de matriz de	a bajo	a medio	Función máx	
<u>Carbohidratos</u>				
Almidón vegetal	1	40	99	material de matriz base
Ciclodextrina	0	10	60	influye en la encapsulación molecular
Almidón hidrófobo	0	20	40	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
<u>Fuentes de proteína</u>				
Gluten de trigo	0	10	50	influye en la adición de aceite/grasa tolerable
Con. proteína de soja	0	10	50	influye en la adición de aceite/grasa tolerable
Caseína	0	10	50	influye en la adición de aceite/grasa tolerable
Gelatina	0	10	30	influye en las propiedades de absorción de agua y en la adición de aceite
<u>Fuentes de hidrocoloide</u>				
Guar	0	5	30	aumenta la capacidad de absorción de agua
Pectina	0	5	30	aumenta la capacidad de absorción de agua
Goma arábica	0	5	30	aumenta la capacidad de absorción de agua
<u>Lípidos y lipoides</u>				
Aceite vegetal	3	10	20	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
Parafina	0	5	20	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
MEG	1	5	10	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
Goma laca	0	5	20	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
<u>Polímeros sintéticos</u>				
PEBD	0	2	6	influye en el carácter hidrófobo de la matriz
Polivinilpirrolidona	20	40	60	plastificante, posibilita la dispersión molecular

5 Una mezcla de almidón y/o plastificante y uno o más de los componentes citados se puede introducir en el tambor nº 1 a una velocidad de 4,0 kg/h. El aceite vegetal o cualquier otra sustancia hidrófoba se puede introducir en el tambor nº 1 a una velocidad entre 0,1 y aproximadamente 3 kg/h. El encapsulante se puede introducir en el tambor 7 a una velocidad entre 0,1 y 3 kg/h y a una temperatura de aproximadamente 20°C. El encapsulante se puede mezclar dentro de la matriz y extrudir en cordones que se cortan junto a la boquilla en píldoras esféricas individuales con un diámetro de aproximadamente 1 mm. Después de la extrusión, las píldoras extrudidas se pueden secar a 30°C durante un tiempo suficiente, por ejemplo aproximadamente 12 horas, hasta un contenido de humedad final de aproximadamente un 8% en peso. Las píldoras secas pueden ser estables en solución acuosa durante un tiempo suficiente, por ejemplo 16 horas, y el encapsulante puede estar suficientemente encapsulado dentro de la matriz para posibilitar una liberación controlada bajo condiciones apropiadas.

15 El encapsulante se puede pre-tratar antes de la encapsulación utilizando un material pulverizable, como una solución alcohólica de zeína, un material basado en quitina, goma laca, parafina o un material de revestimiento similar. Con este fin, el encapsulante se puede introducir en un tambor de revestimiento rotativo, utilizado comúnmente en la industria de los caramelos. La composición de revestimiento, por ejemplo zeína en una concentración de, por ejemplo, un 10% de zeína, se puede aplicar como un revestimiento sobre la superficie del encapsulante. El tambor se puede tratar con aire caliente para facilitar el secado del disolvente. Después de secar el encapsulante revestido, éste se puede introducir en la extrusora tal como se describe en el Ejemplo 1. El revestimiento adicional puede controlar adicionalmente la tasa de liberación del encapsulante después de que la matriz se haya disuelto y el encapsulante se dispersa en el entorno para ejercer su acción prevista.

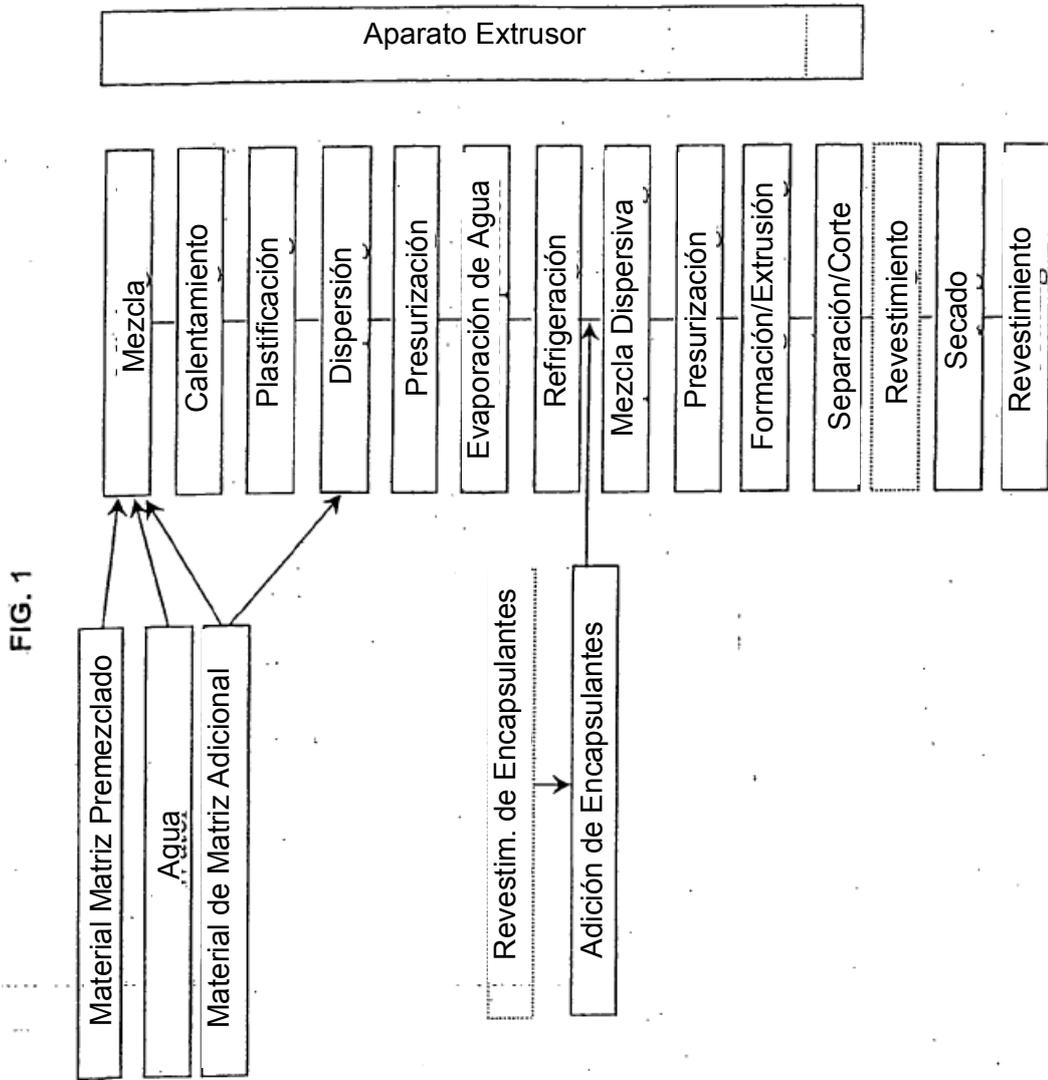
25 Después de la extrusión bajo las condiciones de proceso descritas, las píldoras obtenidas se pueden revestir con una película de espesor variable para retrasar el acceso de líquidos acuosos o digestivos a la matriz y, por tanto, retrasar la disolución de la matriz. Para ello se puede utilizar un material pulverizable, como una solución alcohólica de zeína, un material basado en quitina, goma laca, parafina o un material filmógeno o de revestimiento similar. Las píldoras extrudidas se pueden introducir en un tambor de revestimiento rotativo, un dispositivo utilizado comúnmente en la industria de los caramelos y golosinas, y sobre el encapsulante se puede aplicar como revestimiento una solución de aproximadamente un 10% en peso de zeína y aproximadamente un 90% en peso de alcohol isopropílico u otro disolvente. El tambor se puede tratar con aire caliente para facilitar el secado y la eliminación del disolvente. El revestimiento adicional puede controlar adicionalmente la tasa y el tiempo de liberación del encapsulante y puede proporcionar un control completo sobre las propiedades de liberación del encapsulante. Está previsto que las propiedades de liberación sigan el diagrama esquemático de la FIG. 5.

**Reivindicaciones**

1. Método para encapsular o embeber de forma continua un componente en una matriz, que comprende:
  - 5 a. mezclar al menos un material de matriz plastificable que incluye un biopolímero con al menos un plastificante y al menos un componente para controlar la tasa de liberación de un encapsulante, realizándose dicha mezcla bajo condiciones de baja cizalladura para plastificar el material plastificable sin destruir esencialmente el material o los materiales plastificables y sin cocción o gelatinización del material o los materiales plastificables, con el fin de obtener una masa plastificada esencialmente homogénea, comprendiendo dicho material de matriz plastificable al menos un elemento seleccionado de entre el grupo consistente en trigo duro, sémola y almidón pregelatinizado, comprendiendo dicho material de matriz plastificado una harina de trigo duro o almidón pregelatinizado, oscilando la temperatura de procesamiento máxima entre 40°C y 100°C, y comprendiendo dicha masa plastificada al menos un 40% en peso del material o los materiales de matriz, con respecto al peso del producto final;
  - 10 b. mezclar al menos un encapsulante con dicha masa plastificada para obtener una mezcla conformable, realizándose dicha mezcla en condiciones de baja cizalladura y baja temperatura para evitar esencialmente una destrucción térmica de dicho o dichos encapsulantes, consistiendo dicho encapsulante en al menos un componente farmacéutico, nutracéutico, nutricional, aromatizante o un componente biológicamente activo y estando presente éste en una cantidad del 1% en peso al 85% en peso, con respecto al peso del material o los materiales de matriz;
  - 15 c. extrudir dicha mezcla conformable a través de una boquilla para obtener un producto de extrusión; y
  - 20 d. cortar el producto de extrusión en piezas.
- 25 2. Método según la reivindicación 1 que adicionalmente incluye mezclar al menos un compuesto con alta capacidad de absorción de agua, seleccionado entre el grupo consistente en una proteína de origen animal, una proteína de trigo, soja o cereales y un hidrocoloide, con el material de matriz plastificable.
3. Método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque dicho biopolímero es un carbohidrato.
- 30 4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porquedicha masa plastificada incluye almidón que no está esencialmente desestructurado o dextrinizado.
5. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha mezcla conformable se extrude a través de una boquilla con múltiples aberturas, oscilando el diámetro de las aberturas entre 0,5 mm y 1 mm.
- 35 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porquedicho material de matriz plastificable incluye trigo duro.
7. Producto encapsulado obtenido mediante el método de la reivindicación 1, que comprende partículas sólidas discretas, incluyendo cada partícula:
  - 40 un encapsulante disperso por toda una masa plastificada, y al menos un componente para controlar la tasa de liberación del encapsulante, consistiendo dicho encapsulante en al menos un componente farmacéutico, nutracéutico, nutricional, aromatizante o un componente biológicamente activo, comprendiendo dicha masa plastificada al menos un material de matriz plastificable seleccionado de entre el grupo consistente en trigo duro, sémola, harina de trigo duro y almidón pregelatinizado, que no está cocido ni gelatinizado y comprende al menos un 40% en peso de dicho o dichos materiales de matriz, con respecto al peso del producto final, y al menos un plastificante, formando en
  - 45 encapsulante y el material de matriz plastificado una mezcla al menos esencialmente homogénea, y oscilando la cantidad de dicho encapsulante entre un 1% en peso y un 85% en peso, con respecto al peso del material de matriz.
- 50 8. Producto encapsulado según la reivindicación 7, que adicionalmente comprende un compuesto con alta capacidad de absorción de agua seleccionado de entre el grupo consistente en una proteína de origen animal, una proteína de trigo, soja o cereales y un hidrocoloide.
9. Producto encapsulado según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porquedicho material de matriz incluye sémola o trigo duro.

## ES 2 565 163 T3

10. Producto encapsulado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque dicho encapsulante comprende al menos uno de entre el grupo consistente en enzimas, microorganismos y ácidos grasos insaturados.
- 5 11. Producto encapsulado según la reivindicación 9, caracterizado por que dicho material de matriz comprende una proteína y dicho encapsulante comprende una enzima o microorganismo.
12. Producto encapsulado según la reivindicación 11, caracterizado por que dicha proteína es de origen vegetal.
13. Producto encapsulado según la reivindicación 11, caracterizado por que dicha proteína incluye gluten.
- 10 14. Producto encapsulado según la reivindicación 7, caracterizado por que comprende: partículas sólidas discretas que presentan una configuración esencialmente uniforme y un tamaño de partícula de menos de 1 mm, comprendiendo cada partícula una dispersión de un encapsulante disperso dentro de un material de matriz esencialmente homogéneo, incluyendo dicho material de matriz un almidón no cocido.
- 15 15. Producto encapsulado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizado por que dicho encapsulante incluye microorganismos.



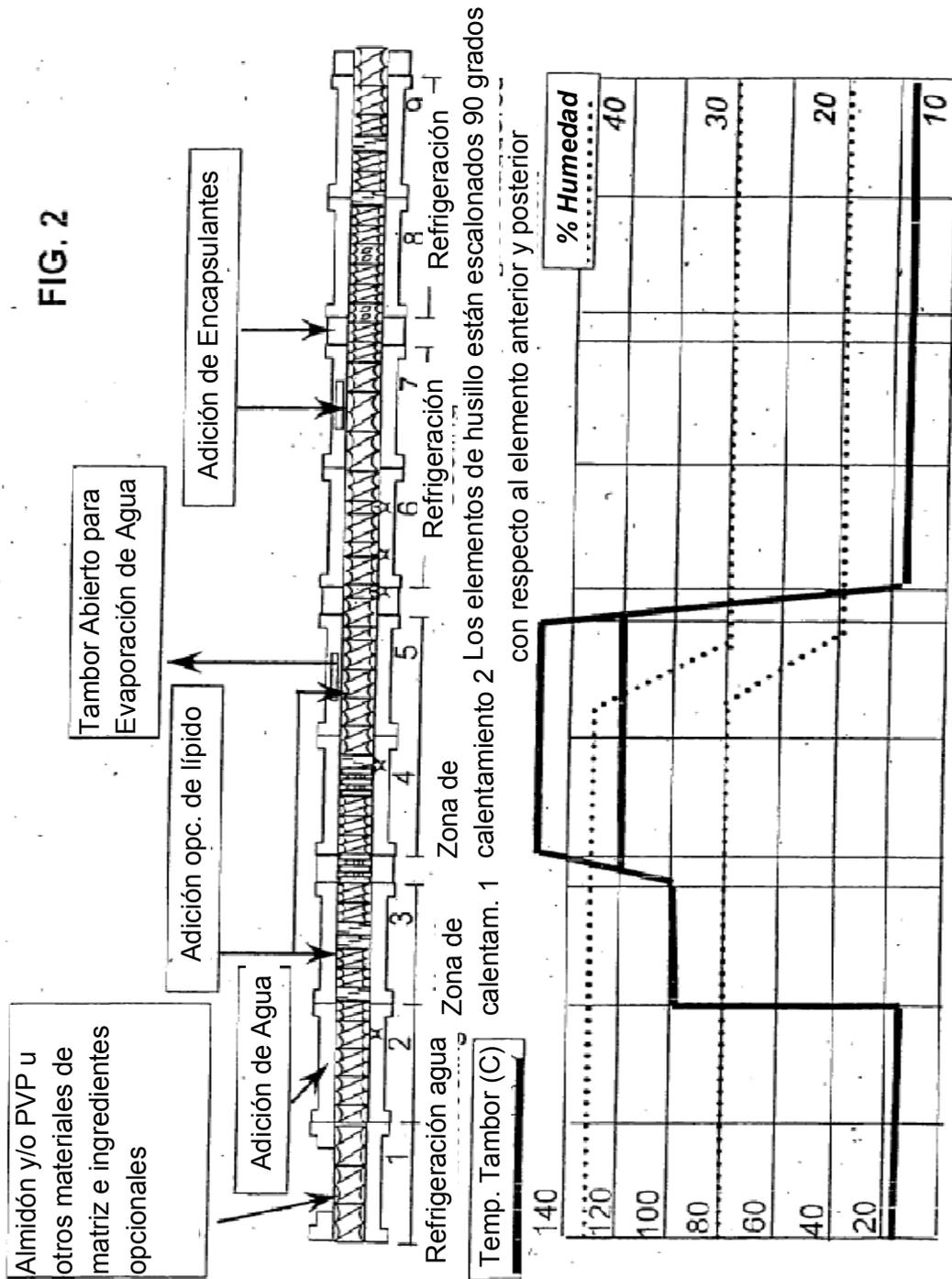


FIG. 3

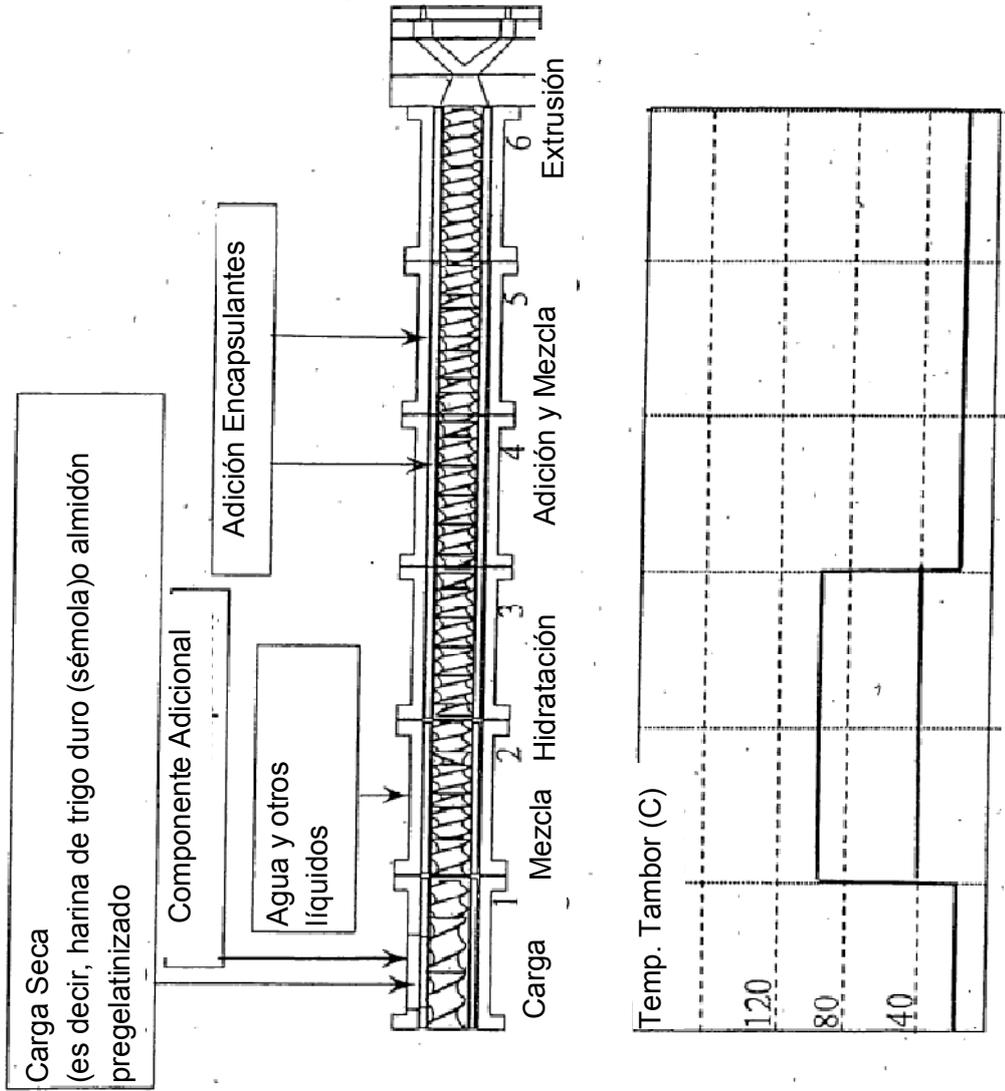


FIG. 4

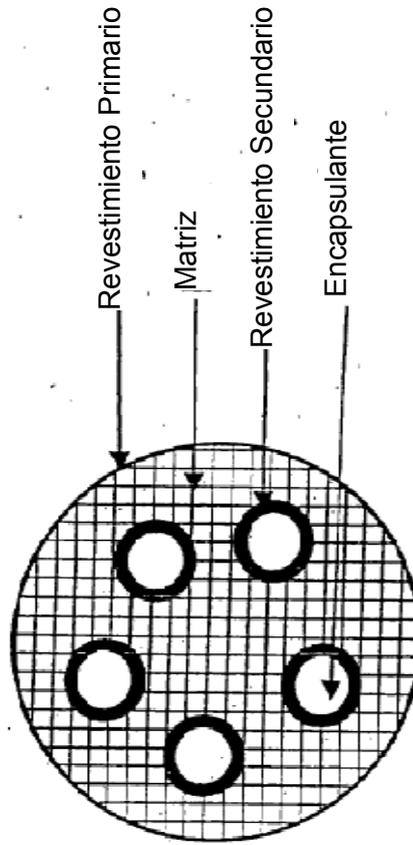


FIG. 5

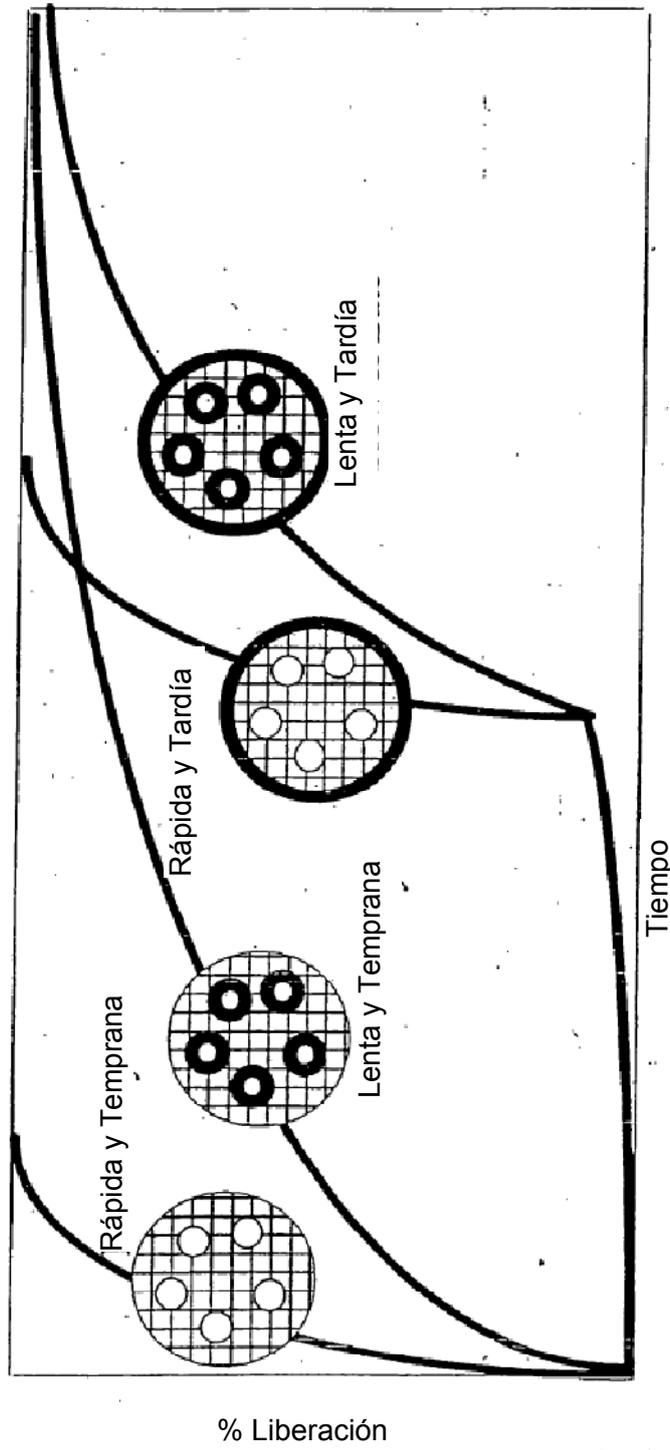


FIG. 6

