

Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemo@colomsat.net.co

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00074264 00000001

Folios: 131

Fecha (AMD): 2000-10-10 16:29:38

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E

S

D

COD 01

SOLICITUD N° 00074264

FECHA SOLICITUD SEPTIEMBRE 29, 2000

PATENTE ENCAPSULADO DE COMPONENTES SENSIBLES EN UNA
MATRIZ PARA OBTENER PARTÍCULAS DISCRETAS ESTABLES DURANTE
EL ALMACENAMIENTO

SOLICITANTE GENERAL MILLS, INC

ASUNTO PRESENTACIÓN PRIORIDAD

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad
solicitante, en esta oportunidad por el presente escrito me permito presentar

- Copia certificada de la prioridad Estadounidense reivindicada 09/410,017 de
Octubre 1 de 1999
- Traducción al español de la mencionada prioridad

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 3 meses que exige el
Convenio de París, toda vez que la solicitud fué radicada el 29 de Septiembre de
2000

Ruego a usted continuar con el presente trámite

Señor Jefe,



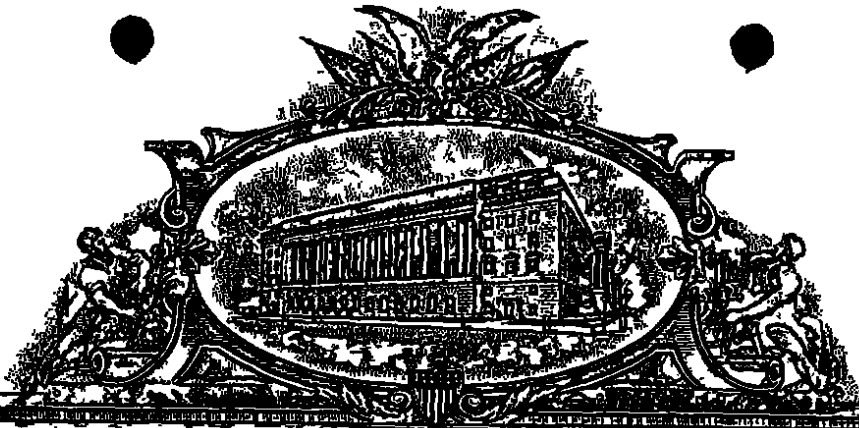
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CCR/srr

P-366

P. 366 8
25 80

PA 294731



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 07, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/410,017

FILING DATE: October 01, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

HOLLANDER LAW FIRM, P L C

INTELLECTUAL PROPERTY LAW
SUITE 305

10300 EATON PLACE
FAIRFAX, VIRGINIA 22030

TELEPHONE 703-383-4800
FAX 703-383-4804
EMAIL: hollander law@prodigy net

IRINA S ZEMEL (D C MD and NJ bars only)

BARRY I HOLLANDER +
+ ALSO ADMITTED IN D C.



October 1, 1999

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D C 20231

Sir

Enclosed is a patent application, together with other papers as indicated, for filing in the Patent and Trademark Office as follows.

Inventor

Title

Bernhard H van Lengerich

Encapsulation Of Sensitive Components Into A
Matrix To Obtain Discrete Shelf-Stable Particles

- (x) Declaration for Patent Application (unexecuted)
() Assignment
() Drawing _____ sheet(s) () formal () informal

- (x) Our check for \$1,234 00 to cover the fees calculated as follows

Basic filing fee	\$ 760.00
Total claims in excess of 20 (22) x \$18 00	\$ 396 00
Total independent claims minus 3 (1) x \$78 00	\$ <u>78.00</u>

TOTAL FEE \$1,234.00

If any discrepancies, please charge or credit our Deposit Account No 501032

Respectfully submitted,

HOLLANDER LAW FIRM, P L C

Barry I. Hollander

Barry I Hollander, Reg No 28,566

encs

5
85
82

ENCAPSULATION OF SENSITIVE
COMPONENTS INTO A MATRIX TO OBTAIN DISCRETE
SHELF-STABLE PARTICLES

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a continuous process for producing shelf-stable, controlled release, discrete, solid particles which contain an encapsulated and/or embedded component such as a heat sensitive or readily oxidizable pharmaceutically, biologically, or nutritionally active component.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 In encapsulating a component in a matrix, the matrix material is generally heated to a sufficiently high temperature to provide a plasticized mass which facilitates embedding or coating of the component. Upon cooling, the matrix material hardens or becomes solidified and protects the encapsulant from
15 undesirable or premature reaction. However, heating of the matrix to plasticize it or to form a melt may deleteriously affect or decompose the encapsulant as well as the matrix material. Additionally, the mixing or high shear used to disperse the encapsulant uniformly throughout the plasticized matrix material may likewise adversely affect the matrix material or encapsulant. Furthermore, the use of high
20 temperatures to plasticize or melt the matrix material may cause evaporation and loss of the encapsulant. The addition of liquids to the matrix material to reduce its viscosity and to facilitate mixing may require excessive drying or evaporation of the plasticizing liquid for the attainment of a formable composition capable of being formed into discrete, substantially uniform pieces. Furthermore, removal of the plasticizing liquid may adversely expand the product, decrease its density, and
25 make the encapsulated component more susceptible to attack or more easily released. These problems involved with the removal of liquid encapsulant are even more pronounced when the commercially available form of the encapsulant is dissolved or dispersed in a liquid. While the liquid may be removed prior to encapsulation by drying, expensive methods such as spray drying, freeze drying, and vacuum drying are generally needed to avoid decomposition of the
30 encapsulant by drying at elevated temperatures. Additionally, the dried

6
86
83

encapsulants may be dusty and may cause adverse health effects when handled in concentrated forms or when inhaled

5 The production of expanded products is disclosed in European patent publication nos EP 0465364 A1 (published January 8, 1992) and EP 0462012 A2 (published December 18, 1991), U S patent no 3,962,416 to Katzen and U S patent no 3,786,123 to Katzen The two European patent publications disclose the production of an anti-obesity food and a method for making it by extrusion of starches with fatty acids into an expanded product having densities between 0.1 and 0.3 g/cm³. U S patent no. 3,962,416 to Katzen discloses an expanded product which contains at least one nutrient and one gelatinized starch

10 U S patent no 3,786,123 to Katzen discloses a method for producing encapsulated nutrients using extrusion temperatures of between 250°F and 400°F and extrusion pressures of between 200 psi to 2500 psi A high protein encapsulating agent containing up to 40% starch may be used The starch is gelatinized and extruded into an expanded product

15 However, in producing a product having controlled release or delayed release, excessive expansion or puffing may result in too rapid release properties or may undesirably expose an encapsulant to destructive reactions For example, an edible composition for delivering encapsulated pharmaceutically or nutritionally active components or for a non-edible agricultural product for delivering biocides or herbicides, it is desirable that the products have a substantially spherical shape and a high density Such products exhibit a substantially low ratio between surface area and volume and thus minimize or prevent surface related destructive reactions that occur upon exposure to air or oxygen and light. The spherical shapes and high densities also minimize the surface which would be available to expose embedded material which is not encapsulated Furthermore, for edible products for delivering pharmaceutically or nutritionally active components, it is desirable that the products are capable of being consumed or swallowed without chewing or substantially no chewing

20 Avoiding the need for mastication, further assures that the products reach the digestive tract without substantial enzymatic hydrolysis in the mouth

25 Furthermore, it helps to control or reduce dissolution of the product in gastric

30

87
84

juice and to control the release of the embedded or encapsulated components in the stomach and/or in the intestine

International patent publication no WO 92/00130 (published January 9, 1992) discloses a continuous process for obtaining an encapsulated, biologically active product in a starchy matrix. A biologically active agent and starch are mixed before extrusion and extruded as a blend, with the encapsulant or biologically active agent being heated together with the starch. Alternatively, a core material to be encapsulated may be added and blended with an aqueous dispersion of starch after the starch and water have been subjected to an elevated temperature sufficient to gelatinize the starch. The extrusion process, it is disclosed, exposes the mix to high shear mechanical action at a temperature above the gelatinization temperature of the starch. The use of extrusion barrel temperatures of between about 58°C and 98°C are disclosed. While these barrel temperatures may be above the gelatinization temperature of starch, the extruder utilized has barrel sections that are only three l/d long. The screw speeds utilized, between 400 rpm and 200 rpm, result in a very short residence time of the blend inside the extruder and barely allow heating up of the starch water mix. As a result, the temperatures obtained are generally too low to obtain substantial gelatinization of native starches. Additionally, the barrel temperatures used are particularly too low for substantial gelatinization of high amylose starch which generally gelatinizes at temperatures substantially above 100°C, for example at 125°C. The use of extrusion barrel temperatures which are not sufficiently high to substantially or completely gelatinize the starch may not form a sufficiently continuous, plasticized and homogeneous matrix for effective embedding or encapsulation.

— In addition, the use of relatively low extrusion temperatures, high speed mixing, and a high viscosity starch composition generally requires a high mechanical energy input. High shear is directly related to high specific mechanical energy, which in turn increases the molecular destructure and dextrinization of starch. Breakdown of the starch molecules, and in particular the amylopectin, increases the solubility of the extruded starch composition in aqueous systems as described in P. Colonna, et al, "Extrusion Cooking of Starch

71-881
85

& Starchy Products," Extrusion Cooking, C Mercier, et al pp 247-319, AACC, St. Paul, Minn (1989) and F. Meuser, et al, "A Systems Analytical Approach To Extrusion," Food Extrusion Science & Technology, ed J Kokini, Dekker Publ , pp 619-630 (1992) Increased solubility of the extruded starch in aqueous systems decreases the stability of the product against moisture and subsequently diminishes or shortens the protection and controlled release of the embedded or encapsulated substances In addition, subjecting the encapsulant to the same high shear and high temperature conditions to which the starch is subjected may adversely affect the encapsulant by at least partially destroying it or decomposing it into unknown solid or volatile substances

Pregelatinized starch is used in numerous applications in the food industry as a swelling agent and for accelerated and extended water absorption in foods such as soups, sauces, instant puddings, baby food, and thickening agents However, it has been found that the use of pregelatinized starch or the use of starch as the only matrix material during extrusion cooking generally results in a matrix which releases the encapsulant too quickly It has been found that the penetration of water into a pure starch matrix causes early release of the encapsulant into the environment. Generally the time to release 100% of the encapsulant is too short to provide a desirable time-release or controlled-release which is effective for delivering the encapsulant at a desired location or time

International patent publication no WO 95/26752 (published October 12, 1995) discloses the production of a food product for the enteric supply of a fatty acid, a fatty acid containing substance, an amino acid, or an amino acid containing substance by at least partially complexing the fatty acid or amino acid in the amylose helix of starch to mask the acid. The product may contain one or more — flavors and colors, fat soluble substances, anti-oxidants, or pharmacologically effective substances The components may be first dry mixed and subsequently fed into an extruder where they are substantially mixed and subsequently heated above the gelatinization temperature of the starch to obtain an elasticized mass which is extruded and formed into pellets However, heat-sensitive components would be destroyed during the heating step

International patent publication no WO 85/04074 to Flashinski, et al

9
89
86

(published September 26, 1985) discloses an insect bait containing an insect-controlling material in a gelatinized starch matrix. The bait is made by coextruding starch with the insect-controlling material at temperature and pressure conditions sufficient to cook and gelatinize the starch. Alternatively, a
5 pregelatinized starch may be mixed with the insect-controlling material and water to form a gel. In the formation of the insect bait by mixing and extruding the components, it is disclosed, it is essential to utilize additives, including the insecticides and repellants which will withstand the extrusion temperatures of starch without the degradation or vaporization. The extrusion temperatures of the
10 insect-bait mixture, depending upon the starch content and other additives, ranges between about 160 to about 310°F at pressures of from about 300 through 800 psi

U. S. patent no. 5,183,690 to Carr, et al discloses a continuous process for imparting predetermined release properties to an encapsulated biologically active agent in a matrix of starchy material. The starchy material, an active agent, and water are continuously blended in an ingredient stream wherein the starchy material is at a solids concentration of at least 40%. The ingredients stream is continuously extruded as an extrudate and the extrudate is continuously recovered. The conditions of blending, extruding, and recovering are preselected to yield the predetermined release properties. The temperature is elevated to at least about 65°C to effect gelatinization of starch and assure an essentially molecular dispersion of the starch in the water. Alternatively, the core material to be encapsulated is added and blended with the aqueous dispersion of starch after the starch and water has been subjected to an elevated temperature sufficient to
25 gelatinize the starch. In this embodiment the aqueous starch stream containing — gelatinized starch may be lowered to a temperature as low as about 25°C before the core material to be encapsulated is added and subjected to high-shear mechanical action. Under such low temperature conditions of admixture it is disclosed, the activity of sensitive biological material, such as bacteria and
30 viruses, is preserved and loss of volatile organic materials is minimized. The rate of swelling of the products in water and the rate of release of active agents are controlled by altering the amount of water present in the starch-agent-water blend

10
90
89

during processing. As the amount of water is decreased, both the swelling rate and the release rate increase. The rate of swelling of the products in water and the rate of release of active agent are also controlled by passage of the extrudate containing starch-agent-water through an exit die of various dimensions. As the exit die is reduced in size, both the rate and extent of swelling increase and the rate of release of agent increases.

Copending U.S. application serial no. 09/269,763, filed April 12, 1999, which is a 35 U.S.C. 371 U.S. National-Stage application of International Patent Application No. PCT/US97/18984, filed October 27, 1997 in the name of Bernhard H. Van Lengerich, and published under International Publication No. WO 98/18610 on May 7, 1998, the disclosures of which are herein incorporated by reference in their entireties, disclose a controlled release particulate composition which contains a hydrophobic component for controlling the release of an encapsulated and/or embedded active component from a plasticized matrix. High water binding capacity agents may also be used to delay or control the release of the encapsulant from the matrix. A high amount of plasticizer is employed to facilitate plasticization of the matrix material at low shear and is then reduced prior to adding the encapsulant to facilitate subsequent forming and to reduce post extrusion drying. The controlled release or delayed release composition may be produced without substantial expansion of the matrix material to thereby avoid production of a low density product which prematurely or too rapidly releases the encapsulant or the embedded component.

The present invention provides a process for producing discrete, particulate, shelf-stable encapsulated heat-sensitive components from solids, such as powders, or from solutions or dispersions of the component without the need — for predrying of the solution or dispersion. The particulates may be produced at low temperatures without substantial heating or without substantial gelatinization of starch to avoid thermal destruction of the heat-sensitive components, and to avoid substantial expansion. An extrudable, formable, cuttable, mixture or dough may be obtained continuously without the need for removing or evaporating liquid plasticizer prior to extrusion or forming. The processes of the present invention may be used for the continuous production of an edible composition for

41
91
88

delivering pharmaceutically or nutritionally active components, such as enzymes or live microorganisms, or for the production of an agricultural product for the controlled release of biocides, herbicides, fertilizers, growth stimulators, pesticides, or products for other uses such as, for example, detergents which release chemical and/or biological agents

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a continuous process for producing controlled release, discrete, solid particles which contain an encapsulated and/or embedded component. The encapsulant may be a solid and/or liquid encapsulant component. The particles comprise a matrix material in which the active component is encapsulated or embedded. The matrix material is plasticizable by a liquid plasticizer, or by the liquid of a liquid encapsulant component, under low shear and low temperature conditions which are sufficiently low so as to avoid substantial decomposition, destruction, or evaporation of the encapsulant. A formable, extrudable, cuttable mixture or dough is obtained by admixing ingredients comprising at least one plasticizable matrix material, the solid and/or liquid encapsulant component, and at least one component for controlling the rate of release of the encapsulant. In embodiments of the invention, solid components which are substantially non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the heat sensitive encapsulant are used to increase the rate of release of the encapsulant from the matrix

The admixing is performed under low shear and low temperature conditions to plasticize the plasticizable material without substantially destroying the encapsulant to obtain a substantially homogeneous plasticized, viscoelastic, formable mixture. The formable mixture may be obtained without cooking or without gelatinizing the matrix ingredients. The plasticized matrix material in the formable mixture may become glassy upon drying, even though it was not cooked or substantially gelatinized during low temperature plasticization to obtain the formable mixture

In embodiments of the invention, the encapsulant is employed in solid, particularly powdered, form. In other embodiments, a liquid encapsulant

12
92
89

component comprising an encapsulant and a liquid that acts as plasticizer is employed. The liquid encapsulant component provides at least a substantial portion of the liquid plasticizer for forming the plasticized mixture

5 Extrusion of the plasticized mixture may be performed without substantial expansion of the product thereby providing a high density product. The process of the present invention may be used to encapsulate heat sensitive components or readily oxidizable components, for example, pharmaceutically or biologically or nutritionally active components, without substantially destroying their activity. Examples of these may be enzymes, microorganisms or vitamins. The products of the present invention may be edible for direct consumption or for incorporation into or addition to human food products or animal feed. In other embodiments of the invention, products, such as chemical or agricultural products such as pesticides, herbicides, fungicides, insecticides, rodenticides, or other products like detergents or flavorants, fragrances, and the like may be advantageously embedded or encapsulated to control or delay their release from their surrounding matrix.

10 In embodiments of the present invention, at least one additional ingredient or component may be used to control the release properties and hardness of the final product. The additional component may manage, control or affect the flow, diffusion or distribution of water or aqueous-based compositions into and within the final product particles. The additional ingredient or component for controlling the rate of release of the encapsulant may be a hydrophobic agent such as polyethylene, polyurethane, polypropylene, polyvinylchloride, polyvinylacetate, a fat, oil, wax, fatty acid, or emulsifier which increases the hydrophobicity of the matrix. The increased hydrophobicity helps to prevent or delays penetration of water or gastric juice into the matrix. Other ingredients which may be used to control the rate of the release are components which have a high water binding capacity which delay or prevent a fast dissolving of the matrix and thereby delay the release of the encapsulant into the matrix. Exemplary of high water binding capacity components which may be used are proteins, such as wheat gluten, gelatin, and casein, hydrocolloid gums, and the like.

30 In embodiments of the invention, matrix components may be added to

13
93
90

increase the rate of release of the encapsulant These release rate increasing components may dissolve more readily in water than does another matrix material Upon dissolution, permeability of the particles is increased, thereby increasing access to the encapsulant by the penetrating aqueous-based solvent

5 The release rate increasing components may be insoluble or substantially insoluble in the plasticizer such as water, or inert and may serve to disrupt the matrix formed by the plasticizable material to increase its porosity or microporosity, thereby increasing access to the encapsulant by the penetrating solvent.

10 In accordance with the method of the present invention, at least one plasticizable, matrix-forming material such as durum wheat or semolina, vital wheat gluten, pregelatinized starch, flour, flour from cookies or crackers or flour from cookie or cracker type products, pentosans, or hydrocolloids which is at least substantially plasticizable by the liquid plasticizer or by the liquid encapsulant component at a temperature of less than about 50°C is admixed with the solid encapsulant and/or liquid encapsulant component to obtain a formable mixture

15 The solid, substantially non-plasticizable matrix component may be preblended or dry blended with plasticizable matrix material, solid encapsulants, and other dry or powdered components for admixture with the plasticizer, or they may be separately added.

20

Where a liquid encapsulant component is employed, an additional amount of a plasticizer such as water may be added to reduce or adjust viscosity of the mixture without the need to subsequently remove plasticizer prior to extrusion or forming

25 The encapsulant is admixed with the plasticizable matrix material under — low temperature, low shear mixing conditions to distribute, coat, embed, or encapsulate the added active ingredient in the plasticized matrix material Mixing is continued towards the extruder die while optionally adjusting the product temperature for sufficient formability

30 The admixture is extruded through extrusion dies and cut or otherwise formed into pieces or pellets with no or substantially no expansion of the extrudate The extrudate or pieces may then be dried and then surface treated

94
91

with a film-building substance to coat the extruded pellets or pieces. The film-building substance may also contain additional components that delay or prevent the access of light, oxygen, and/or water to the matrix. In embodiments of the invention, one or more solid, pharmaceutically, nutritionally, biologically or, chemically active ingredients may be admixed with the plasticizable matrix material and one or more liquid encapsulant components. The solid encapsulants employed in the present invention may be precoated with a coating material such as shellac, zem, chitosan, chitin, an emulsifier or the like to further control the release properties of the encapsulant from the matrix material

The products of the present invention may be in the form of discrete particles, pellets, or tablets. They may be spherical in shape, curvilinear or lens-shaped, flat discs, oval shaped, or the like. The diameter of the particles may range up to about 7 mm, for example from about 0.3 mm to about 7 mm and the l/d ratio may be from about 0.1 to about 10. In embodiments of the invention, the diameter of the particles may be from about 0.15 mm to about 4 mm, preferably from about 0.25 mm to about 1.0 mm. The specific density of the pellets or particles may be from about 800 g/liter to about 1500 g/liter

In embodiments of the invention, the amount of the matrix component which is substantially non-plasticizable, such as non-gelatinized starch, is at least about 10% by weight, preferably at least about 25% by weight, based upon the total weight of the at least one plasticizable matrix material and the matrix component which is substantially non-plasticizable

The total amount of plasticizer, such as water, admixed with the plasticizable matrix material, such as semolina or flour from ground cookies or ground crackers, and the substantially non-plasticizable matrix component, such as non-gelatinized starch or other, at room temperature inert materials, to form a plasticized mass may range up to about 90% by weight, for example from about 10% by weight to about 70% by weight, generally from about 20% by weight to about 50% by weight, preferably from about 25% by weight to about 45% by weight, based upon the total weight of the plasticizable matrix material such as semolina or flour from ground cookies or crackers, the substantially non-plasticizable matrix component, such as non-gelatinized starch, and the added

15
95
92

plasticizer

The liquid plasticizer content of the liquid encapsulant component may be at least about 35% by weight, generally at least about 50% by weight, based upon the weight of the liquid encapsulant component. The amount of additional ingredients used to control the rate of release of the active component may range up to about 70% by weight, preferably from about 5% by weight to about 50% by weight, most preferably from about 10% by weight to about 35% by weight based upon the weight of the plasticizable matrix material such as semolina.

The amount of the active component or encapsulant which may be encapsulated or embedded into the matrix may be from about 1% by weight to about 85% by weight, preferably from about 3% by weight to about 50% by weight, most preferably from about 5% by weight to about 30% by weight, based upon the total weight of the plasticizable matrix ingredient, such as semolina and the substantially non-plasticizable matrix ingredient such as non-gelatinized starch.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A solid encapsulant and/or a liquid encapsulant component which contains an active, sensitive encapsulant dissolved or dispersed in a liquid plasticizer is admixed with a plasticizable matrix material which is plasticizable by the liquid plasticizer to encapsulate the active encapsulant at a low temperature and under low shear conditions. In embodiments of the invention, solid components which are substantially non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the heat sensitive encapsulant are used to increase the rate of release of the encapsulant from the matrix. The plasticizable matrix material is plasticizable and is plasticized by the liquid plasticizer but the substantially non-plasticizable matrix component is substantially non-plasticizable and is not plasticized by the liquid plasticizer generally at a temperature of less than about 50°C, preferably less than 40°C, most preferably less than about 35°C, for example at room temperature. A formable mixture is obtained without substantially gelatinizing or cooking the plasticizable matrix material or the substantially non-plasticizable matrix component.

46
96
93

Oil may be optionally added to the matrix material prior to or after adding the solid and/or liquid encapsulant. In an embodiment of the invention, one or more plasticizable matrix materials and optional dry ingredients may be first dry mixed and subsequently mixed with oil. After mixing with oil, the solid encapsulant and/or the liquid encapsulant component may be admixed into the matrix/oil preblend to obtain a mix.

Before the mix forms a dough, it may be transferred to a compressing section of an extruder screw and extruded into discrete particles. The active component may be encapsulated and/or embedded in the plasticizable matrix component or material in a batch, semi-continuous, or continuous process to produce discrete, solid particles.

In embodiments of the invention, the liquid content of the liquid encapsulant component provides substantially all or completely all of the liquid plasticizer needed to plasticize the matrix component to obtain a formable, extrudable, cuttable, mixture or dough. Removal of liquid plasticizer prior to extrusion to adjust the viscosity of the mixture for formability is not needed.

Release of an active component from the matrix may be purposely delayed or controlled over time so that the active component is delivered when and where it is needed to perform its intended function. The release of an active component from the matrix may be controlled by an additional ingredient or additive which affects the hydrophobicity of the matrix or particle, the water binding capacity of the matrix or particle, the solubility, porosity or microporosity of the matrix material or particle, or the glass transition (T_g) of the matrix material or particle. Pre-process coating of an encapsulant prior to admixing it into the matrix material, extrusion process conditions, the final shape of the discrete particles, and optional coating of the discrete particles may also be used to control the release of an active component from the matrix material.

The process of the present invention advantageously at least substantially uniformly distributes, embeds, or encapsulates an active component in the matrix material. The encapsulation process enhances stability of the active component against moist heat during further processing of the encapsulated active component, such as during pelletizing or extrusion. The active components may

97
94

5 be dispersed in the matrix material on a microscopic or molecular level. Active components which are dispersed on a molecular level may provide a higher bioavailability when released, as compared to their crystalline forms. The active components in the final product may be encapsulated or embedded in either a shelf-stable solid form or liquid form.

10 The encapsulants and encapsulated products of the present invention may be edible such as pharmaceutically or biologically or nutritionally active components, or flavors or fragrances or they may be inedible compositions such as a detergent, herbicide, fungicide, pesticide, insecticide, or rodenticide, a home or personal care product and the like. They may be used for human or animal consumption. The encapsulants and encapsulated products may be suspensions of microorganisms in water, pharmaceutically active compounds, vitamins or minerals in solid, particularly powder or crystalline, form, and suspensions or dispersions or emulsions or solutions of vitamins, enzymes, minerals or trace elements in water or other liquids. Release of an encapsulant from the matrix material may also be controlled by the use of a film or coating upon the discrete, solid matrix-encapsulated particles.

20 The plasticizable matrix material which is plasticizable at low temperatures by the liquid plasticizer or by the liquid of the liquid encapsulant component may be a plasticizable biopolymer such as a carbohydrate, such as a modified or pregelatinized starch or cyclodextrin, or polymer such as polyvinylpyrrolidone or other non-hydrophobic polymers such as copolymers of N-vinylpyrrolidone (NVP) and vinylacetate, polyvinyl alcohol, cellulose esters, cellulose ethers, and polyethylene glycol, pentosans, hydrocolloids such as carragenan, alginates, or gum arabic, wheat gluten, such as vital wheat gluten or isolated gluten, vegetable
25 — or dairy proteins such as protein from soy or milk, and mixtures thereof.

Exemplary starches which may be used in the present invention are modified starches or pregelatinized starches derived from corn, wheat, rice, potato, tapioca, or high amylose starch. Sources of starch which may be used also include flours from grains such as corn, wheat, durum wheat, rice, barley, oat, or rye, and
30 mixtures thereof.

Preferred plasticizable matrix materials for edible products of the present

18
98
95

invention are high gluten content flours, gluten from wheat, durum wheat or semolina, pregelatinized starch, pentosans, hydrocolloids, and mixtures thereof. For easier distribution or dispersibility in liquids such as water and oil, finely ground or powdered cookies or crackers, or ground cookie-like or cracker-like products may be employed as a matrix material. The ground cookie or cracker products may be obtained by grinding or milling cookies or crackers to obtain a particle size distribution similar to that of a flour.

Durum products or ingredients which may be used in the present invention include durum semolina, durum granular, durum flour and mixtures thereof. Durum semolina is preferred. Durum semolina is the purified or isolated middlings of durum wheat prepared by grinding and bolting cleaned durum wheat to such fineness that when tested by the method prescribed in 21 CFR § 137.300(b)(2), it all passes through a No. 20 U S. sieve, but not more than 3 percent passes through a No. 100 U S sieve. The semolina is freed from bran coat or bran coat and germ to such an extent that the percent of ash therein, calculated to a moisture-free basis, is not more than 0.92 percent. The durum granular product is a semolina to which flour has been added so that about 7% passes through the No. 100 U S. sieve. Durum flour has not less than 98 percent passing through the No. 70 U S sieve.

Additional matrix components which may be used include solid components which are substantially non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the heat sensitive encapsulant. The substantially non-plasticizable matrix components may be used to increase the rate of release of encapsulant from the matrix. Exemplary of such substantially non-plasticizable matrix components are at least substantially non-gelatinized starch, carbohydrates which have a lower molecular weight than starches, bulking agents, fiber, or other, inert materials, such as cellulose, or hemicellulose. The lower molecular weight matrix components tend to dissolve or disperse more readily than does the starch and increase the penetrability, porosity or microporosity of the matrix. As a result, access by the dissolution medium, such as water or acid, to the encapsulant is increased thereby permitting quicker release of the encapsulant from the matrix material. Examples of carbohydrates other

19
99
96

than starch which may be used are sugars, such as mono- and di-saccharides, and starch hydrolyzate products such as dextrans or syrups with dextrose equivalent values (DE values) ranging from about 2 to about 99, or from about 5 to 98, and mixtures thereof. The release rate increasing components may be insoluble or substantially insoluble in the plasticizer such as water, or inert and may serve to disrupt the matrix formed by the plasticizable material to increase its porosity or microporosity, thereby increasing access to the encapsulant by the penetrating solvent.

In embodiments of the invention, the plasticizable matrix material is plasticizable by the plasticizer, such as water, into a plasticized, formable mixture without undergoing substantial cooking or gelatinization and without forming a glassy matrix. However, the plasticized, formable matrix material may form a glassy matrix upon drying. Inclusion of a substantially non-plasticizable matrix component tends to disrupt the glassy matrix and increase the rate of release of the encapsulant from the matrix. For example, semolina may be plasticized by water without cooking or gelatinization at room temperature and may then form a glass or glassy matrix upon drying. Inclusion of a matrix component which is substantially non-plasticizable at room temperature, such as non-gelatinized starch, substantially non-gelatinized starch, an inert or bulky material, or carbohydrates which have a lower molecular weight than starches may disrupt, weaken, or soften the glassy matrix formed upon drying the formable mixture. The disruption, weakening or softening of the glassy matrix or increased porosity or microporosity of the glassy matrix may increase the penetrability of the matrix and increase the rate of release of the encapsulant. The substantially non-plasticizable matrix component such as substantially non-gelatinized starch may introduce discontinuity into the continuous phase of a plasticized matrix material, such as a gluten network thereby increasing penetrability of the matrix and a quicker encapsulant release rate.

The matrix material is used in an effective encapsulating amount. In embodiments of the present invention, the matrix material content, such as the semolina content or cookie or cracker flour content of the particles may be at least about 30% by weight, for example from about 60% by weight to about 95% by

100
98

weight, based upon the weight of the final product.

In embodiments of the invention, the plasticizable matrix material is employed in an amount which is sufficiently high to enable formation of a pellet from the plasticized matrix material. For example, if vital wheat gluten or isolated gluten is the only plasticizable matrix material it should generally be employed in an amount of at least about 1% by weight, preferably at least about 2% by weight, more preferably about 10% by weight or more, based upon the total dry weight or total dry matter of the extrudate or final product.

In embodiments where the plasticizable matrix material is a source of gluten, such as semolina or wheat flour, the matrix material may be employed in such an amount so as to provide gluten in an amount of at least about 1% by weight, preferably at least about 2% by weight, based upon the total dry weight or dry matter of the extrudate or final product, exclusive of the encapsulant. Generally, the plasticizable matrix material which is a source of gluten, such as wheat flour, may have a gluten content of at least about 6% by weight, based upon the weight of the plasticizable matrix material. For example, where the final product is produced from 40% by weight wheat flour having a gluten content of about 6% by weight, and from 60% by weight non-gelatinized starch having a gluten content of essentially zero, the gluten content of the final product is about 2.4% by weight, based upon the total weight of the dry matter or the total weight of the plasticizable matrix material (wheat flour) and the total weight of the substantially non-plasticizable matrix material (non-gelatinized starch).

The relative amounts of the plasticizable matrix material and the substantially non-plasticizable matrix component may be used to control glassiness of the particles, hardness of the particles and encapsulant release rates of the particles. In embodiments of the invention, the amount of the matrix component which is substantially non-plasticizable, such as non-gelatinized starch, is at least about 10% by weight, preferably at least about 25% by weight, based upon the total weight of the at least one plasticizable matrix material and the matrix component which is substantially non-plasticizable. In embodiments of the invention, for quickest release rates, the amount of the matrix component which is substantially non-plasticizable, such as non-gelatinized starch, may be at

27
101
98

least about 60% by weight, based upon the total weight of the at least one plasticizable matrix material and the matrix component which is substantially non-plasticizable.

5 Generally, as the content of the substantially non-plasticizable component increases, the amount of material in the glassy state decreases and the hardness of the final product decreases while its porosity or microporosity, penetrability, or release properties increase. For example, a matrix having 60% by weight non-gelatinized starch and 40% by weight semolina as dry matter would be more crumbly, and not as glassy or hard, as a matrix having 100% semolina as dry matter. The 60/40 blend of substantially non-plasticizable, non-gelatinized starch and plasticizable semolina would also exhibit quicker encapsulant release than the matrix having 100% by weight semolina as dry matter. Also, a matrix having 90% by weight semolina and 10% by weight vital wheat gluten as dry matter would be more glassy and harder would release encapsulant more slowly than would the matrix having 100% by weight semolina as dry matter

10 Plasticizers employed in the present invention may be any liquid which enables the formation of a substantially homogeneous cohesive, plasticized, viscoelastic, formable mixture, dough or crumbly mass. The liquid plasticizer is generally water but may be an aqueous-based composition such as a sugar solution, alcohol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, silicone, hexanol, pentanol, dimethylsulfoxide (DMSO), hexane, an oil, and mixtures thereof. Exemplary of edible or consumable plasticizers which may be used are water, an aqueous-based composition such as a sugar solution, juice, alcohol, glycerol, and sorbitol, oils, melted shortenings or fat, and mixtures thereof

25 — The liquid plasticizer contained within a liquid encapsulant component is generally water but may be an aqueous-based composition such as a sugar solution, alcohol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, silicone, hexanol, pentanol, dimethylsulfoxide (DMSO), hexane, an oil, and mixtures thereof. The liquid encapsulant component may provide at least a substantial portion or even the total amount of liquid plasticizer for forming a substantially homogeneous cohesive, plasticized, viscoelastic, formable mixture

22
202
99

or dough. If the amount of liquid plasticizer, such as water, supplied by the liquid encapsulant component is not sufficient to obtain a formable mixture or dough at a sufficiently low temperature and under sufficiently low shear conditions so as to avoid substantial mechanical or thermal destruction of the plasticizable matrix material or encapsulant, then an additional amount of liquid plasticizer may be admixed with the other ingredients. The additional liquid plasticizer may be the same or different as the liquid plasticizer provided by the liquid encapsulant component.

The amount of liquid plasticizer, such as water and/or oil, should generally be sufficient to obtain a formable mixture or dough at a sufficiently low temperature and under sufficiently low shear conditions so as to avoid substantial mechanical or thermal destruction of the free-flowing mixture or encapsulant. Exemplary total amounts of plasticizer, such as oil and/or water, used to form a dough or crumbly mass may range up to about 90% by weight, for example from about 10% by weight to about 70% by weight, generally from about 20% by weight to about 50% by weight, preferably from about 25% by weight to about 45% by weight, based upon the total weight of the plasticizable matrix material, such as semolina, the substantially non-plasticizable matrix component, such as non-gelatinized starch, and the added plasticizer used to form the dough or crumbly mass.

If water is employed as a plasticizer, higher amounts are less desirable, because more drying may be needed to obtain a shelf-stable product. When an edible oil, shortening or fat is employed as a plasticizer, it may generally be used in higher amounts because the need for drying of the dough to obtain a shelf-stable moisture content is substantially reduced or eliminated. The addition of vegetable oil during mixing has been proven useful to obtain a smooth continuous dough phase and it facilitates forming of the dough into discrete particles. Use of an oil or fat as a plasticizer in place of or in addition to water, in addition to facilitating extrusion, also serves to provide a protective coating on the plasticizable matrix materials such as semolina, and on the encapsulant. Accordingly, the amount of oil or fat employed may be used to control the rate of release of encapsulant.

23
103
100

Edible oils, shortenings or and fats which may be employed include those derived from plant, animal, and marine sources such as vegetable shortening or oils, which include corn oil, safflower oil, soybean oil, and cotton seed oil, which may be hydrogenated, as well as edible fat substitutes. In embodiments of the invention, particularly where high levels of oil or fat are employed, the melting point of the oil, shortening or fat should be sufficiently high so as to avoid separation of oil during extrusion. For example, the melting point of the oil, shortening or fat may be at least about 30°C, preferably at least about 37°C, most preferably at least about 40°C.

In embodiments of the invention, the formable mixture or dough may have a total plasticizer content, such as water and/or oil, of up to about 90% by weight, generally from about 10% by weight to about 50% by weight, for example about 15% by weight to about 25% by weight. The total plasticizer content may include water supplied by any liquid encapsulant component and additional plasticizer, such as added water, glycerol, sorbitol or a combination thereof or any other liquids, such as fruit juice, that enables the formation of a dough. When water or low melting point oils are employed at high levels, for example a moisture content well above 50%, a thin, low viscosity dough may result. The low viscosity dough may either not be formable or the drying efforts would be unnecessarily high.

Substantially lower moisture contents, such as well below 5% may result in a dry product, which would be too fragile after forming and would fall apart. It may also generate frictional heat during extrusion forming which would be detrimental to the heat sensitive encapsulant. The water may be mixed with organic acids or fruit juice to adjust pH and to obtain a pleasant flavor in the final product.

The liquid plasticizer content of any liquid encapsulant component utilized — may be at least about 35% by weight, generally at least about 50% by weight, for example from about 65% by weight to about 90% by weight, based upon the weight of the liquid encapsulant component.

For example, an aqueous dispersion of Lactobacillus acidophilus may have a moisture content of about 70% by weight and an encapsulant content (Lactobacillus acidophilus) of about 30% by weight. The 70% moisture content stemming from the acidophilus dispersion may be used as a plasticizer. The ratio

2A
104
101

of the total of plasticizable matrix material and substantially non-plasticizable matrix component to moisture stemming from the aqueous encapsulant liquid may be about 3:1 to enable the formation of a homogeneous dough. Vegetable oil may be added to delay penetration of water into the matrix and delay the release of the microorganism. The encapsulation of sensitive liquid components into a matrix to obtain discrete shelf-stable particles is disclosed in U S patent application serial no. 09/233,443 filed January 20, 1999 in the name of Bernhard H van Lengerich for "Encapsulation of Sensitive Liquid Components into a Matrix to Obtain Discrete Shelf-stable Particles," the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety

Additional ingredients which may be used to control the release properties of the final product may be a hydrophobic agent for slowing down the rate of release of the encapsulant. Exemplary of components which may be added to affect the hydrophobicity of the matrix include fats, oils, waxes, fatty acids, emulsifiers, such as mono- or di- glycerides, synthetic polymers such as polyolefins such as polyethylene or polypropylene, polyvinyl chloride, polyvinyl acetate and derivatives thereof, paraffin, and modified starches from plant sources that possess hydrophobic properties that are obtained via either physical or chemical modification, and mixtures of hydrophobic components. Plant lipids or synthetic lipids with melting points up to about 65°C may, for example, be employed as a hydrophobic agent. The hydrophobic components increase the hydrophobicity of the matrix and help to prevent or delay penetration of water or gastric juice into the matrix by repelling water or aqueous acids, thereby delaying the release of the encapsulant into the surrounding media.

Additional components which may be used to delay or prevent a fast — release of the encapsulant from the matrix are components or agents which have a high water binding capacity. The agents may have a water binding capacity or water holding capacity which is greater than the water binding capacity of the matrix material, such as semolina or starch. The high water binding capacity component may bind water which penetrates the particles, or prevent the water from dissolving the matrix, thereby preventing or delaying the release of the encapsulant from the matrix. Exemplary of high water binding capacity agents

25
105
102

which may be used in the present invention are protein from animal sources such as gelatin, casein, and protein from sources such as wheat, soy, corn, or other grains, and hydrocolloids such as carrageenans, alginates, xanthan gum, gum arabic, guar flour or guar gum, agar, tragacanth, karaya, locust bean gum, pectin, soluble fiber, insoluble fiber and the like Exemplary proteins from grains which may be used are gluten, vital wheat gluten, zein, and soy protein concentrate The proteins from plant sources may also be used to increase the tolerable addition of lipids within the matrix composition and thereby indirectly increase the hydrophobicity of the matrix The high water binding capacity components may be used alone or mixtures thereof may be employed.

Process compatible additional components to facilitate processing, or to improve sensory attributes such as the taste, texture, aroma, color, appearance, or hydration behavior of the final pellets which may be employed include flavors, sodium chloride, nonfat dry milk, whey protein, high fructose corn syrup, leavening agents, lipids, such as oils or fats, chocolate liquor, chocolate, cocoa powder, compound coatings, concentrated fruit juice, or particulates, such as ground nuts or almonds The water may be pH adjusted to obtain a good tasting product. The addition of vegetable oil during mixing has been found useful to obtain a smooth continuous dough phase and it facilitates forming of the dough and cutting into discrete particles without sticking

The additional components or ingredients, such as those used to control the rate of release of the encapsulant may be used in amounts up to about 70% by weight, preferably from about 5% by weight to about 50% by weight, most preferably from about 10% by weight to about 35% by weight, based upon the weight of the matrix material, such as semolina

The encapsulant may be in solid and/or liquid form for inclusion in the matrix compositions and encapsulated products of the present invention In embodiments of the invention, the solid encapsulant may be in powdered, particulate, granular, crystalline, or comminuted form for dry-blending with the plasticizable matrix component and the substantially non-plasticizable matrix component. The solid encapsulant may also be suspended or dispersed in a liquid plasticizer of a liquid encapsulant component In other embodiments, the

2
106
103

encapsulant may be dissolved in a liquid plasticizer of a liquid encapsulant component. Also, encapsulant may be provided by a liquid encapsulant component, and additional encapsulants in solid form, such as a dry powder, may be included in the encapsulated products of the present invention.

5 Active components which may be encapsulated or embedded in the matrixes in accordance with the present invention include pharmaceutical compositions or compounds, nutraceutical compositions or compounds, nutritional components, or biologically-active components, flavorants, fragrances, detergents or surface-active compositions

10 The pharmaceutical compounds or compositions and biologically active compositions may, for example, include antibiotics, analgesics, vaccines, antiinflammatory agents, antidepressants, anti-viral agents, anti-tumor agents, enzyme inhibitors, formulations containing zidovudine, macromolecular polypeptides, aromatic nitro and nitroso compounds and their metabolites useful
15 as anti-viral and anti-tumor agents, HIV protease inhibitors, viruses, and steroids, compositions to promote growth such as hormones, or other growth stimulating agents, mixtures thereof, and the like

20 Nutraceutical components may include components which promote health or prevent disease or enhance well-being such as antioxidants, phytochemicals, hormones, vitamins such as Vitamins A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, K, pantothenate, folic acid, pro-vitamins, minerals such as calcium, selenium, magnesium salts, available iron, and iron salts, microorganisms such as bacteria, such as live lactobacilli, fungi, and yeast, prebiotics, probiotics, trace elements,
25 essential and/or highly unsaturated fatty acids such as omega-3 fatty acids, and mid-chain triglycerides, nutritional supplements, enzymes such as amylases, —proteases, lipases, pectinases, cellulases, hemicellulases, pentosanases, xylanases, and phytases, pigments, oligopeptides, dipeptides, and amino acids, and mixtures thereof

30 Biologically active components which may be encapsulated include agriculturally useful compositions to either prevent infestation such as herbicides, pesticides, insecticides, rodenticides, fungicides, mixtures thereof, and the like or to promote growth such as hormones, fertilizers, or other growth stimulating

27
107
104

agents

Exemplary of the active components which may be encapsulated or embedded in accordance with the present invention are: acepromazine, acetaminophen, acetoexamide, acetoxyhydroamic acid, acetylcholine, acetylcysteine acyclovir, albendazole, alclometasone dipropionate, allopurinol, alprazolam, alprostadil, amcinonide, amantadine, amdinocillin, amikacin, amiloride, aminocaproic acid, aminophylline, aminosalicylate, aminosalicylic acid, amitriptyline hydrochloride, ammonium chloride, amobarbital, amodiaquine hydrochloride, amoxapine, amoxicillin, amphetamine sulfate, amphotericin, ampicillin amprolium, acetazolamide acetyldigoxin, acetylsalicylic acid, anileridine, anthralin, antipyrine, antivenin, apomorphine, apraclonidine, ascorbic acid, aspirin, acromycin atropine, amoxycillin anipamil, azaperone azatadine maleate, azathioprine, azithromycin, aztreonam, bacampicillin, bacitracin, baclofen, barium salts, beclomethasone dipropionate, belladonna extract, bendroflumethiazide, benoxinate hydrochloride, benzethonium chloride, benzocaine, benzonatate benzthiazide, benztropine mesylate, betaine, betamethasone, betaxolol, betanecol chloride, biotin, biperiden, bisacodyl, bismuth, botulism antitoxin, bromocriptine mesylate, bromodiphenhydramine hydrochloride, bumetanide, bupivacaine, busulfan butabarbital sodium, butalbital, combinations of butalbital, caffeine and aspirin and codeine, beta-carotene, calcifediol, calcium carbonate, calcium citrate, calcium salts, candidin, captopril, carbachol, carbamazepine, carbenicillin indanyl sodium, carbidopa, carbinoxamine maleate, carboprost tromethamine, carboxymethyl cellulose, carisoprodol, casanthranol, cascara, castor oil, cefaclor, cefadroxil, cefamandole nafate, cefazolin, cefixime, cefoperazone, cefotaxime, cefprozil, ceftazidime, cefuroxime axetil, cephalixin, cephradine, chlorambucil, chloramphenicol, chlordiazepoxide, chloroquine phosphate, chlormadinone acetate, chlorothiazide, chlorpheniramine maleate, chloroxylenol, chlorpromazine, chlorpropamide, chlorprothixene, chlorprothixene, chlortetracycline bisulfate, chlortetracycline hydrochloride, chlorthalidone, chlorzoxazone, cholecalciferol, cholera vaccine, chromic chloride, chymotrypsin, cimetidine, cinoxazin, cinoxate, ciprofloxacin, cisplatin, clarithromycin, clavulanate, potassium, clemastine fumarate, clidinum

28
108
105

bromide, clindamycin hydrochloride, -palmitate and -phosphate, cloquinol, clofazimine, clofibrate, clomiphene citrate, clonazepam, cinnarizine, clonidine hydrochloride, clorsulon, clotrimazole, cloxacillin sodium, cyanocobalamin, cocaine, coccidioidin, cod liver oil, codeine, colchicine, colestipol, corticotropin, 5 corisone acetate, cyclacillin, cyclizine hydrochloride, cyclobenzaprine hydrochloride, cyclophosphamide, cycloserine, cyclosporine, cyproheptadine hydrochloride, cysteine hydrochloride, danazol, dapsone, dehydrocholic acid, demeclocycline, desipramine, desoximetasone, desoxycorticosterone acetate, dexamethasone, dexchlorpheniramine maleate, dexpanthenol, 10 dextroamphetamine, dextromethorphan, diazepam, diazoxide, dibucaine, dichlorphenamide, dicloxacillin sodium, dicyclomine, dienestrol, diethylpropion hydrochloride, diethylstilbestrol, diflunisal, digitalis, dicoumarol, digitoxin, digoxin, dihydroergotamine, dihydrostreptomycin, dihydrotachysterol, dihydroxyaluminium amino acetate, dihydroxyaluminium sodium carbonate, 15 diltiazem hydrochloride, dimenhydrinate, dimercaprol, diphenhydramine hydrochloride, diphenoxylate hydrochloride, diphteria antitoxin, dipyridamole, disopyramide phosphate, disulfiram, dobutamine hydrochloride, docusate calcium, docusate sodium, dopamine hydrochloride, doxepin hydrochloride, doxycycline, doxycycline hyclate, doxylamine succinate, dronabinol, droperidol, 20 drotaverine, dydrogesterone, dyphylline, guaifenesin, enalapril maleate, analaprilat, ephedrine, epinephrine, equilin, ergocalciferol, ergoloid mesylates, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, erythrityl tetranitrate, erythromycin, estradiol, estriol, estrogen, estrone, estropipate, ethcrynac acid, ethambutol hydrochloride, ethchlorvynol, ethinyl estradiol, ethionamide, ethopropazine 25 hydrochloride, ethotoin, ethynodiol diacetate, etidronate disodium, etoposide, - eugenol, famotidine, fenoprofen, ferrous fumarate, ferrous gluconate, ferrous sulfate, flucytosine, fludrocortisone acetate, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluorescein sodium, fluorometolone, fluorouracil, fluoxymesterone, fluphenazine, flurandrenolide, flurazepam, flurbiprofen, folic acid, furazolidone, 30 flunitrazepam, furosemide, gemfibrozil, gentamicin, gentian violet, glutarate, glutethimide, glycopyrrolate, chorionic gonadotropin, gramicidin, griseofulvin, guaifenesin, guanabenz, guanadrel sulfate, halazone, haloperidol, haloprogin,

89
~~109~~
106

halothane, heparin calcium, hepatitis virus vaccine, hetacillin potassium,
hexylresorcinol, histamine phosphate, histidine, homatropine, histoplasmin,
hydralazine hydrochloride, hydrochlorothiazide, hydrocodone bitartrate,
hydrocortisone, hexobarbital, hydroflumethiazide, hydromorphone hydrochloride,
5 hydroquinone, hydroxocobalamin, hydroxyamphetamine, hydroxychloroquine
sulfate, hydroxyprogesterone caproate, hydroxyurea, hydroxine hydrochloride,
hydroxine pamoate, hyoscyamine, hyoscyamine sulfate, ibuprofen, ifosfamide,
imipramide, imipramide hydrochloride, indapamide, indomethacin, insulin, inulin,
iocetamid, iodoquinol, iohexol, iopamidol, ipecac, ipodate calcium, ipodate
10 sodium, isocarboxacid, isoetharine hydrochloride, isoflurane, isoniazid,
isopropamide iodine, isoproterenol hydrochloride, isosorbide dinitrate,
isotretinoin, isoxsuprine hydrochloride, kanamycin sulfate, ketoprofen,
ketoconazole, labetalol hydrochloride, lanolin, leucine, leucovorin calcium,
levamisole hydrochloride, levocarnithine, levodopa, levonorgestrel, levorphanol
15 tartrate, levothyroxine sodium, lidocaine, lincomycin hydrochloride, lindane,
liothyronine sodium, liotrix, lisinopril, lithium carbonate, loperamide
hydrochloride, loracarbef, lonetil, lorazepam, lovastatin, loxapine, lysine,
mafenide acetate, magaldrate, magnesium carbonate, magnesium chloride,
magnesium gluconate, magnesium oxide, other magnesium salts, malathion,
20 manganese salts, manganese, maprotiline hydrochloride, mazindol, measles virus
vaccine, mebendazole, mebrofenin, mecamlamine hydrochloride, meclizine
hydrochloride, meclizine, meclizine, meclizine, meclizine, meclizine,
mefenamic acid, megestrol acetate, meglumine, melphalan, menadiol
sodium diphosphate, menadione, menotropine, meperidine, mephénytoin,
25 mephobarbital, meprednisone, meprobamate, mercaptopurine, mesoridazine
besylate, mestranol, metaproterenol sulfate, metaraminol bitartrate, methacycline
hydrochloride, methadone hydrochloride, methamphetamine hydrochloride,
methazolamide, methdilazine, methenamine, methicillin sodium, methimazole,
methionine, methocarbamol, methotrexate, methoxsalen, methoxyflurane,
30 methsuximide, methyclothiazide, methylbenzethonium chloride, methyl dopa,
methylergonovine maleate, methylphenidate hydrochloride, methylprednisolone,
methyltestosterone, methysergide maleate, metoclopramide, metolazone,

110 3
107

meoprolol tartrate, metronidazole, metyrapone, metyrosine, mexiletine
hydrochloride, mexiletine hydrochloride, miconazole, minocycline
hydrochloride, minoxidil, mitomycin, mitotane, molindone hydrochloride,
monobenzene, morphine sulfate, mupirocin, medazepam, mefruside,
5 methandrostenolone, methylsulfadiazine, nadolol, nafcillin, nafcillin sodium,
nalidixic acid, nalorphine, naloxone, nandrolone decanoate, nandrolone
phenpropionate, naproxen, natamycin, neomycin, neomycin sulfate, neostimine
bromide, niacin, nitrofurantoin, nalidixic acid, nifedipine, nitrazepam,
nitrofurantoin, nitroglycerine, nitromerson, nizatidine, nonoxynol 9,
10 norethindrone, norethindrone acetate, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline
hydrochloride, noscapine, novobiocin sodium, nystatin, opium, oxacillin sodium,
oxamniquine, oxandrolone, oxazepam, oxprenolol hydrochloride, oxtriphylline,
oxybenzone, oxybutynin chloride, oxycodone hydrochloride, oxycodone,
oxymetazoline hydrochloride, oxymetholone, oxymorphone hydrochloride,
oxyphenbutazone, oxytetracycline, padimate, pancreatin, pancrelipase, papain,
15 panthenol, papaverin hydrochloride, parachlorophenol, paramethasone acetate,
paregoric, paromomycin sulfate, penicillamine, penicillin, penicillin derivatives,
pentaerythritol tetranitrate, pentazocine, pentazocine hydrochloride, pentazocine
salts, pentobarbital sodium, perphenazine, pertussis, phenacemide,
20 phenazopyridine hydrochloride, phendimetrazine tartrate, phenelzine sulfate,
phenmetrazine hydrochloride, phenobarbital, phenophtalein, phenoxybenzamine
hydrochloride, phentermine hydrochloride, phenylalanine, phenylbutazone,
phenylephrine hydrochloride, phenylpropanolamine hydrochloride,
physostigmine, phytonadione, pilocarpine, pimozide, pindolol, piperazine,
25 piroxicam plicamycin, poliovirus vaccine inactivated, polycarbophil, polymycin b
- sulfate, polythiazide, potassium chloride, potassium citrate, potassium cluconate,
potassium iodine, potassium sodium tartrate, povidone iodine, pralidoxime
chloride, pramoxine hydrochloride, pramezam, prazepam, praziquantel, prazosin
hydrochloride, prazosin hydrochloride, prednisolone, prilocaine, primaquine,
30 primidone, probenecid, probucol, procainamide hydrochlorid, procaine
hydrochloride, procarbazine hydrochloride, prochlorperazine, prochlorperazine
maleate, procyclidine hydrochloride, progesterone, proline, promazine, promazine

III
108

hydrochloride, promazine, promethazine, promethazine hydrochloride,
propafenone hydrochloride, propantheline, proparacaine hydrochloride,
propoxycaine hydrochloride, propoxyphene hydrochloride, propoxyphene
napsylate, propanolol hydrochloride, propylidone, propylthiouracil,
5 propylthiouracil, protriptyline hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride,
pumice, pyrantel pamoate, pyraznamide, pyrethrum extract, pyridostigmine
bromide, pyridoxine hydrochloride, pyrilamine maleate, pyrimethamine,
pyroxylm, pyrvinium pamoate, phenacetin, phenytoin, prednisone, umidine
gluconate, quinidine sulfate, rabies vaccine, racepinephrine ranitidine, rauwolfia
10 serpentina, resorcinol, ribavirin, riboflavin, rifampin, ritodrine, rubella virus
vaccine, saccharin, saccharin sodium, salicylamide, salicylic acid, salsalata,
scopolamine, secobarbital sodium, selenus acid, selenium sulfate, sennaserine,
simethicone, sodium ascorbate, sodium bicarbonate, sodium fluoride, sodium
gluconate, sodium iodide, sodium lactate, sodium nitrite, sodium ditroprusside,
15 sodium salicylate, spironolactone, stannozolol, streptomycin, sucralfate,
sulfacetamide, sulfadiazine, reserpine, sulfadioxine, sulfamerazine,
sulfamethazine, sulfamethizole, sulfamethoxazole, sulfamethoxydiazine,
sulfapyridin, sulfasalazine, sulfaperin, sulfathiazole, sulfisoxazole,
sulfinpyrazone, sulindac, suprofen, stilains, tamoxifen citrate, temacepam,
20 terbutaline sulfate, terfenadine, terpin, testolacton, testosterone, tolazamide,
tolbutamide, tetracaine, tetracycline, tetrahydrocycline, theophylline,
thiabendazole, thiamine hydrochloride, thiamin, thiamylal, thiethylperazine
thumerosal, thioguanine, thioridazine hydrochloride, thistrepton, thiotepa,
thiothixene, threonine, thyroid, ticarcillin, timolol, tioconazole, titanumdioxide,
25 tolazamide, tolbutamide, tolmetin, tolnaftate, trazodone hydrochloride, tretinoin,
- triacetin, triamcinolone, triamterene, triazolam, trichorfon, trichlormethiazide,
trientine hydrochloride, trifluoperazine hydrochloride, triflupromazine,
trihexyphenidyl hydrochloride, trimeprazine tartrate, trimethadione,
trimethobenzamide hydrochloride, trimethoprim, trioxsalen, tripelennamine,
30 triprolidine, trisulfapyrimidine, tropicamide, trypsin, tryptohan, tuberculin,
tyloxapol, tyropanoate sodium, tyrosine, tyrothricin, thyrothricin bethamethasone,
thiotic acid, sotalol, salbutamol, norfenefrine, silymarin, dihydroergotamine,

35
H2
109

buflomedil, etofibrate, indometacin, urea, valine, valproic acid, vancomycin
hydrochloride, vasopressin, verapamil, vidarabine, vinblastine, vincristine,
vitamins, warfarin, yellow fever vaccine, zinc acetate, zinc carbonate, zinc
chloride, zinc gluconate, beta acetyl digoxin, piroxicam, haloperidol, ISMN,
5 amitriptylin, diclofenac, nifedipine, verapamil, pyritinol, nitrendipin, doxycycline,
bromhexine, methylprednisolone, clonidine, fenofibrate, allopurinol, pirenepine,
levothyroxin, tamoxifen, metildigoxin, o-(beta-hydroxyethyl)-rutoside,
propicillin, aciclovir mononitrate, paracetamol, naftidrofuryl, pentoxifylline,
propafenone, acebutolol, L-thyroxin, tramadol, bromocriptine, loperamide,
10 ketotifen, fenoterol, cadobelisate, propranolol, enalaprilhydrogen maleate,
bezafibrate, ISDN, gallopamil, xantinol nicotinate, digitoxin, flunitrazepam,
bencyclane, dexapanthenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam,
phenoxymethylpenicillin, furosemide, bromazepam, flunarizin, erythromycin,
metoclopramide, acemetacin, ranitidin, biperiden, metamizole, doxepin,
15 dipotassium chlorazepate, tetrazepam, estramustine phosphate, terbutaline,
captopril, maprotiline, prazosin, atenolol, glibenclamide, cefaclor, etilfrine,
cimetidine, theophylline, hydromorphone, ibuprofen, primidone, clobazam,
oxaceprol, medroxyprogesterone, flecainid, pyridoxal 5 phosphate glutamate,
hymechromone, etofylline clofibrate, vincamine, cinnarizine, diazepam ,
20 ketoprofen, flupentixol, molsimine, glibornuride, dimetinden, melperone,
soquinolol, dihydrocodeine, clomethiazole, clemastine, glisoxepide,
kallidinogenase, oxyfedrine, baclofen, carboxymethylcysteine, thioridazine,
betahistine, L-tryptophan, murtol, bromelaine, prenylamine, salazosulfapyridine,
astemizol, sulpiride, benzerazide, dibenzepine, acetylsalicylic acid, miconazol,
25 nystatin, ketoconazole, sodium picosulfate, coltyramine, gemfibrocil, rifampicin,
— fluocortolone, mexiletin, amoxicillin, terfenadrin, mucopolysaccharide
polysulfate, triazolam, mianserin, tiaprofenic acid, amezinium metilsulfate,
mefloquine, probucol, quinidine, carbamazepine, L-aspartate, penbutolol,
piretanide, aescin amitriptyline, cyproterone, sodium valproinate, mebeverine,
30 bisacodyl, 5-aminosalicylic acid, dihydralazine, magaldrate, phenprocoumon,
amantadine, naproxen, carteolol, famotidine, methyl dopa, auranofine, estriol,
nadolol, levomepromazine, doxorubicin, medofenoxate, azathioprine, flutamide,

3x
113
110

norfloxacin, fendiline, prajmalum bitartrate, lipid derivatives of phosphonates, amphiphilic polymers, adenosine derivatives, sulfated tannins, monoclonal antibodies, and metal complexes of water soluble texathyrin.

5 The amount of the active component or encapsulant which is incorporated into the products of the present invention may be such so as to provide or deliver an effective amount, such as a pharmaceutically effective amount or a nutraceutically effective amount of the active component at its intended location, such as the small intestine Exemplary-amounts of the active component or encapsulant which may be encapsulated or embedded into the matrix may be from 10 about 1% by weight to about 85% by weight, preferably from about 3% by weight to about 50% by weight, most preferably from about 5% by weight to about 30% by weight, based upon the total weight of the plasticizable matrix ingredient, such as semolina, and the matrix component which is substantially non-plasticizable, such as non-gelatinized starch

15 In embodiments of the invention, the encapsulants and/or the matrix composition may be coated to provide additional protection against oxygen, to provide mechanical stability against abrasion, or to control release of the encapsulant. Film-building or film-forming substances which may be used to coat encapsulants prior to admixing with the plasticizable matrix material and prior to incorporation into the matrix include 20 commonly used coating materials Exemplary of coating materials which may be employed are zein, pectin, shellac, gelatin, gluten, fats, oils, waxes, emulsifiers, native or modified starch, chitosan, chitin, and mixtures thereof These film-building or film-forming substances may also be used to coat the extruded, particulate product. Pretreatment of the encapsulant by coating it with a film forming substance such as a 25 high melting fat or wax, or with an emulsifier such as glycerin monostearate, or the like, tends to prevent unwanted interaction between an encapsulant and the matrix The — encapsulants and the extrudate particles may be coated with film-forming amounts of the substances in aqueous or alcoholic solutions, or oleaginous compositions The encapsulants may be pre-encapsulated or pre-coated using any conventional 30 encapsulation or coating method which does not thermally destroy the encapsulant.

In embodiments of the invention pellets may be coated in a two step coating process After discrete particles have been cut at an extrusion die, the substantially undried pellets may be coated with a first component of a composite

34
114
111

coat, such as an acetic-acid-chitosan-solution After this step a second coat may be applied using a gel forming counter ion, such as a polyphosphate solution, that causes the chitosan to gel and form a chitin coat The second ion may also be provided by a pectin and the resulting composite coat may then be a pectin-chitin coacervate.

The film-forming substances or coatings may also contain additional components that protect the particulates or pellets, or encapsulant, from the influence of light, such as titanium dioxide, or cocoa-based products. The coatings may also contain anti-oxidants to protect the pellets or encapsulants from the influence of oxygen or air

In accordance with embodiments of the present invention, the thickness of the coating upon the encapsulant may be used to control the rate of release of encapsulant once the dissolving media, such as water, reaches the encapsulant. For example, increasing the thickness of the coating on the encapsulant slows its rate of release into the media Also, increasing the thickness of the coating on the extrudate or pellet delays release of the encapsulant from the matrix material In embodiments of the invention, the amount of coating may range from about 0.5% to about 50% by weight, based on weight of the total product, depending upon the desired release of the encapsulant.

In accordance with the method of the present invention, all of the ingredients may be admixed together at a temperature which does not substantially destroy the encapsulant or substantially gelatinize starch, such as temperatures of less than about 55°C, preferably less than 40°C, most preferably less than about 35°C Exemplary temperatures which may be employed to obtain a formable mixture or dough may be about 5°C to about 50°C, for example about -30°C Mixing or dough temperatures substantially higher than about 50°C are undesirable, because any fat or oil in the formula tends to separate, or the heat sensitive substances to be encapsulated and embedded would be destroyed Temperatures much lower than room temperatures, such as for example 0°C are for most purposes impractical but may be employed in special applications In embodiments of the invention, the temperature may be adjusted by external heating, below 50°C, preferably less than 40°C so as to facilitate forming and

35
45
112

enable cutting without the material sticking to the cutter

In embodiments of the present invention, external heating of the ingredients during their admixture is not required. Admixing of the plasticizable matrix material, such as durum wheat, with the plasticizer, such as water, a solid and/or liquid encapsulant, and a substantially non-plasticizable matrix component, such as a substantially non-gelatinized starch, may all be performed at, for example, room temperature. The admixing plasticizes the plasticizable matrix component without substantially plasticizing the substantially non-plasticizable matrix component. Also, substantial gelatinization of the plasticizable matrix material and the substantially non-plasticizable matrix component does not occur. For example, in embodiments of the invention, the increase in the degree of gelatinization may be essentially zero or up to about 10% as measured by differential scanning calorimetry (DSC).

The resulting admixture can be compressed by extrusion through a die into a coherent, dough, capable of being cut into pellets or pieces. Drying of the compressed mixture or dough produces a weakened, porous or discontinuous glassy matrix for quicker release. However, the product possesses substantial particle strength and coherency. For example, where durum wheat is used as the plasticizable matrix material, heating of the durum wheat and water to cook or gelatinize the durum wheat is not needed to obtain a formable, extrudable mixture which can be compressed into a dough and dried into a shelf-stable coherent, cohesive, but substantially non-glassy or partially glassy matrix which is more penetratable and more crumbly than uncooked pasta. The partially glassy products are generally not chewable, but are perceived as being glassy and are pneumatically transportable without substantial dusting or disintegration.

The admixing of the ingredients is conducted under low shear mixing conditions without substantially destroying or decomposing the matrix material or encapsulant. An overall quantitative measure of the shear used inside an extruder, for example, is the specific mechanical energy input. In embodiments of the present invention, the specific mechanical input during admixing of the ingredients to obtain a formable mixture or dough may be below about 150 Wh/kg, preferably below about 100 Wh/kg, and most preferably below about 50

06
116.
113

Wh/kg.

In embodiments of the invention, the pressure under which the formable mixture or dough may be formed may range from about 1 bar to about 150 bars, preferably from about 2 bars to about 100 bars. In embodiments of the invention, the mixture may be formed into individual shapes at pressures of about 5 bars to about 60 bars.

In embodiments of the invention, some or all of the dry ingredients may be preblended or dry blended and then admixed with any liquid components such as the plasticizer or a liquid encapsulant component. For example, a solid, preferably a powder, encapsulant, the substantially non-plasticizable matrix component, and at least one additional ingredient or component, such as a solid hydrophobic component, or high water binding capacity component for controlling the release properties of the final product, may be dry blended or preblended with the plasticizable matrix material such as semolina. In other embodiments of the invention, any of the dry ingredients, such as a solid encapsulant or a solid component for controlling the release properties may be added separately to an admixture of the remaining dry ingredients and the liquid plasticizer.

The solid encapsulant and/or liquid encapsulant component may be admixed with the plasticizable matrix material either before or after it is plasticized. In preferred embodiments, a solid, preferably a powder, encapsulant is dry-blended with the plasticizable matrix component, the substantially non-plasticizable matrix component and any other dry ingredients prior to admixing with a plasticizer to more readily homogeneously disperse the encapsulant throughout the matrix component and throughout the matrix.

In embodiments of the invention, a dough comprising all ingredients may be made using conventional batch or continuous mixers. Subsequently, the dough, which may be a crumbly dough may be fed into a single screw extruder. The single screw extruder presses the dough against a die plate and plasticizes the crumbs into a continuous dough phase which may then be pressed through an extrusion die and subsequently cut into individual particulates.

In other embodiments of the invention, the dough can be made continuously and using a continuous mixer or extruder alone. Twin screw

32
114

extruders or co-rotating twin screw mixers may be advantageously used which enable the steps of continuously mixing the dough and subsequently extruding the dough through an extrusion die plate. Co-rotating intermeshing twin screw extruders, such as those available from Buhler, Switzerland, Cleextral France, Werner and Pfleiderer Germany, APV England or Wenger USA, or a Co-Kneader, available from Buss, Switzerland may be employed

For feeding solid components to an extruder, conventional solids feeding devices such as a volumetric or gravimetric feeder may be used. Liquid injection nozzles may be used for injecting liquid active components or solutions, dispersions, emulsions or suspensions. In embodiments of the invention, a side feeder and liquid injection nozzles may be employed. If an injection nozzle is used, the pressure for injecting the liquid encapsulant should be sufficiently higher than the pressure in the extruder so that the encapsulant can be injected into the extruder barrel. For example, if the pressure of the plasticized mass inside the extruder is 10 bars, the injection pressure may be about 2 to about 5 bars higher, i.e. 12 to 15 bars

In embodiments where an encapsulant is pre-coated with a film-building material or coating material, the coating material may be applied in conventional manner such as by spraying or enrobing using conventional coating equipment. Commercially available pre-coated active ingredients, such as pre-coated minerals or vitamins may be employed.

The admixing of the added active ingredients or encapsulants inside the extruder may be accomplished by using an appropriate extrusion screw configuration for achieving low shear mixing. For example, a combination of alternating small pitch conveying elements with distributive mixing elements, that are staggered at an angle to each other for providing axially oriented leakage flow inside the extruder barrel may be employed. The combination of alternating conveying elements with distributive mixing elements cause the material flow to be continuously interrupted without shearing of the mass thus resulting in mixing of the material at low mechanical energy input

In other embodiments of the invention, other extruder screw configurations may be used that facilitate low shear distributive mixing, such as screw elements

38
118
115

of the type ZME, TME, SME, and so-called IGEL` elements commercially available from Werner and Pfleiderer.

The total length of the distributive mixing section may be about 3 to 12 l/d, preferably about 4 to 6 l/d to sufficiently admix and distribute and embed or encapsulate the added active components in the matrix.

The at least substantially homogeneous mixture of plasticized matrix material, substantially non-plasticizable matrix component, and added active ingredient or encapsulant may then be conveyed towards an extruder die plate. The conveying may be achieved by the use of low pitch extruder screw conveying elements which build up sufficient pressure prior to extruding the mix so that it can be forced through the apertures in the die plate. Another function of the low pitch elements is that they increase the degree of fill inside the last extruder barrel section. The increased degree of fill enables control of the temperature profile of the mix inside the extruder barrel for achieving optimum viscosity adjustment and extrusion through the subsequent die openings.

The dough or crumbly mass or mix may be extruded, pressed or compressed through extrusion dies having aperture diameters of from about 0.10 mm to about 4 mm, generally less than about 1 mm, preferably from about 0.25 mm to about 1.0 mm. The diameter of the extrudate rope and product may be larger than the diameter of the die apertures due to deformation or swelling as the composition exits the die. The increase in diameter upon exiting the die may occur without substantial development of an expanded, puffed, foamy, or cellular structure. The extruded rope may have a cross-sectional diameter of from about 0.15 mm to about 5 mm, preferably from about 0.15 mm to about 4 mm, most preferably from about 0.25 mm to about 1.0 mm.

The extrudate rope may be cut at the die face using a rotating cutter, pelletizer, or rotating knives. In other embodiments, the extrudate rope may be cut away from the die using conventional cutting or forming means for producing pellets or tablets. The cut pieces, pellets, or tablets, may have a length-diameter ratio (l/d ratio) of about 0.5 to 10, preferably about 1.

In accordance with the process of the present invention, the particle size may be varied to control the surface to volume ratio of the pellets or pieces for

39
116

achieving a desired controlled release of the encapsulant. The particle size may be varied, for example, by the use of different diameters for the extrusion die openings. Particle size may also be varied by the use of a variable speed cutter either at the die plate at the end of the extruder or away from the extruder after the ropes have been conveyed for a short distance. By varying the speed of the cutter, the size of the cut pieces may be varied for a given extruder throughput. The use of a variable cutter which is spaced a short distance from the die plate, for example, between about 0.5 meters to about 5 meters permits further surface cooling, further surface drying, and reduced stickiness to provide better cutting of the ropes into pellets.

In producing products for human or animal consumption, variation of particle size to control the surface to volume ratio of the pellets is critical for achieving a controlled release of the encapsulant during passage of the pellets or particles through the mouth, the stomach, and the intestine. Variation of particle size is also critical for controlling the residence time of the pellets inside the stomach. For example, particles smaller than 1 mm pass through the stomach or intestine faster than would particles larger than for example 2.5 mm.

After cutting, the resulting pieces or pellets may be dried to a sufficiently low moisture content which assures a sufficiently prolonged storage stability or shelf life. For example, the pellets may be dried to achieve a storage stability or shelf life of at least about six months, preferably at least about twelve months, most preferably at least about thirty-six months. In embodiments of the present invention, the drying may be performed using conventional drying equipment using drying temperatures which do not adversely affect the thermal stability of the encapsulants. Generally, the drying conditions are such that no or —substantially no gelatinization of starch occurs during drying, but the drying results in a partially glassy matrix and partially glassy appearance. Exemplary drying temperatures may range from about 10°C to about 50°C, for example from about 20°C to about 30°C. The drying may be conducted to achieve a moisture content of less than about 30% by weight, preferably less than about 12% by weight, most preferably less than about 10% by weight, for example less than about 8% by weight. In embodiments where no starch or substantially no starch

50
120
117

is used as a matrix material, the moisture content may be less than about 6% by weight

The product may be dried using a conventional fluidized bed or other conventional drying means. The product may be optionally coated after drying using conventional coating equipment such as coating pans, coating drums, or spray devices.

In embodiments where film-building substances or coatings are applied to the particles or pellets, conventional spray nozzles may be located close to the die or for spraying an aqueous or alcoholic solution of the film-building substances onto the cut pieces as they fall downwardly from the extruder die. In other embodiments, the film-building substances may be applied after drying of the pellets. For example, the film-building substances may be applied using spray nozzles, conventionally known fluid bed coating apparatus, or other conventional coating apparatus and methods. If the application of the film-building substances increases the moisture content above a shelf stable level, the water or other volatile media may be removed from the surface of the particles by additional drying.

In embodiments of the present invention, the extruded pieces or pellets may be compressed in conventional tablet presses to obtain compressed versions of the extruded pellets.

In other embodiments of the present invention, the mixture may be extruded or formed into bars or into a rope which may be cut into food bar-sized pieces. The mixture may also be extruded through a sheeting die into a sheet. The extruded sheet may then be cut or molded into individual pieces, such as bars, snack-sized pieces, tablets, or disks, using a rotary die or rotary cutter, or —reciprocating cutter or counterrotating drums conventionally known as agglomeration drums or tableting drums.

The products of the present invention may possess a substantially non-chewable texture, which is perceived as being glassy or fracturable, but is between the chewable texture of streusel or chewable vitamin pills, and the dense, hard glassy texture of uncooked pasta. The products may comprise food bar or snack-sized pieces, or they may comprise discrete particles which may be

41
121
118

spherical, lens-shaped, or flat discs having diameters of from about 0.15 mm to about 5 mm, preferably from about 0.15 mm to about 4 mm, most preferably from about 0.25 mm to about 1.0 mm, exclusive of any optional exterior film-building substances or coatings. In embodiments of the invention, the particles of the invention may be in the form of tablets with diameters of up to about 10 mm. The length-to-diameter ratio (l/d) of the particles may be from about 0.1 to about 10, for example about 0.5 to about 2, preferably about 1. The particles are generally uniform in size, partially glassy, and granular to increase palatability to humans and animals in a substantially compact form that is easy to swallow with or without chewing. The products of the invention are non-expanded, generally not leavenable, and exhibit a non-puffed, substantially non-cellular, and partially glassy structure. The starch component of the matrices may be substantially ungelatinized or partially gelatinized, and not substantially destructurized or dextrinized. Exemplary specific densities of the products of the present invention are between about 800 g/liter and about 1500 g/liter (about 0.8 to about 1.5 g/cm³).

The encapsulated products of the present invention may be incorporated with or without grinding into foods intended for human or animal consumption such as baked goods, for example, bread, wafers, cookies, crackers, pretzels, pizza, and rolls, ready-to-eat breakfast cereals, hot cereals, pasta products, snacks such as fruit snacks, salty snacks, grain-based snacks, and microwave popcorn, dairy products such as yoghurt, cheese, and ice cream, sweet goods such as hard candy, soft candy, and chocolate, beverages, animal feed, pet foods such as dog food and cat food, aqua-culture foods such as fish food and shrimp feed, and special purpose foods such as baby food, infant formulas, hospital food, medical food, sports food, performance food or nutritional bars, or fortified foods, food preblends or mixes for home or food service use, such as preblends for soups or gravy, dessert mixes, dinner mixes, baking mixes such as bread mixes, and cake mixes, and baking flour.

In preferred embodiments, the active encapsulant is either a live microorganism, enzyme, micronutrient, trace element, nutraceutical component, biologically or pharmaceutically active material or a combination thereof. The

422
119

encapsulated product may be redispersed as a liquid, or as a solid for human food, animal feed, or pharmaceutical purposes. The products of the present invention may be used as or incorporated into foods for special purposes, such as performance foods, mood foods, medical foods, nutritional snacks or supplements, sport foods such as power bars, baby foods, toddler foods, infant foods, or foods for pharmaceutical purposes or other dietetic purposes. The discrete particulates or granules of the present invention may be used as a topping for breakfast cereals, snacks, soups, salad, cakes, cookies, crackers, puddings, desserts or ice cream. They may also be used as a granular ingredient for yogurts, desserts, puddings, custards, ice cream or other pasty or creamy foods. Regularly sized pieces may be individually packaged or used as nutritional snacks or, for example added to or formed into nutritional food in bar form.

The present invention is further illustrated by the following non-limiting examples where all parts, percentages, proportions, and ratios are by weight, and all temperatures are in °C unless otherwise indicated.

EXAMPLE 1

Encapsulated and Protected Powdered *Lactobacillus*, Continuous Process.

The ingredients and their relative amounts which may be used to produce an encapsulated product in accordance with the present invention are

INGREDIENT	PARTS BY WEIGHT	% BY WEIGHT
Semolina	200	25.5
Fat	35	4.5
Wheat Starch (commercial, non-gelatinized)	300	38.2
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (powder)	100	12.7
Water	150	19.1
TOTAL	785	100.0

93
123
120

The semolina, fat, commercially available non-gelatinized wheat starch, and the powdered *lactobacillus acidophilus* may be blended to obtain a substantially homogeneous dry blend. The dry blend and the water may be separately fed into a feed port of a Werner & Pfleiderer twin screw extruder at a total rate of about 2.5 kg/hr. The pressure at the extruder inlet may be atmospheric. All barrels of the extruder may be kept at a barrel temperature of about 21°C. The extruder die may consist of 40 circular openings, each 0.5 mm in diameter. The above ingredients may be mixed, conveyed and formed into a dough at a screw speed of about 67 rpm. The dough may be extruded through the die openings at a pressure of about 92 bar and a product temperature at the die of about 39°C. Upon exiting the die, the exiting ropes may be cut with rotating knives into discrete particles of 0.5 - 1.5 mm length and air dried for about 30 minutes to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated and protected active *lactobacillus acidophilus*.

EXAMPLE 2

Encapsulated and Protected Enzyme, Continuous Process.

The ingredients and their relative amounts which may be used to produce an encapsulated product in accordance with the present invention are

INGREDIENT	PARTS BY WEIGHT	% BY WEIGHT
Semolina	200	26.7
Fat	30	4.0
Wheat Starch (commercial, non-gelatinized)	300	40.0
Liquid Enzyme Component (80% by weight water and 20% by weight phytase)	220	29.3
TOTAL	750	100.0

The semolina, fat, and commercially available non-gelatinized wheat starch, may be blended to obtain a substantially homogeneous dry blend. The dry

54
~~124~~
121

blend and the liquid encapsulant component may be separately fed into a feed port of a Werner & Pfleiderer twin screw extruder at a total rate of about 2.5 kg/hr. The pressure at the extruder inlet may be atmospheric. All barrels of the extruder may be kept at a barrel temperature of about 21°C. The extruder die may consist of 40 circular openings, each 0.5 mm in diameter. The above ingredients may be mixed, conveyed and formed into a dough at a screw speed of about 67 rpm. The dough may be extruded through the die openings at a pressure of about 95 bar to about 98 bar and a product temperature at the die of about 36°C to about 38°C. Upon exiting the die, the exiting ropes may be cut with rotating knives into discrete particles of 0.5 - 1.5 mm length and air dried for about 30 minutes to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated and protected active phytase.

EXAMPLE 3

Encapsulated and Protected Enzyme, Continuous Process

A dry matrix blend consisting of 35 parts semolina, 25 parts wheat gluten, and 35 parts commercial, non-gelatinized wheat starch may be fed into a feed port of a Werner & Pfleiderer twin screw extruder at a rate of about 2.5 kg/hr. Vegetable oil may be fed at a rate of about 0.29 kg/hr and water at a rate of about 0.06 kg/hr into the same barrel of the twin screw extruder. Liquid encapsulant (about 70 wt. % water), comprising the enzyme phytase and water, may be fed at a rate of about 0.82 kg/hr into the same port of the twin screw extruder. All barrels of the extruder may be kept at a temperature of 21°C. The die may consist of 40 circular openings, each 0.5 mm in diameter. At a screw speed of about 67 rpm, the above ingredients may be mixed, conveyed and formed into a dough that may be extruded through the die openings at a pressure of about 92 bar and a product temperature of about 39°C. Upon exiting the die, the exiting ropes may be cut with rotating knives into discrete particles of 0.5 - 1.5 mm length and air dried for about 30 minutes to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated and protected active enzyme.

45
125
122

EXAMPLE 4

Example of an Encapsulated and Protected Enzyme, Batch Process

A matrix blend consisting of 29 parts semolina, 6 parts wheat gluten, and 29 parts commercial, non-gelatinized wheat starch may be preblended and mixed with 11 parts of vegetable oil in a mixer for 3 minutes. Then 22 parts of liquid encapsulant (about 70% by weight water) comprising the enzyme phytase and subsequently 3 parts water may be added and mixed for 12 minutes to obtain a blend. The blend may then be extruded through extrusion dies having a diameter of about 0.65 mm using a single screw extruder. The blend may be formed into a dough that can be extruded at about 90 bar and at a temperature of about 37°C. Upon exiting the die, the product may be cut with rotating knives into discrete particles of about 0.5 mm to about 1 mm in length and air dried for about 30 minutes to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated enzyme.

EXAMPLE 5

Encapsulated and Protected *Lactobacillus*

A dry matrix blend consisting of 35 parts semolina, 25 parts wheat gluten, and 35 parts commercial, non-gelatinized wheat starch may be fed into a feed port of a Werner & Pfleiderer twin screw extruder at a rate of 2.5 kg/hr. Vegetable oil may be fed at a rate of 0.29 kg/hr and water at a rate of 0.06 kg/hr into the same barrel of the twin screw extruder. Liquid encapsulant (about 80 wt % water), comprising the microorganism *lactobacillus acidophilus* and water, may be fed at a rate of 0.82 kg/hr into the same port of the twin screw extruder. All barrels of the extruder may be kept at a temperature of 21°C. The die may have 40 circular openings, each 0.5 mm in diameter. At a screw speed of 67 rpm, the above ingredients may be mixed, conveyed and formed into a dough and extruded through the die openings at a product temperature of less than 40°C. Upon exiting the die, the exiting ropes may be cut with rotating knives into discrete particles of 0.5 - 1.5 mm length and dried for about 30 minutes either in a vacuum drier or under CO₂ or another inert gas to prevent the access of oxygen to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated and protected active live microorganisms.

46
~~126~~
123

EXAMPLE 6

Example of an Encapsulated and Protected Enzyme, Batch Process.

34 parts semolina and 34 parts commercially available, non-gelatinized corn starch may preblended and mixed with 11 parts of vegetable oil in a mixer for 3 minutes. Then, 14 parts of liquid encapsulant comprising about 20% of the enzyme phytase and 80% water and subsequently 7 parts water may be added and mixed for 12 minutes to obtain a blend. The blend may then be extruded at 60 rpm. The extrusion temperature may be about 37°C. Upon exiting the die, the product may be cut into discrete particles and dried at 35°C to about 6% moisture to obtain shelf-stable pellets which contain encapsulated enzyme. The loss of enzyme activity after encapsulation may be less than 5%, based upon the enzyme activity units per gram of added enzyme.

00410017-100199

48
~~127~~
124

What is claimed is

1. A method for encapsulating or embedding a component in a matrix comprising

- a. obtaining a formable mixture by admixing ingredients comprising at least one plasticizable matrix material, a liquid plasticizer, an encapsulant, a matrix component which is substantially non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the encapsulant, and at least one component for controlling the rate of release of the encapsulant, wherein said plasticizable matrix material is plasticizable by said liquid plasticizer at a temperature which does not substantially destroy said encapsulant, said admixing being under low shear and low temperature conditions to plasticize the plasticizable material without substantially destroying the encapsulant and without substantially gelatinizing or cooking the plasticizable matrix material to obtain a substantially homogeneous, formable mixture,
- b. forming said formable mixture into pieces, and
- c. drying said pieces

2. A method as claimed in claim 1 wherein said at least one plasticizable matrix material, said encapsulant, and said matrix component which is substantially non-plasticizable are dry blended, and said plasticizable matrix material is plasticizable by said plasticizer at a temperature of less than about 35°C

3. A method as claimed in claim 1 wherein all of the ingredients are admixed together at a temperature of about 5°C to about 50°C to obtain said formable mixture

4. A method as claimed in claim 2 wherein said liquid plasticizer is admixed with the dry blended ingredients to plasticize said plasticizable matrix material without external heating

5. A method as claimed in claim 1 wherein said encapsulant is a solid

48
128
125

6 A method as claimed in claim 1 wherein the substantially non-plasticizable matrix component is selected from the group consisting of at least substantially non-gelatinized starch, carbohydrates which have a lower molecular weight than starches, fiber, cellulose, and hemi-cellulose

7 A method as claimed in claim 1 wherein said matrix component which is substantially non-plasticizable is a solid, inert material which increases the rate of release of the encapsulant from the matrix.

8 A method as claimed in claim 1 wherein the amount of said matrix component which is substantially non-plasticizable is at least about 10% by weight, based upon the total weight of said at least one plasticizable matrix material and said matrix component which is substantially non-plasticizable.

9 A method as claimed in claim 1 wherein the amount of said matrix component which is substantially non-plasticizable is at least about 60% by weight, based upon the total weight of said at least one plasticizable matrix material and said matrix component which is substantially non-plasticizable

10 A method as claimed in claim 1 wherein said substantially non-plasticizable matrix component comprises a sugar or a starch hydrolyzate

11 A method as claimed in claim 1 wherein said substantially non-plasticizable matrix component comprises an at least substantially non-gelatinized starch

12 A method as claimed in claim 1 wherein said at least one plasticizable matrix material comprises a durum ingredient.

13 A method as claimed in claim 12 wherein said durum ingredient comprises semolina

14 A method as claimed in claim 1 wherein a liquid encapsulant component which contains an active, sensitive encapsulant dissolved or dispersed in a liquid plasticizer is admixed with said at least one plasticizable matrix material

15 A method as claimed in claim 1 wherein said admixing is conducted at a temperature of less than or equal to about 35°C

16 A method as claimed in claim 1 wherein said encapsulant is coated with a film-forming material prior to admixing with said plasticizable matrix

48
129
126

material

17 A method as claimed in claim 1 wherein said encapsulant comprises at least one member selected from the group consisting of enzymes, vitamins, micronutrients, and live microorganisms

18 A method as claimed in claim 1 wherein an oil or fat is admixed with said plasticizable matrix material for controlling the rate of release of said encapsulant from the matrix

19 A method as claimed in claim 1 wherein said plasticizable matrix material comprises at least one member selected from the group consisting of high gluten content flours, gluten from wheat, durum wheat, durum semolina, pregelatinized starch, pentosans, and hydrocolloids

20 A method for encapsulating or embedding a solid component in a matrix comprising

- a. obtaining a formable mixture by admixing ingredients comprising at least one plasticizable matrix material, a plasticizer, a solid encapsulant, and an additional component selected from the group consisting of at least substantially non-gelatinized starch, carbohydrates which have a lower molecular weight than starches, fiber, cellulose, or hemi-cellulose for controlling the rate of release of the encapsulant, wherein said plasticizable matrix material is plasticizable by said liquid plasticizer at a temperature which does not substantially destroy said encapsulant, said admixing being under low shear and low temperature conditions to plasticize the plasticizable material without substantially destroying the encapsulant to obtain a substantially homogeneous, formable mixture,
- b. forming said formable mixture into pieces, and
- c. drying said pieces

21 A method as claimed in claim 20 wherein said admixing is conducted in an extruder to obtain a substantially homogeneous mixture which is

compressed into a plasticized, viscoelastic formable mixture within the extruder, and is extruded through extruder die passages and cut to obtain said pieces

~~22.~~ A method for encapsulating or embedding a solid component in a matrix comprising.

- a. obtaining a formable mixture by admixing ingredients comprising at least one plasticizable matrix material, a liquid plasticizer, a solid encapsulant, a matrix component which is substantially non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the encapsulant, and at least one component for controlling the rate of release of the encapsulant, wherein said plasticizable matrix material is plasticizable by said liquid plasticizer at a temperature which does not substantially destroy said encapsulant, said admixing being under low shear and low temperature conditions to plasticize the plasticizable material without substantially destroying the encapsulant to obtain a substantially homogeneous, formable mixture,
- b. forming said formable mixture into pieces, and
- c. drying said pieces

23 A method as claimed in claim 22 wherein said at least one plasticizable matrix material, said solid encapsulant, and said matrix component which is substantially non-plasticizable are dry blended

24 A method as claimed in claim 22 wherein all of the ingredients are admixed together at a temperature of about 5°C to about 50°C to obtain said formable mixture

25 A method as claimed in claim 23 wherein said liquid plasticizer is admixed with the dry blended ingredients to plasticize said plasticizable matrix material without external heating

26 A method as claimed in claim 22 wherein all of the ingredients are admixed together without cooking or without substantially gelatinizing starch to obtain said formable mixture

81
131
128

27. A method as claimed in claim 22 wherein said matrix component which is substantially non-plasticizable increases the penetrability or porosity of the matrix

28. A method as claimed in claim 22 wherein said matrix component which is substantially non-plasticizable is a solid, inert material which increases the rate of release of the encapsulant from the matrix

29 A method as claimed in claim 22 wherein said at least one plasticizable matrix material is plasticized by said plasticizer at room temperature

30 A method as claimed in claim 29 wherein said at least one plasticizable matrix material turns glassy upon drying, and said matrix component which is substantially non-plasticizable increases the porosity of the matrix

31 A method as claimed in claim 23 wherein said at least one component for controlling the rate of release of the encapsulant is admixed with the dry blended ingredients

32. A method as claimed in claim 23 wherein all of the ingredients are admixed together at a temperature of less than or equal to 35°C to obtain said formable mixture

33 A method as claimed in claim 22 wherein the substantially non-plasticizable matrix component is selected from the group consisting of at least substantially non-gelatinized starch, carbohydrates which have a lower molecular weight than starches, fiber, cellulose, and hemi-cellulose.

34. A method as claimed in claim 22 wherein the substantially non-plasticizable matrix component comprises an at least substantially non-gelatinized starch, said plasticizable matrix material comprises semolina, and said at least one component for controlling the rate of release of the encapsulant comprises a fat or oil

35 A method as claimed in claim 22 wherein a liquid encapsulant component which contains said encapsulant dispersed in said liquid plasticizer is admixed with said at least one plasticizable matrix material

36 A method as claimed in claim 22 wherein said encapsulant component comprises at least one member selected from the group consisting of enzymes, vitamins, micronutrients, and live microorganisms

5
133
130

**ENCAPSULATION OF SENSITIVE
COMPONENTS INTO A MATRIX TO OBTAIN DISCRETE
SHELF-STABLE PARTICLES**

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

5 A solid active, sensitive encapsulant and/or a liquid encapsulant
component which contains an active, sensitive encapsulant, is admixed with at
least one plasticizable matrix material, a matrix component which is substantially
non-plasticizable at temperatures lower than the decomposition temperature of the
encapsulant and which increases the rate of release of the encapsulant from the
10 matrix, and a liquid plasticizer to obtain a formable, extrudable, cuttable, mixture
or dough. The matrix material is plasticized by the liquid plasticizer and the
encapsulation of the active encapsulant, such as a live microorganism or an
enzyme, is accomplished at a low temperature and under low shear conditions
The active component is encapsulated and/or embedded in the plasticizable matrix
15 component or material in a continuous process to produce discrete, solid particles
The formable mixture may be obtained without or substantially no cooking or
gelatinizing of the matrix ingredients. A solid encapsulant may be dry-blended
with the plasticizable matrix material and the substantially non-plasticizable
matrix material, followed by plasticization of the plasticizable matrix material
20 Where a liquid encapsulant component is employed, its liquid content may
provide substantially all or completely all of the liquid plasticizer needed to
plasticize the matrix component to obtain a formable, extrudable, cuttable,
mixture or dough. Removal of liquid plasticizer prior to extrusion is not needed
to adjust the viscosity of the mixture for formability. The plasticized matrix
25 material in the formable mixture may become glassy upon drying, even though it
was not cooked or substantially gelatinized during low temperature plasticization
to obtain the formable mixture. Controlled release, discrete, solid particles which
contain an encapsulated and/or embedded component such as a heat sensitive or
readily oxidizable pharmaceutically, biologically, or nutritionally active
30 component are continuously produced from the formable mixture. The formable
mixture and the solid particles are obtained without substantial destruction of the
matrix material or encapsulant.

Type a plus sign (+) inside this box → ☐

0010PTO Rev 6/95 U.S. Department of Commerce Patent and Trademark Office DECLARATION ☒ Declaration Submitted with Initial Filing OR ☐ Declaration Submitted After Initial Filing	Attorney Docket Number	BVL-107
	First Named Inventor	van Lengerich
	COMPLETE IF KNOWN	
	Application Number	
	Filing Date	
	Group Art Unit	
	Examiner Name	

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address, and citizenship are as stated below next to my name

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

ENCAPSULATION OF SENSITIVE COMPONENTS INTO A MATRIX TO OBTAIN DISCRETE SHELF-STABLE PARTICLES

the specification of which (fill in date)

☒ is attached hereto

OR

☐ was filed on (MM/DD/YYYY) as United States Application Number or PCT International Application Number and was amended on (MM/DD/YYYY) (if applicable)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37 Code of Federal Regulations, § 58

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code § 119 (a)-(d) or § 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or § 365(a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America listed below and have also identified below by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate or of any PCT international application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

Prior Foreign Application Number(s)	Country	Foreign Filing Date (MM/DD/YYYY)	Priority Not Claimed	Copy Attached?	
				YES	NO
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐

☐ Additional foreign application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code § 119(e) of any United States provisional application(s) listed below

Application Number(s)	Filing Date (MM/DD/YYYY)	☐ Additional provisional application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto

00410017 100100

53
134
131

54
135
132

DECLARATION

Page 2

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code §120 of any United States application(s), or §365(c) of any PCT international application designating the United States of America, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT international application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code §112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT filing date of this application.

U S Parent Application Number	PCT Parent Number	Parent Filing Date (MM/DD/YYYY)	Parent Patent Number (if applicable)

☐ Additional U.S. or PCT international application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto.

As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute the application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith:

Firm Name

General Mills, Inc.

Payer Number (if applicable)

Name	Registration Number	Name	Registration Number
Douglas J Taylor	32,946	Inna S Zemel	43,402
John A. O'Toole	28,336		
Barry I Hollander	28,586		

☐ Additional attorney(s) and/or agent(s) named on a supplemental sheet attached hereto.

☒ Please direct all correspondence to

Name	Douglas J Taylor	
Address General Mills, Inc		
Address P O Box 1113		
City Minneapolis	State MN	Zip 55440
Country USA	Telephone (812) 540-4402	Fax (612) 540-2268

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name of Sole or First Inventor				☐ A petition has been filed for the unsigned inventor			
Given Name	Bernhard	Middle Initial	H	Family Name	van Lengerich	Suffix	
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	Plymouth	State	MN	Country		Citizenship	German
Post Office Address: 18005 33 rd Place N							
City	Plymouth	State	MN	Zip	55447	Country	
						Applicant Authority	

☐ Additional inventors are being named on supplemental sheet(s) attached hereto.

001001-1001

86
~~137~~
133

TRADUCCIÓN

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -

A quien corresponda

DEPARTAMENTO DE COMERCIO - OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

7 de septiembre del 2000

CERTIFICO QUE ADJUNTA A LA PRESENTE SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA QUE REUNIAN LOS REQUISITOS PARA LA ASIGNACIÓN DE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DE 35 USC 111

SOLICITUD NUMERO 09/410 017

FECHA DE DEPÓSITO 1 de octubre de 1999

En nombre del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

(Firmado) T Lawrence Certificaciones

(La presente certificacion se encuentra unida en forma inviolable a sus adjuntos y lleva una oblea dorada que dice) OFICINA DE PATENTES Y MARCAS - ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

HOLLANDER LAW FIRM, PLC, Intellectual Property Law, Suite 305, 10300

Eaton Place, Fairfax Virginia 22030, Teléfono 703-383-4800, Fax 703-383-

4804, Email. hollander law@prodigy net

1 de octubre de 1999

Asistente del Comisario de Patentes,

Washington DC 20231

De mi consideración

57
~~138~~
134

Transmitimos con la presente una solicitud de Patente junto con otros documentos tal como fue indicado, para su presentación en la Oficina de Patentes y marcas

Inventor Bernhard H van Lengerich

Titulo ENCAPSULADO DE COMPONENTES SENSIBLES EN UNA MATRIZ PARA OBTENER PATÍCULAS DISCRETAS ESTABLES DURANTE EL ALMACENAMIENTO

declaracion sin firma

cheque por un monto de \$1234,00 por el monto de los aranceles que se calcularon de la manera siguiente

páginas de dibujos informales

Arancel basico	\$ 760,00
Total reiv por encima de 20 (22) x \$18 =	396,00
Reiv Indep menos 3 (1) = 4 x \$78 =	78,00
Total	\$1 234,00

En caso de existir alguna discrepancia tenga a bien subsanarla a través de la cuenta 501032

Atentamente, HOLLANDER LAW FIRM, PLC

Barry I Hollander, Registro 28566

capaz de formar piezas discretas, sustancialmente uniformes. Además, la eliminación del líquido plastificante puede expandir el producto de manera adversa, disminuyendo su densidad, y provocando que el componente encapsulado sea más susceptible a ataques o que se libere más fácilmente. Estos problemas relacionados con la eliminación del líquido encapsulante, son aun más pronunciados cuando la forma comercialmente obtenible del encapsulante se disuelve o dispersa en un líquido. En tanto que el líquido se puede eliminar antes del encapsulado mediante secado, generalmente se necesitan métodos caros, como por ejemplo, secado por rociado, secado por congelamiento, y secado por vacío, para evitar la descomposición del encapsulante debido al secado a altas temperaturas. Además, los encapsulantes secos pueden ser polvorientos y pueden tener efectos nocivos sobre la salud, cuando se manipulan en formas concentradas o cuando se inhalan.

La producción de productos expandidos se divulga en las publicaciones de las patentes Europeas nº EP 0465364 A1 (publicada el 8 de Enero de 1992) y EP 0462012 A2 (publicada el 18 de Diciembre de 1991), la patente de los Estados Unidos nº 3 962 416 otorgada a Katzen y la patente de los Estados Unidos nº 3 786 123 otorgada a Katzen. Las dos patentes europeas divulgan la producción de un alimento antiobesidad y un método para fabricarlo mediante extrusión de almidones con ácidos grasos, en un producto expandido que tiene densidades comprendidas entre 0,1 y 0,3 g / cm³. La patente de los Estados Unidos nº 3 962 416 otorgada a Katzen divulga un producto expandido que contiene por lo menos un nutriente y un almidón gelatinizado.

La patente de los Estados Unidos nº 3 786 123 otorgada a Katzen

**ENCAPSULADO DE COMPONENTES SENSIBLES EN UNA MATRIZ
PARA OBTENER PARTÍCULAS DISCRETAS ESTABLES DURANTE EL
ALMACENAMIENTO.**

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso continuo para fabricar partículas sólidas, discretas, de liberación controlada, estables durante el almacenamiento, que contienen un componente encapsulado y / o incluido, como por ejemplo un componente, farmacéutico, biológico o nutritivamente activo, sensible al calor o fácilmente oxidable

Antecedentes de la invención:

Al encapsular un componente en una matriz, generalmente el material matriz se calienta a una temperatura suficientemente alta como para proveer una masa plastificada que facilita la inclusión o el recubrimiento del componente. Durante el enfriamiento, el material matriz endurece o solidifica y protege al encapsulante de reacciones indeseables o prematuras. Sin embargo, el calentamiento de la matriz para plastificarla o para formar un fundido, puede afectar deletéreamente, o descomponer el encapsulante, como así también el material matriz. Además, el mezclado o la elevada velocidad de cizalla usados para dispersar el encapsulante de manera uniforme, en la totalidad del material matriz plastificado, puede afectar de la misma manera el material matriz o encapsulante. Además, el uso de altas temperaturas para plastificar o fundir el material matriz, puede causar evaporación y pérdida del encapsulante. El agregado de líquidos al material matriz para reducir su viscosidad y facilitar el mezclado puede requerir de secado o evaporación excesivos del líquido plastificante, para alcanzar una composición moldeable

divulga un método para fabricar nutrientes encapsulados usando temperaturas de extrusion comprendidas entre 250 °F y 400 °F, y presiones de extrusion comprendidas entre 200 psi y 2 500 psi. Se puede usar un agente encapsulante con alto contenido de proteínas, que contiene hasta un 40 % de almidón. El almidón se gelatiniza y es extruído en un producto expandido.

Sin embargo al fabricar un producto que tiene liberacion controlada o liberacion retardada, la expansion excesiva o el inflado, pueden dar como resultado propiedades de liberación demasiado rapidas o pueden exponer el encapsulante a reacciones destructivas de manera indeseable. Por ejemplo, es deseable que una composición comestible para aportar componentes activos farmaceuticos o nutritivos, o un producto agricola no comestible para aportar biocidas o herbicidas, tengan sustancialmente una forma esferica y alta densidad. Dichos productos muestran una relacion sustancialmente baja entre area de superficie y volumen, que por lo tanto minimiza o previene reacciones de destruccion relacionadas a la superficie, que ocurren durante la exposición al aire, al oxígeno y a la luz. Las formas esfericas y las altas densidades, tambien minimizan la superficie que seria necesaria para exponer el material incluido que no está encapsulado. Además, para los productos comestibles que aportan componentes activos farmaceuticos o nutritivos, es deseable que los productos puedan ser consumidos o tragados sin mascado o sustancialmente sin mascado. El evitar la necesidad de mascado, además garantiza que el producto alcance el tracto digestivo sin que ocurra hidrolisis enzimatica sustancial en la boca. Además, ayuda a controlar o reducir la disolucion del producto en el jugo gástrico, y a controlar la liberación de los componentes incluidos o encapsulados en el estomago y / o intestino.

57
~~142~~
138

La patente internacional n° WO 92 / 00130 (publicada el 9 de enero de 1992), divulga un proceso continuo para obtener un producto biológicamente activo encapsulado en una matriz almidonosa. Antes de la extrusión se mezclan un agente biológicamente activo y almidón, y se extruyen como una mezcla, calentándose el encapsulante o componente biológicamente activo junto con el almidón. Alternativamente, se puede agregar un material núcleo a ser encapsulado y mezclado con una dispersión acuosa de almidón, después de que el almidón y el agua hayan sido sometidos a una temperatura suficientemente elevada como para gelatinizar el almidón. Se divulga, que el proceso de extrusión, expone la mezcla a una acción de cizalla de alto corte, a una temperatura por encima de la temperatura de gelatinización del almidón. Se divulgan temperaturas de barril de extrusión comprendidas entre aproximadamente 58 °C y 98 °C. Mientras que estas temperaturas en el tambor pueden estar por encima de las temperaturas de gelatinización del almidón, el extrusor usado tiene secciones del tambor que son de solo tres l / d de longitud. Las velocidades de helicodales usadas, comprendidas entre 400 rpm y 200 rpm, dan como resultado un tiempo muy corto de permanencia de la mezcla dentro del extrusor y apenas permiten el calentamiento de la mezcla de almidón y agua. Como resultado, las temperaturas obtenidas son generalmente demasiado bajas para obtener una gelatinización sustancial de los almidones naturales. Además, las temperaturas de barril usadas, son particularmente demasiado bajas para que ocurra una gelatinización sustancial del almidón con alto contenido en amilosa que generalmente gelatiniza a temperaturas sustancialmente por encima de 100 °C, por ejemplo a 125 °C. El uso de temperaturas de barril de extrusión que no son suficientemente altas para

gelatinizar sustancial o completamente el almidón, pueden no formar, de una manera suficientemente continua, una matriz homogénea y plastificada para una inclusión o encapsulación efectiva

Además, el uso de temperaturas de extrusión relativamente bajas, de alta velocidad de mezclado, y de una composición de almidón de alta viscosidad, generalmente requiere de una alimentación de energía mecánica alta. El alto corte se relaciona directamente con alta energía mecánica específica, que a su vez aumenta la desestructuración molecular y la dextrinización del almidón. La ruptura de las moléculas del almidón y en particular la amilopeptina, aumenta la solubilidad de la composición de almidón extruida en sistemas acuosos, según 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). La solubilidad aumentada del almidón extruido en sistemas acuosos disminuye la estabilidad del producto contra la humedad, y en consecuencia disminuye o acorta la protección y la liberación controlada de las sustancias incluidas o encapsuladas. Además, el someter el encapsulante a las mismas condiciones de alto cizallado y alta temperatura, a las que está sometido el almidón, puede afectar adversamente al encapsulante, destruyéndolo por lo menos parcialmente o descomponiéndolo en sólidos desconocidos o en sustancias volátiles.

El almidón pregelatinizado se usa en muchas aplicaciones en la industria alimenticia, como agente que otorga volumen, y para la absorción

acelerada y extendida de agua en alimentos como por ejemplo sopas, salsas, budines instantaneos, comida para bebe y agentes espesantes Sin embargo, se ha encontrado que el uso de almidon pregelatinizado, o el uso de almidón como unico material matriz durante el cocido de la extrusion, generalmente da como resultado una matriz que libera el encapsulante demasiado rapido Se ha visto que la penetracion de agua en una matriz de almidon puro provoca una liberacion temprana del encapsulante hacia el entorno Generalmente el tiempo para liberar el 100 % del encapsulante es demasiado corto para proveer un tiempo de liberacion o una liberación controlada que sea efectiva para aportar el encapsulante en un lugar o a un tiempo esperado La patente internacional n° WO 95 / 26752 (publicada el 12 de Octubre de 1995) divulga la fabricación de un producto alimenticio para el suministro enterico de un ácido graso, un ácido graso que contiene una sustancia, un aminoácido, o un aminoácido que contiene una sustancia que complejiza al menos parcialmente el acido graso o el aminoacido en la hélice de la amilosa del almidon, que enmascara el acido El producto puede contener uno o mas sabores y colores, sustancias solubles en grasa, antioxidantes o sustancias farmacologicamente efectivas Los componentes se pueden mezclar primero en seco y a continuacion ser alimentados en el extrusor donde se mezclan sustancialmente, y a continuacion se calientan por encima de la temperatura de gelatinizacion del almidón, para obtener una masa elastica que es extruida para formar pellets Sin embargo los componentes termosensibles se destruirian durante el paso de calentamiento La patente internacional n° WO 85 / 04074 otorgada a Flashinski, y col, (el 26 de Septiembre de 1985), divulga un cebo para insectos que contiene un material para controlar insectos, en una matriz de almidón gelatinizada El cebo

se hace mediante co-extrusion del almidon con el material para controlar insectos en condiciones de temperatura y presión suficientes para cocer y gelatinizar el almidón. Alternativamente, se puede mezclar un almidón pregelatinizado con el material para controlar insectos y agua para formar un gel. Se divulga que en la formación del cebo para insectos mediante mezclado y extrusión de los componentes, es esencial usar aditivos, incluyendo los insecticidas y repelentes que resistan las temperaturas de extrusion del almidón sin degradación o vaporización. Las temperaturas de extrusion de la mezcla de cebo para insectos, dependiendo del contenido de almidon y de otros aditivos, esta en el rango de entre aproximadamente 160 y aproximadamente 310 °F, a presiones comprendidas entre aproximadamente 300 y 800 psi.

La patente de los Estados Unidos n° 5 183 690 otorgada a Carr, y col, divulga un proceso continuo para impartir propiedades de liberación predeterminadas a un agente biologicamente activo encapsulado en una matriz de material almidonoso. El material almidonoso, un ingrediente activo y agua, se mezclan activamente en una corriente de ingredientes, donde el material almidonoso esta en una concentracion solida de al menos 40 %. Los ingredientes de la corriente se extruyen continuamente como un extruido y el extruido se recubre constantemente. Las condiciones de mezclado, extrusion, y recubrimiento, se preseleccionan para alcanzar las propiedades de liberacion pre-determinadas. La temperatura se eleva al menos a aproximadamente 65 °C para lograr la gelatinizacion del almidón y garantizar una dispersion esencialmente molecular del almidón en el agua. Alternativamente, el material nucleo a ser encapsulado, se agrega y mezcla con la dispersión acuosa del

almidón, después de que el almidón y el agua fueran sometidos a una temperatura lo suficientemente elevada para gelatinizar el almidón. En esta realización la temperatura de la corriente de almidón acuoso conteniendo almidón gelatinizado, se puede disminuir a valores tan bajos como aproximadamente 25 °C, antes que se agregue el material núcleo a ser encapsulado, y sea sometido a acción mecánica de alta cizalla. Se divulga que bajo dichas condiciones bajas de temperatura de mezcla se conserva la actividad del material biológico sensible, como por ejemplo bacterias y virus, y la pérdida de materiales orgánicos volátiles es mínima. El grado de hinchazón de los productos en agua, y la proporción de liberación de los agentes activos se controla variando la cantidad de agua presente en la mezcla agua – agente – almidón durante el proceso. A medida que se disminuye la cantidad de agua aumenta tanto el grado de hinchazón como el grado de liberación. El grado de hinchazón de los productos en agua, y el grado de liberación del agente activo también se controla mediante pasaje del extruido que contiene agua - agente – almidón, a través de una boquilla de salida de diversas dimensiones. A medida que la boquilla de salida disminuye de tamaño, aumentan tanto la proporción y magnitud del incremento de hinchazón como la proporción de liberación del agente.

Las solicitudes de patente de los Estados Unidos co – pendientes serie n° 09 / 269 763 presentada el 12 de Abril de 1999, que es una solicitud de 35 U S C 371 U S Solicitud Nacional de la solicitud de patente internacional n° PCT / US97 / 18984, archivada el 27 de Octubre de 1997 a nombre de Bernhard H. Van Lengerich, y publicada como Publicación Internacional n° WO 98 / 18610 el 7 de Mayo de 1998, cuyo contenido se incorpora en su totalidad

en la presente por referencia, divulgan una composicion particulada de liberacion controlada, que contiene un componente hidrofóbico para controlar la liberación de un componente activo encapsulado y / o incluido de una matriz plastificada. Para retardar o controlar la liberacion del encapsulante de la matriz tambien se pueden usar agentes con alta capacidad para fijar agua. Para facilitar la plastificación del material matriz a bajo corte, se emplea una gran cantidad de plastificante y a continuacion se disminuye antes de agregar el encapsulante para facilitar la subsiguiente formacion y disminuir el secado posterior a la extrusion. La composición de liberación controlada o liberacion retardada, se puede fabricar sin expansión sustancial del material matriz, para evitar en consecuencia la formacion de un producto de baja densidad que libere prematuramente o demasiado rapido el componente del encapsulante incluido.

La presente invención provee un proceso para producir particulados discretos de componentes encapsulados termosensibles estables durante el almacenamiento, a partir de solidos, como por ejemplo polvos, o disoluciones o dispersiones del componente sin la necesidad de pre - secar la solucion o dispersión. Los particulados se pueden producir a temperaturas bajas sin calentamiento sustancial o sin gelatinización sustancial del almidon, para evitar la destruccion termica de los componentes termosensibles, y evitar una expansión sustancial. Se puede obtener de manera constante una mezcla o pasta extruible, moldeable, cortable, sin la necesidad de eliminar o evaporar el plastificante liquido antes de la extrusion o moldeado. Los procesos de la presente invencion, se pueden utilizar para la produccion continua de composiciones comestibles que suministren componentes farmacéutica o

nutricionalmente activos, como por ejemplo, enzimas o microorganismos vivos, o para la producción de un producto agrícola para la liberación controlada de biocidas, herbicidas, fertilizantes, estimulantes del crecimiento, pesticidas, o productos para otros usos, como por ejemplo, detergentes con agentes de liberación químicos y / o biológicos

Resumen de la invención

La presente invención suministra un proceso continuo para producir partículas sólidas, discretas, de liberación controlada, que contienen un componente encapsulado y / o incluido. El encapsulante puede ser un componente sólido y / o líquido. Las partículas comprenden un material matriz donde se encapsula o incluye un componente activo. El material matriz se plastifica mediante un plastificante líquido, o mediante el líquido de un componente encapsulante líquido, bajo condiciones de cizalla y temperatura lo suficientemente bajas para evitar una descomposición sustancial, destrucción, o evaporación del encapsulante. Una mezcla o pasta cortable, extruible, moldeable se obtiene mezclando ingredientes que comprenden al menos un material matriz plastificable, el componente encapsulante sólido y / o líquido, y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante. En realizaciones de esta invención, para aumentar la velocidad de liberación del encapsulante de la matriz, se usan componentes sólidos que son sustancialmente no plastificables a temperaturas menores que la temperatura de descomposición del encapsulante termosensible.

La mezcla se realiza en condiciones de baja cizallas y baja temperatura para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el encapsulante, para obtener una mezcla moldeable viscoelástica, plastificada

149
145

homogénea La mezcla moldeable se puede obtener sin cocer o gelatinizar los ingredientes de la matriz El material matriz plastificado de la mezcla moldeable, puede tornarse vidrioso durante el secado, aunque no haya sido cocida o gelatinizada sustancialmente durante las temperaturas de plastificación bajas utilizadas para obtener la mezcla moldeable

En realizaciones de la invención, el encapsulante se utiliza en forma sólida, particularmente en polvo En otras realizaciones, se usa un componente encapsulante líquido que comprende un encapsulante y un líquido que actúa como plastificante El componente encapsulante líquido provee al menos una porción sustancial del plastificante líquido necesario para formar la mezcla plastificada

La extrusión de la mezcla plastificada se puede realizar sin expansión sustancial del producto, proveyendo por lo tanto un producto de alta densidad El proceso de la presente invención se puede usar para encapsular componentes termosensibles o componentes fácilmente oxidables, por ejemplo componentes farmacéutica, biológica o nutricionalmente activos, sin destruir sustancialmente su actividad Ejemplos de esto pueden ser enzimas, microorganismos o vitaminas Los productos de la presente invención pueden ser comestibles, ya sea para su consumo directo o para productos alimenticios humanos o comida para animales En otras realizaciones de la invención se pueden incluir o encapsular ventajosamente para controlar o retardar la liberación de los mismos desde la matriz que los incluye, productos tales como productos químicos o agrícolas, como por ejemplo, pesticidas, herbicidas, fungicidas, insecticidas, rodenticidas, u otros productos como, detergentes, saborizantes, fragancias, y similares

En realizaciones de la presente invencion, se usa al menos un ingrediente o componente adicional, para controlar las propiedades de liberacion y de dureza del producto final. El componente adicional puede manejar, controlar o afectar el flujo, difusión o distribución de composiciones acuosas o con base acuosa, en y dentro de las partículas del producto final. El ingrediente o componente adicional, para controlar la velocidad de liberacion del encapsulante, puede ser un agente hidrofobico como por ejemplo polietileno, poliuretano, polipropileno, polivinilcloruro, polivinilacetato, una grasa, aceite, cera, un ácido graso o emulsificador que aumente la hidrofobicidad de la matriz. El incremento de la hidrofobicidad contribuye a prevenir o demorar la penetracion de agua o jugo gastrico dentro de la matriz. Otros ingredientes que se pueden usar para controlar la velocidad de liberación, son componentes que tienen una alta capacidad para fijar agua, que retardan o previenen una rapida disolución de la matriz, y por lo tanto, demoran la liberación del encapsulante contenido dentro de la matriz. Ejemplos de componentes que se pueden usar, con alta capacidad para fijar agua, son proteínas, como por ejemplo gluten de trigo, gelatina y caseína, gomas hidrocoloides y similares.

En realizaciones de la invencion, se pueden agregar componentes a la matriz para aumentar la velocidad de liberacion del encapsulante. Estos componentes que aumentan la velocidad de liberacion se pueden disolver, en agua, mas rapidamente que otros materiales de la matriz. Durante la disolucion, aumenta la permeabilidad de las partículas, aumentando por lo tanto el acceso al encapsulante del el solvente de base acuosa que penetra. Los componentes que aumentan la velocidad de liberacion, pueden ser

28
151
147

insolubles o sustancialmente insolubles en el plastificante, como por ejemplo agua, o pueden ser inertes y servir para disgregar la matriz formada por el material plastificable aumentando su porosidad o microporosidad, y por lo tanto incrementando el acceso del solvente penetrante en el encapsulante

De acuerdo con el metodo de la presente invención, al menos un material formador de matriz, plastificable, como por ejemplo, trigo duro o semolina, harina de gluten vital, almidon pregelatinizado, harina, harina de galletitas o galletas de agua, o harina de productos tipo galletitas o galletas de agua, pentosanos, o hidrocoloides, que es al menos sustancialmente plastificable mediante el liquido plastificante o mediante el componente encapsulante liquido a una temperatura menor de aproximadamente 50 °C, se mezcla con el encapsulante solido o el componente encapsulante liquido, para obtener una mezcla moldeable. El componente sólido de la matriz, sustancialmente no plastificable, se puede pre-mezclar, o mezclar en seco con el material plastificable de la matriz, los encapsulantes solidos, y otros componentes secos y / o en polvo para mezclar con el plastificante, o se puede agregar por separado

Cuando se usa un componente encapsulante liquido, se puede agregar una cantidad adicional de un plastificante, como por ejemplo agua, para ajustar la viscosidad de la mezcla, sin la necesidad de eliminar a continuacion el plastificante antes de la extrusion o formación

El encapsulante se mezcla con el material plastificable de la matriz bajo condiciones de baja temperatura y mezclado a baja velocidad de cizalla, para distribuir, recubrir, incluir, o encapsular el ingrediente activo agregado en el material matriz plastificado. El mezclado continua en dirección a la boquilla del

77
152
148

extrusor, ajustando optativamente la temperatura del producto para que sea lo suficiente moldeable

La mezcla se extruye a través de boquillas de extrusión y se corta, o de lo contrario da lugar a la formación de piezas o pellets con o sin una expansión sustancial del extruido. A continuación, el extruido o las piezas se pueden secar y a continuación, tratar la superficie con una sustancia que forme una película que recubra los pellets o las piezas extruidas. La sustancia formadora de película también puede contener componentes adicionales que retarden o prevengan el acceso a la matriz de luz, oxígeno, y / o agua. En realizaciones de la invención se pueden agregar uno o más ingredientes activos sólidos farmacéuticos, nutricionales, biológicos, o químicamente activos, con el material plastificable de la matriz, y uno o más componentes encapsulantes líquidos. Los encapsulantes sólidos usados en la presente invención se pueden pre-recubrir con un material de recubrimiento como por ejemplo goma laca, ceara, quitosano, quitina, un emulsificante o similar para un mayor control sobre las propiedades de liberación del encapsulante del material matriz.

Los productos de la presente invención pueden estar bajo la forma de partículas discretas, pellets o tabletas. Pueden ser de forma esférica, curvilínea o lenticular, de discos chatos, de forma oval o similares. El diámetro de las partículas puede estar en el rango que alcance hasta los 7 mm, por ejemplo entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 7 mm y el radio l/d puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10. En realizaciones de la invención, el diámetro de las partículas puede estar comprendido entre aproximadamente 0,15 mm y aproximadamente 4 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 1,0

153
149

mm La densidad específica de los pellets o partículas puede estar comprendida entre aproximadamente 800 g / l y aproximadamente 1 500 g / l

En realizaciones de la invención, la cantidad de componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado, esta comprendido en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso, preferentemente aproximadamente 25 % en peso, tomando como base el peso total de al menos un material plastificable de la matriz, y el componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable

La cantidad total de plastificante, como por ejemplo agua, mezclada con el material matriz plastificable, como por ejemplo semolina, o harina de galletitas o galletas de agua molidas, y el componente de la matriz sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado u otro, que son materiales inertes a temperatura ambiente, que forman una masa plastificada, pueden alcanzar hasta aproximadamente 90 % en peso, por ejemplo pueden estar comprendidas entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 70 % en peso, generalmente entre aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 25 % en peso y aproximadamente 45 % en peso basandose en el peso total del material plastificable de la matriz, como por ejemplo, semolina, o harina de galletitas o galletas de agua, el componente de la matriz sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado, y el plastificante agregado,

El contenido del plastificante líquido del componente encapsulante líquido, puede ser de aproximadamente 35 % en peso, generalmente al menos aproximadamente 50 % en peso, basandose en el peso del componente

encapsulante liquido La cantidad de ingredientes usados para controlar la velocidad de liberacion del componente activo, puede estar en un rango que alcance aproximadamente el 70 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, mas preferentemente entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 35 % en peso, basándose en el peso del material plastificable de la matriz, como por ejemplo semolina

La cantidad del componente activo o encapsulante que puede estar encapsulado o incluido en la matriz, puede estar comprendido entre aproximadamente 1 % en peso y aproximadamente 85 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 3 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, mas preferentemente entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 30 % en peso, basándose en el peso total del ingrediente plastificable de la matriz, como por ejemplo semolina y el ingrediente de la matriz sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado

Descripción detallada de la invencion.

Un solido encapsulante y / o un componente encapsulante liquido que contiene un encapsulante sensible, activo disuelto o disperso en un liquido plastificante se mezcla con un material matriz plastificable que es plastificable mediante un liquido plastificante, para encapsular el encapsulante activo en condiciones de baja temperatura y baja velocidad de cizalla En realizaciones de la invencion, para aumentar la velocidad de liberación del encapsulante de la matriz, se usan los componentes solidos que son sustancialmente no plastificables a temperaturas menores que la temperatura de descomposición

del encapsulante termosensible. El material plastificable de la matriz se plastifica mediante un líquido plastificante, pero el componente de la matriz sustancialmente no plastificable, es sustancialmente no plastificable y generalmente no se plastifica mediante un líquido plastificante a una temperatura de menos de aproximadamente 50 °C, preferentemente menos de 40 °C, mas preferentemente menos de 35 °C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Se obtiene una mezcla moldeable sin gelatinización o cocido sustancial del material plastificable de la matriz, o del componente de la matriz sustancialmente no plastificable.

Opcionalmente se puede agregar al material matriz, aceite, antes o después de agregar el encapsulante sólido y / o líquido. En una realización de la invención, uno o más materiales plastificables de la matriz e ingredientes secos opcionales se pueden mezclar primero, y a continuación mezclar con aceite. Después de mezclar con aceite, el encapsulante sólido y / o el componente encapsulante líquido, se puede agregar por mezclado a la premezcla matriz / aceite para obtener una mezcla.

Antes de que la mezcla forme una pasta, la misma se puede transferir a una sección de compresión de un helicoide de extrusión y ser extruida en partículas discretas. El componente activo se puede encapsular y / o incluir en el componente o material plastificable de la matriz en lote, en un proceso continuo o semicontinuo para producir partículas sólidas discretas.

En realizaciones de la invención, el contenido líquido del componente encapsulante líquido, provee sustancialmente toda o completamente todo el líquido plastificante necesario para plastificar el componente de la matriz, para obtener una pasta o mezcla moldeable extruible y cortable. No es necesaria la

eliminacion del liquido plastificante antes de la extrusion para ajustar la viscosidad de la mezcla en relacion con la moldeabilidad

La liberación de un componente activo de la matriz, se puede retardar o controlar deliberadamente con relación al tiempo, de manera tal que el componente activo se libere cuando y donde sea necesario, para desempeñar la función que corresponda. La liberación de un componente activo de la matriz se puede controlar mediante un ingrediente o aditivo adicional, que afecte la hidrofobicidad de la matriz o partícula, la capacidad de fijación de agua por parte de la matriz o de la partícula, la solubilidad, la porosidad o microporosidad de la matriz o la partícula, o la transición vídriosa (T_g) del material matriz o la partícula. Para controlar la liberación de un componente activo del material matriz, también se pueden considerar un pre - proceso de recubrimiento de un encapsulante antes de mezclarlo con el material matriz, las condiciones del proceso de extrusión, la forma final de las partículas discretas, y el recubrimiento opcional de las partículas discretas.

El proceso de la presente invención, distribuye, incluye o encapsula un componente activo en el material matriz de manera ventajosa o al menos sustancialmente uniforme. El proceso de encapsulación aumenta la estabilidad del componente activo contra el calor húmedo durante el posterior procesamiento del componente activo encapsulado, como por ejemplo durante el proceso de formación de pellets o de extrusión. Los componentes activos pueden estar dispersos en el material matriz a un nivel microscópico o molecular. Cuando se liberan los componentes activos que están dispersos a nivel molecular pueden proveer una mayor biodisponibilidad en comparación con sus correspondientes formas cristalinas. Los componentes activos del

producto final se pueden encapsular o incluir, ya sea en formas sólidas o líquidas estables durante el almacenamiento

Los encapsulantes y productos encapsulados de la presente invención pueden ser comestibles, como por ejemplo, componentes farmacéutica, biológica, o nutricionalmente activos, o sabores, o fragancias, o pueden ser composiciones no comestibles, como por ejemplo un detergente, herbicida, fungicida, pesticida, insecticida o rodenticida, un producto hogareño de cuidado personal o doméstico, y similares. Los mismos pueden ser usados para consumo humano o animal. Los encapsulantes o productos encapsulados pueden ser suspensiones de microorganismos en agua, compuestos farmacéuticamente activos, vitaminas o minerales sólidos, particularmente bajo forma en polvo o cristalina, y suspensiones, o dispersiones, o emulsiones de soluciones de vitaminas, enzimas, minerales o vestigios de elementos en agua u otros líquidos. La liberación de un encapsulante proveniente de un material matriz, también se puede controlar mediante el uso de una película o recubrimiento usado sobre las partículas discretas, encapsuladas en una matriz sólida.

El material matriz plastificable a temperaturas bajas mediante el plastificante líquido o mediante el líquido del componente encapsulante líquido, puede ser un bio-polímero plastificable, como por ejemplo un carbohidrato, como por ejemplo un almidón modificado o pregelatinizado, o ciclodextrina, o un polímero, como por ejemplo, polivinilpirrolidona, u otros polímeros no hidrofóbicos, como por ejemplo co-polímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) y vinilacetato, alcohol polivinílico, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, polietilenglicol, pentosanos, hidrocoloides, como por ejemplo carragenina,

alginatos, o goma arábica, gluten de trigo, como por ejemplo gluten de trigo vital o gluten aislado, proteínas vegetales o lacteas, como por ejemplo proteínas de soja o leche, y mezcla de los mismos. Ejemplos de almidones que se pueden usar en la presente invención son almidones modificados o almidones pregelatinizados derivados del maíz, trigo, arroz, papa, tapioca o almidón con alto contenido de amilosa. Las fuentes de almidón que se pueden usar también incluyen harinas de granos como por ejemplo maíz, trigo, trigo duro, arroz, cebada, avena, centeno y mezcla de los mismos.

Materiales plastificables de la matriz preferidos para productos comestibles de la presente invención son harinas con alto contenido en gluten, gluten de trigo, trigo duro o semolina, almidón pregelatinizado, pentosanos hidrocóloides y mezclas de los mismos. Para una distribución o dispersión más fácil en líquidos como por ejemplo agua y aceite, se pueden emplear galletitas o galletas de agua bien molidas y productos tipo galletitas o galletas de agua molidos. Los productos de galletitas o galletas de agua molidos, se pueden obtener moliendo o triturando galletitas o galletas de agua para obtener una distribución de tamaño de partícula similar al de una harina.

Los productos o ingredientes duros que se pueden usar en la presente invención, incluyen semolina de trigo duro, trigo duro granular, harina de trigo duro y mezclas de los mismos. Se prefiere la semolina de trigo duro. La semolina de trigo duro es la purificación de las trituraciones aisladas de trigo duro preparadas moliendo y tamizando el trigo duro hasta obtener una finura tal, que cuando se realiza la prueba del método descrito en 21 CFR § 137, 300 (b) (2), pasan a través de un cedazo nº 20 U.S., pero no más de un 3 % pasa a través de un cedazo nº 100 U.S. La semolina está libre de salvado, o

28
155 + 159

de salvado y germen, en tal grado que el porcentaje de cenizas de las mismas calculadas como libres de humedad, no es mayor de 0, 92 % El producto granular de trigo duro, es una semolina a la cual se le ha agregado harina de manera tal, que alrededor de un 7 % pase a través de un cedazo nº 100 U S La harina de trigo duro pasa en no menos de 98 % a través de un cedazo nº 70 U S

Se pueden usar componentes adicionales de la matriz que incluyen componentes sólidos, que son sustancialmente no plastificables a temperaturas menores que la temperatura de descomposición del encapsulante termosensible Los componentes de la matriz sustancialmente no plastificables, se pueden usar para aumentar la velocidad de liberación del encapsulante contenido dentro de la matriz Ejemplos de dichos componentes de la matriz sustancialmente no plastificables, son por lo menos almidones sustancialmente no plastificables, carbohidratos que tienen un peso molecular menor que los almidones, agentes que otorgan volumen, fibras, u otros materiales inertes, como por ejemplo, celulosa o hemi - celulosa Los componentes de la matriz de menor peso molecular tienden a disolverse o dispersarse más rápidamente que el almidón, e incrementan la permeabilidad, porosidad o microporosidad de la matriz Como resultado, se incrementa el ingreso del medio de disolución, como por ejemplo el agua, al encapsulante, permitiendo por lo tanto una liberación mas rápida del encapsulante del material matriz Ejemplos de otros carbohidratos que no sean almidón y que se pueden usar son azúcares, como por ejemplo mono y disacáridos, y productos de almidón hidrolizado, como por ejemplo dextrinas o jarabes con valores equivalentes de dextrosa (valores DE) que están comprendidos entre aproximadamente 2 y aproximadamente 99, o

entre aproximadamente 5 y 98, y mezclas de los mismos. Los componentes que aumentan la velocidad de liberación pueden ser insolubles, o sustancialmente insolubles en el plastificante, como por ejemplo agua, o inertes y pueden servir para romper la matriz formada por el material plastificable, aumentando la porosidad o la microporosidad, y por lo tanto aumentando el acceso del solvente que penetra en el encapsulante.

En realizaciones de la invención, el material plastificable de la matriz es plastificado mediante un plastificante, como por ejemplo agua, para dar lugar a una mezcla plastificada, moldeable, sin tener que realizar un cocido o gelatinización sustancial y sin que se forme una matriz vidriosa. Sin embargo, el material matriz plastificable, moldeable puede formar una matriz vidriosa durante el secado. La inclusión de un componente de la matriz sustancialmente no plastificable, tiende a romper la matriz vidriosa y a aumentar la velocidad de liberación del encapsulante proveniente de la matriz. Por ejemplo, la semolina se puede plastificar mediante agua, sin cocinar o gelatinizar a temperatura ambiente, y a continuación puede formar una matriz de vidrio o vidriosa durante el secado. La inclusión en la matriz de un componente que es sustancialmente no plastificable a temperatura ambiente, como por ejemplo almidón sustancialmente no gelatinizado, un material inerte u otorgador de volumen, o carbohidratos que tienen un peso molecular menor que los almidones, pueden romper, debilitar o ablandar la matriz vidriosa moldeable durante el secado de la mezcla moldeada. La ruptura, debilitamiento o ablandamiento de la matriz vidriosa, o la porosidad o microporosidad aumentada de la matriz vidriosa, puede aumentar la permeabilidad de la matriz, aumentando la velocidad de liberación del encapsulante. El componente de la matriz sustancialmente no

157 161

plastificable, como por ejemplo un almidon sustancialmente no gelatinizado, puede dar lugar a discontinuidad en la fase continua del material plastificado de la matriz, como por ejemplo un entramado de gluten, aumentando por lo tanto la penetrabilidad de la matriz y una velocidad de liberación más rápida del encapsulante

El material matriz se usa en una cantidad efectiva para encapsular. En realizaciones de la presente invención, el contenido de material matriz, como por ejemplo el contenido de semolina o el contenido de harina de galletitas o de galletas de agua de las partículas puede ser por lo menos 30 % en peso, por ejemplo puede estar comprendido entre aproximadamente 60 % en peso y aproximadamente 95 % en peso, sobre la base del peso del producto final

En realizaciones de la invención, el material plastificable de la matriz se usa en una cantidad suficientemente alta como para permitir la formación de un pellet a partir del material plastificado de la matriz. Por ejemplo, si el gluten de trigo vital o el gluten aislado, es el unico material plastificable de la matriz, debe usarse generalmente en una cantidad no menor de aproximadamente 1 % en peso, preferentemente de al menos aproximadamente 2 % en peso, mas preferentemente aproximadamente 10 % en peso o más, basándose en el peso seco total o peso de la materia seca del extruido o producto final

En realizaciones donde el material plastificable de la matriz es el que aporta el gluten, como por ejemplo, cuando se usa semolina o harina de trigo, el material matriz se puede usar en una cantidad tal que suministre gluten en una cantidad de al menos aproximadamente 1 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 2 % en peso, basándose en el peso de la materia seca del extruido o del producto final, excluyendo el encapsulante

St
158 HCT

Generalmente el material plastificable de la matriz que aporta el gluten, como por ejemplo harina de trigo, puede tener un contenido en gluten de al menos aproximadamente 6 % en peso, basándose en el peso del material plastificable de la matriz. Por ejemplo, cuando el producto final se produce a partir de un 40 % en peso de harina de trigo, que tiene un contenido de gluten de aproximadamente 6 % en peso, y entre 60 % en peso de almidón no gelatinizado, que tiene un contenido en gluten de esencialmente 0, el contenido en gluten del producto final es de aproximadamente 2,4 % en peso basándose en el peso total de la materia seca o al peso total del material plastificable de la matriz (harina de trigo), y el peso total del material no plastificable de la matriz (almidón no gelatinizado).

Las cantidades relativas del material plastificable de la matriz, y del material sustancialmente no plastificable de la matriz se pueden usar para controlar el grado de vidriosidad de las partículas, la dureza de las partículas y la velocidad de liberación del encapsulante de las partículas. En realizaciones de la invención, la cantidad de componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable, como por ejemplo, almidón no gelatinizado, es al menos aproximadamente 10 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 25 % en peso, basándose en el peso total de al menos un material plastificable de la matriz, y del componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable. En realizaciones de la invención, para velocidades de liberación más rápida, la cantidad de componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado, puede ser al menos aproximadamente 60 % en peso, basándose en el peso total de al menos un material plastificable de la matriz, y del

componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable

Generalmente, a medida que aumenta el contenido de la sustancia no plastificable, la cantidad de material en estado vidrioso disminuye, y la dureza del producto final disminuye, mientras que aumentan la porosidad o microporosidad, penetrabilidad, o propiedades de liberacion. Por ejemplo, una matriz que tiene 60 % en peso de almidon no gelatinizado y 40 % en peso de semolina como materia seca, sera más desmenuzable y no tan vidriosa o dura como una matriz que tiene 100 % de semolina como materia seca. La mezcla 60 / 40 de almidón no gelatinizado sustancialmente no plastificable y semolina plastificable, tambien mostrarán una velocidad de liberacion más rapida del encapsulante que una matriz que tiene 100 % en peso de semolina como materia seca. Tambien, una matriz que tiene un 90 % en peso de semolina y 10 % en peso de gluten de trigo vital como materia seca, sera mas vidriosa y más dura, y liberara el encapsulante mas lentamente que lo que lo haria una matriz que tuviera 100 % en peso de semolina como materia seca.

Los plastificantes usados en la presente invencion pueden ser cualquiera de los liquidos que permitan la formacion de una mezcla moldeable, o masa o pasta desmenuzable, que sea sustancialmente homogenea, cohesiva, plastificada, viscoelastica. El liquido plastificante es generalmente agua, pero puede ser una composicion con base acuosa, como por ejemplo una solucion de azucar, alcohol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, polipropilenglicol, silicona, hexanol, pentanol, dimetilsulfoxido (DMSO), hexano, un aceite, y mezclas de los mismos. Ejemplos de plastificantes que se pueden usar que sean comestibles son agua, una solucion de base acuosa, como por ejemplo una solucion de azucar, jugo, alcohol, glicerol y sorbitol, aceites, materias grasas

derretidas o grasa, y mezclas de los mismos

El plastificante liquido contenido dentro de un componente encapsulante liquido, es generalmente agua pero puede ser una composicion con base acuosa, como por ejemplo una solución de azucar, alcohol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, polipropilenglicol, silicona, hexanol, pentanol, dimetilsulfoxido (DMSO), hexano, un aceite, y mezclas de los mismos. El componente encapsulante liquido puede proveer al menos, una porcion sustancial, o hasta la cantidad total de plastificante liquido para formar una mezcla moldeable o pasta, sustancialmente, homogeneamente cohesiva, plastificada, viscoelástica. Si la cantidad de plastificante liquido, como por ejemplo agua, provista por el componente encapsulante liquido, no es suficiente para obtener una mezcla moldeable o pasta a una temperatura suficientemente baja, y bajo condiciones de cizallado suficientemente bajas, como para evitar una destrucción sustancial mecanica o termica del material plastificable de la matriz o del encapsulante, entonces, se puede mezclar con los otros ingredientes una cantidad adicional de plastificante liquido. El plastificante liquido adicional puede ser el mismo o diferente que el plastificante liquido suministrado por el componente encapsulante liquido.

La cantidad de plastificante liquido, como por ejemplo agua y / o aceite, generalmente, debe ser suficiente como para obtener una mezcla o pasta moldeable a una temperatura suficientemente baja, y bajo condiciones de trituracion lo suficientemente bajas como para evitar destruccion sustancial mecanica o termica de la mezcla o encapsulante que fluye libremente. Ejemplos de cantidades totales de plastificante, como por ejemplo, aceite y / o agua, usados para formar una pasta o masa desmenuzable, pueden estar en

un rango que alcance hasta aproximadamente 90 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 70 % en peso, generalmente entre aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 25 % en peso y aproximadamente 45 % en peso, basándose en el peso total del material plastificable de la matriz, como por ejemplo semolina, del componente de la matriz sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado, y del plastificante agregado para formar la pasta o masa desmenuzable

Si se usa agua como plastificante, no son deseables cantidades mayores, porque puede ser necesario un mayor secado para obtener un producto estable en estantería. Cuando se usa como plastificante un aceite comestible, materias grasas o grasa, generalmente se puede usar en cantidades mayores, por que la cantidad necesaria de secado de la pasta para obtener un contenido de humedad estable en estantería, se reduce sustancialmente o se elimina. El agregado de aceite vegetal durante el mezclado ha demostrado ser útil para obtener una fase pastosa continua y pareja, y facilita la formación de partículas discretas a partir de la pasta. El uso de un aceite o grasa como plastificante en lugar de, o además del agua, para facilitar la extrusión, también sirve para suministrar una cobertura de protección de los materiales plastificables de la matriz, como por ejemplo semolina, y del encapsulante. Concordantemente la cantidad de aceite o grasa empleada se puede usar para controlar la velocidad de liberación del encapsulante.

Los aceites comestibles, materias grasas y / o grasas que se pueden emplear comprenden aquellos derivados de fuentes vegetales, animales, o

marinas, como por ejemplo materias grasas vegetales o aceites, que comprenden aceite de maíz, aceite de cartamo, aceite de soja y aceite de semilla de algodón, que se pueden hidrogenar, así también como sustitutos grasos comestibles. En realizaciones de la invención, particularmente cuando se usan niveles altos de aceite o grasa, el punto de fusión del aceite, materias grasas, o grasa, debe ser lo suficientemente alto como para evitar la separación del aceite durante la extrusión. Por ejemplo, el punto de fusión, del aceite, materias grasas, o grasa, puede ser de por lo menos aproximadamente 30 °C, preferentemente de por lo menos aproximadamente 37 °C, más preferentemente de por lo menos aproximadamente 40 °C.

En realizaciones de la invención, la mezcla o pasta moldeable puede tener un contenido de plastificante total, como por ejemplo agua y / o aceite de hasta aproximadamente 90 % en peso, generalmente entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 15 % en peso y aproximadamente 25 % en peso. El contenido total de plastificante puede comprender agua aportada por cualquier componente encapsulante líquido y un plastificante adicional, como por ejemplo, agua agregada, glicerol, sorbitol, o una combinación de los mismos o de cualquier otro líquido, como por ejemplo jugos de fruta, que posibilitan la formación de una pasta. Cuando se usa en grandes cantidades agua o aceites con bajos puntos de fusión, como por ejemplo con un contenido de humedad que esté por encima del 50 %, puede formarse una pasta fina y de baja viscosidad. Puede ocurrir que la pasta de baja viscosidad no sea moldeable, o que los esfuerzos para su secado sean innecesariamente altos. Los contenidos de humedad sustancialmente bajos, como por ejemplo por debajo del 5 %

pueden dar como resultado un producto seco, que seria demasiado fragil despues del moldeado y que se rompería También podria generar calor de friccion durante el moldeado por extrusión, que iria en detrimento del encapsulante termosensible El agua se puede mezclar con ácidos orgánicos o jugos de fruta para ajustar el pH, y obtener un sabor agradable en el producto final

El contenido del plastificante liquido de cualquier componente encapsulante liquido utilizado, puede ser al menos aproximadamente 35 % en peso, generalmente al menos aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 65 % en peso y aproximadamente 90 % en peso, basandose en el peso del componente encapsulante líquido

Por ejemplo, una dispersion acuosa de Lactobacillus acidophilus puede tener un contenido de humedad de aproximadamente 70 % en peso, y un contenido de encapsulante (Lactobacillus acidophilus) de aproximadamente 30 % en peso Se puede usar como plastificante el 70 % de humedad proveniente de Lactobacillus acidophilus La relación del total de material plastificable de la matriz y del componente de la matriz sustancialmente no plastificable para humectar, proveniente del liquido encapsulante acuoso, puede ser de aproximadamente 3 : 1, para permitir la formacion de una pasta homogenea Se puede agregar aceite vegetal para demorar la penetracion del agua en la matriz y retardar la liberacion del microorganismo La encapsulacion de componentes liquidos sensibles en una matriz, para obtener particulas discretas estables durante el almacenamiento, se divulga en la solicitud de patente de los Estados Unidos n° 09 / 233 443 publicada el 20 de enero de 1999, a nombre de Bernard H Van Lengerich para "Encapsulation of Sensitive Liquid Components into a

Matrix to Obtain Discrete Shelf – stable Particles, " cuya divulgación está incorporada en la presente por referencia en su totalidad

Ingredientes adicionales que se pueden usar para controlar las propiedades de liberación del producto final, pueden ser agentes hidrofóbicos para retardar la velocidad de liberación del encapsulante. Ejemplos de componentes que se pueden agregar para afectar la hidrofobicidad de la matriz comprenden grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, emulsificantes, como por ejemplo mono o di – glicéridos, polímeros sintéticos como por ejemplo poliolefinas tales como polietileno o polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y derivados de los mismos, parafina, y almidones modificados de origen vegetal que tienen propiedades hidrofóbicas que se obtienen, mediante modificaciones físicas o químicas, y mezclas de componentes hidrofóbicos. Se pueden emplear como agentes hidrofóbicos lípidos vegetales o lípidos sintéticos con puntos de fusión de hasta, por ejemplo, aproximadamente 65 °C. Los componentes hidrofóbicos aumentan la hidrofobicidad de la matriz, y ayudan a prevenir o demorar la penetración del agua o del jugo gástrico en la matriz, repeliendo el agua o los ácidos acuosos, y por lo tanto demorando la liberación del encapsulante en el entorno.

Los componentes adicionales que se pueden usar para demorar o prevenir una liberación rápida del encapsulante de la matriz, son componentes o agentes que tienen una alta capacidad para fijar agua. Los agentes pueden tener una capacidad para fijar agua, que es mayor que la capacidad para fijar agua del material matriz, como por ejemplo semolina o almidón. El componente con alta capacidad para fijar agua, puede fijar el agua que penetra en las partículas o prevenir que el agua disuelva la matriz, previniendo o demorando

por lo tanto la liberación del encapsulante de la matriz. Ejemplos de agentes con alta capacidad para fijar agua que se pueden usar en la presente invención son proteínas de origen animal, como por ejemplo gelatina, caseína, y proteínas de otros orígenes, como por ejemplo, trigo, soja, maíz y otros granos, e hidrocoloides como por ejemplo carrageninas, alginatos, goma xántica, goma arábiga, harina de guar o goma guar, agar, tragacanto, karaya, goma de algarroba, pectina, fibra soluble, fibra insoluble y similares. Ejemplos de proteínas de granos que se pueden usar son gluten, gluten de trigo vital, ceína, y concentrado de proteína de soja. También se pueden usar proteínas de origen vegetal para incrementar el agregado tolerable de lípidos dentro de la composición de la matriz, e incrementando indirectamente, por lo tanto, la hidrofobicidad de la matriz. Los componentes con alta capacidad para fijar agua se pueden usar solos o a partir de mezclas de los mismos.

Componentes adicionales compatibles con el proceso que se pueden emplear para facilitar el procesamiento, o para mejorar los atributos sensoriales, como por ejemplo el gusto, textura, aroma, color, apariencia o comportamiento de hidratación de los pellets finales comprenden saborizantes, cloruro de sodio, leche en polvo descremada, proteína de suero, jarabe de maíz rico en fructosa, agentes levantes, lípidos, como por ejemplo aceites o grasas, licor de chocolate, chocolate, polvo de cacao, compuestos de cobertura, jugos de fruta concentrados o partículas, como por ejemplo, nueces o almendras molidas. El pH del agua se puede ajustar para lograr un producto con buen sabor. El agregado de aceite vegetal durante el mezclado ha demostrado ser útil para obtener una fase de pasta continua, pareja y facilita el moldeado de la pasta, y su cortado en partículas discretas sin que estas se

peguen

Los componentes o ingredientes adicionales, tales como, aquellos usados para controlar la velocidad de liberación del encapsulante, se pueden usar en cantidad que alcancen hasta aproximadamente 70 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, mas preferentemente entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 35 % en peso, basándose en el peso total del material matriz, como por ejemplo semolina

El encapsulante puede estar bajo forma líquida o sólida, para ser incluido en las composiciones de la matriz, y en los productos encapsulados de la presente invención. En realizaciones de la invención, el encapsulante sólido puede estar bajo la forma de polvo, partículas, granulos, cristales, o pulverizado para dar lugar a una mezcla seca, junto con el componente plastificable de la matriz y el componente sustancialmente no plastificable de la matriz. El encapsulante sólido también puede estar en suspensión o disperso en un plastificante líquido de un componente encapsulante líquido. En otras realizaciones, el encapsulante puede estar disuelto en un plastificante líquido de un componente encapsulante líquido. También, el encapsulante puede provenir de un componente encapsulante líquido, y en la presente invención se pueden incluir, en los productos encapsulados, encapsulantes adicionales en forma sólida, como por ejemplo un polvo seco.

Los componentes activos que se pueden encapsular o incluir en las matrices de acuerdo con la presente invención comprenden, composiciones o compuestos farmacéuticos, composiciones o compuestos nutracéuticos, componentes nutritivos o componentes biológicamente activos, saborizantes,

fragancias, detergentes o composiciones tensioactivas

Las composiciones o compuestos farmacéuticos y las composiciones biologicamente activas comprenden, por ejemplo, antibióticos, analgesicos, vacunas, agentes antiinflamatorios, antidepresivos, agentes antivirales, agentes antitumorales, inhibidores enzimaticos, formulaciones que contienen zidovudina, polipeptidos macromoleculares, compuestos nitro y nitroso aromaticos y sus metabolitos, utiles como agentes antivirales y agentes antitumorales, inhibidores de la proteasa VIH, virus y composiciones que estimulan el crecimiento, como por ejemplo hormonas, u otros agentes que estimulan el crecimiento, mezclas de los mismos, y similares

Los componentes nutraceuticos pueden comprender componentes que favorecen la salud, o previenen la enfermedad o aumentan el bienestar, como por ejemplo antioxidantes, fitoquimicos, hormonas, vitaminas como por ejemplo Vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, K, pantotenato, ácido folico, pro – vitaminas, minerales como por ejemplo sales de calcio, selenio, y magnesio, hierro biodisponible, y sales de hierro, microorganismos como por ejemplo, bacterias tales como lactobacilos vivos, hongos, y levaduras, prebioticos, probioticos, vestigios de elementos, ácidos grasos esenciales y / o altamente insaturados, como por ejemplo acidos grasos omega – 3, y triglicéridos de cadena mediana, suplementos nutritivos, enzimas como por ejemplo amilasas, proteasas, lipasas, pectinasas, celulasas, hemicelulasas, pentosanasas, xilanasas, y fitasas, pigmentos, oligopeptidos, dipeptidos, y aminoacidos, y mezclas de los mismos

Los componentes biológicamente activos que se pueden encapsular comprenden productos de composiciones utiles en agricultura, ya sea para

168 172

prevenir la infestacion, como por ejemplo herbicidas, pesticidas, insecticidas, rodenticidas, fungicidas, mezclas de los mismos y similares, o estimuladores del crecimiento como por ejemplo hormonas, fertilizantes, u otros agentes estimulantes

Ejemplos de los componentes activos que se pueden encapsular o incluir de acuerdo con la presente invencion son acepromacina, acetaminofen, acetohexamida, acido acetoidroxamico, cetilcolina, acetileistina, aciclovir, albendazola, alclometasona dipropionata, allopurino, alprazolam, alprostadil, ameinoida, amantadina, amdinocilina, amicacina, amilorida, ácido aminocaproico, aminofilina, aminosalicilato, acido aminosalicilico, amitriptilina clorhidrato, amonocloruro, amobarbital, amodiaquina clorhidrato, amòxapina, amoxicilina, amfetamina sulfato, amfotericina, ampicilina amprolium, acetazolamida, acetildigoxina, acido acetilsalicilico, anileridina, antralina, antipirina, antivenina, apomorfina, apraclonidina, acido ascorbico, aspirina, acromicina, atropina, amoxicilina anipamil, azaperona, azatadina maleato, azatioprina, azitromicina, aztreonamo, bacampicilina, bacitracina, baclofeno, sales de bario, beelometasona diproionato, extracto de belladona, bendroflumetiácida, benoxinato clorhidrato, bencetonio cloruro, benzocaina, benzonatato, benzotiazida, benzotropina mesilato, betaina, betametasona, betaxolol, betanecol cloruro, biotina, biperideno, bisacodilo, bismuto, botulismo antitoxina, bromocriptina mesilato, bromodipenidramina cloruro, bumetanida, bupivacaina, busulfano, butabarbital sodico, butalbital, combinaciones de butalbital, cafeina y aspirina y codeina, beta – caroteno, calcifediol, calcio carbonato, calcio citrato, sales de calcio, candidicina, captopril, carbacol, carbamazepina, carbenicilina indanil sodica, carbidopa, carbinoxamina maleato,

169 173

carboprost trometamina, carboximetilcelulosa, carisoprodol, casantranol, cascara, aceite de castor, cefaclor, cefadroxil, cefamandole nafate, cefazolina, cefiximo, cefoperazona, cefotaximo, cefrozil, ceftazidimo, cefuroximo axetil, cefalexina, cefradina, clorambucilo, cloramfenicol, clordiazepoxida, cloroquina fosfato, clormadinona acetato, clorotiazida, clorofeniramina maleato, cloroxilenol, clorpromazina, clopropamida, clorprotixeno, clorprotixeno, clortetraciclino bisulfato, clortetraciclina cloruro, clortalidona, clorzoxazona, colecalciferol, vacuna del cólera, cromico cloruro, cimotripsina, cimetidina, cinoxazina, cinoxato, ciprofloxacina, cisplatina, claritromicina, clavulanato potasio, clemastina fumarato, clidiniumbromuro, clindamicina cloruro, - palmitato y - fosfato, clioquinol, clofazimina, clofibrato, clomifeno citrato, clonazepam, cinnarizina, clonidina cloruro, clorsulona, clotrimazol, cloxacilina sodica, cianocobalamina, cocaina, coccidioidina, aceite de hígado de tiburón, codeina, colchicina, colestipol, corticotropina, corisona acetato, ciclacilina, ciclizina cloruro, ciclobenzaprina cloruro, ciclofosfamida, cicloserina, ciclosporina, ciproheptadina cloruro, cisteina cloruro, danazol, dapstone, acido dehidrocolico, demeclociclina, desipramina, desoximetadona, desoxicorticosterona acetato, dexametasona, dexclorfeniramina maleato, dexpantenol, dextroamfetamina, dextrometorpano, diazepamo, diazoxido, dibucaina, diclorfenamida, dicloxacilina sodio, diclomina, dienestrol, dietilpropion cloruro, dietilstilbestrol, difunisal, digitales, dicumarol, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidrostreptomina, dihidrotaquisterol, dihidroxialuminio amino acetato, dihidroxialuminio sodio carbonato, diltiazem cloruro, dimenidrinato, dimercaprol, difenidramina cloruro, difenoxilato cloruro, difteria antitoxina, dipiridamol, disopiramida fosfato, disulfiramo, dobutamina

93
170 174

cloruro, docusato calcio, docusato sodio, dopamina cloruro, doxepincloruro, doxietelina, doxietelina hidrato, doxilamina succinato, dronabinol, droperidol, drotaverina, didrogeterona, difilina, guaifenesina, enalapril maleato, analaprilato, efedrina, epinefedrina, equilina, ergocalciferol, ergoioide mesilatos, ergonovina maleato, egotamina tartrato, entritil tetranitrato, entromicina, estraciol, estriol, estrógeno, estrono, estropipato, ácido eterico, etambutol cloruro, etotoina, etinodiol diacetato, etidronato disodico, etoposide, eugenol, famotidina, fenoprofeno, hierro fumarato, hierro gluconato, hierro sulfato, flucitosina, fludrocortisona acetato, flunisolido, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluoresceína sodica, fluorometolona, fluorouracil, fluoximesterona, flufenazina, flurandrenolida, flurazepam, flurbiprofeno, ácido fólico, furazolidona, flunitrazepam, furosemida, gemfibrosilo, gentamicina, violeta genciana, gluratato, glutetimida, glicopirrolato, gonadotropina corionica, gramicidina, griseo fulvina, guifenesina, guanabenz, guanadrel sulfato, halazona, haloperidol, haloprogina, halotano, heparina de calcio, vacuna del virus de la hepatitis, hetacilina potasio, hexilresorcinol, histamina fosfato, histidina, homotropina, histoplasmina, hidralacina cloruro, hidroc lorotiazida, hidrocodona, bitartrato, hidrocortisona, hexobarbital, hidroflumetiazida, hidromorfona cloruro, hidroquinona, hidroxocobalamina, hidroxiamfetamina, hidroxicloroquina sulfato, hidroxiprogesterona caproato, hidroxiaurea, hidroxinacloruro, hidroxina pamoato, hidroxiemina, hidroxiemina sulfato, ibuprofeno, ifosfamida, imipramida, imipramida cloruro, indapamida, indometacina, indulina, inulina, iocetamida, iodoquinol, iohexol, iopamidol, ipecac, ipodato de calcio, ipodato de sodio, isocarboxáida, isotearina cloruro, isoflurano, isoniácida, isopropamida yoduro, isoproterenol cloruro, isosorobido dinitrato, iotretomina, isoxsuprina cloruro,

kanamicina sulfato, cetoprofeno, cetoconazola, labetalol cloruro, lanolina, leucina, leucovorina calcio, levamisol cloruro, levocarnitina, levodopa, levonorgestrel, levorfanol tartrato, levotiroxina sodio, lidocaina, lincomicina cloruro, lindano, liotironina sodio, liotrix, lisinopril, litio carbonato, loperamida cloruro, loracarbef, lonetillorazepamol, lovastatina, loxapina, lisina, mafenida acetato, magaldito, magnesio carbonato, magnesio cloruro, magnesio gluconato, magnesio oxido, otras sales magnesio, malatinona, sales manganoso, manganoso, maprotilina cloruro, mazindol, vacuna del virus paperas, mebendazola, mebromfenina, mecamilamina clorhidrato, meclizinaclorhidrato, meclociclina, meclofenamato sodio, medroxiprogesterona acetato, acido mefenamico, megestrol acetato, meglumina, melfalano, menadiol sodio difosfato, menadiona, menotropina, meperidina, mefenitoina, mefobarbital, meprednisona, meprobamato, mercaptopurina, mesordacina beclato, mestranol, metaproterenol sulfato, metaraminol bitartrato, metaciclina clorhidrato, metadona clorhidrato, metamfetamina clorhidrato, metazolamida, metdilazina, metenamina, meticilina sodio, metimazola, metionina, metocarbamol, metotrexato, metoxsalen, metoxiflurano, metsuximida, meticlotiazida, metilbenzetonio cloruro, metildopa, metilergonovina maleato, metilfenidato clorhidrato, metilprednisolona, metiltestosterona, metisergida maleato, metoclopramida, metolazona, meoprolol tartrato, metronidazola, metirapona, metirosina, mexiletina hidrocorica, mexiletina clorhidrato, micronazola, minociclina clorhidrato, minoxidila, mitomicina, mitotano, molindoma clorhidrato, monobenzona, morfina sulfato, mupirocina, medazaepamo, mefrusida, metandrostenolona, metilsulfodiazina, nadolol, nafcilina, nafcilina sodio, acido nalidixico, nalorfina, naloxona, nandrolona

172 + 176

decanoato, nandrolona fenpropionato, naproxeno, natamicina, neomicina, neomicina sulfato, neostimina bromido, niacina, nitrofurantoina, acido nalidixico, nifedipina, nitrazepam, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitromersona, nizatidina, nonoxinol 9, noretindrona, noretindrona acetato, norfloxacin, norgestrel, nortiptilina clorhidrato, noscapina, novobiocina sodio, nistatina, opio, oxacilina sodio, oxamniquina, oxandolona, oxazepam, oxprenolol clorhidrato, oxtrifilina, oxibenzona, oxibutinin cloruro, oxicodona clorhidrato, oxicodona, oximetazolina clorhidrato, oximetolona, oximorfona clorhidrato, oxifenbutazona, oxitetraciclina, padimato, pancreatina, pancrelipasa, papaina, pantenol, papaverina clorhidrato, paraclorofenol, parametasona acetato, paregorico, paromomicina sulfato, penicilamina, penicilina, derivados de la penicilina, pentaentritol tetranitrato, pentazocina, pentazocina clorhidrato, sales de pentazocina, pentobarbital sodio, perfenazina, pertusis, fenacetida, fenazopiridina clorhidrato, fendimetrazina tartrato, fenelzina sulfato, fenmetrazina clorhidrato, fenobarbital, fenofaleina, fenoxibenzamina clorhidrato, fenetermina clorhidrato, fenilalanina, fenilbutazona, fenilefrina clorhidrato, fenilpropanolamina clorhidrato, fisostigmina, fitonadiona, piocarpina, pimocida, pindolol, piperacina, piroxicam plicamicina, vacuna de virus de polio inactivado, policarbofilo, plimicina b sulfato, politiacida, potasio cloruro, potasio citrato, potasio gluconato, potasio ioduro, potasio sodio tartrato, povidone ioduro, pralidoxima cloruro, pramoxina clorhidrato, pramezam, pracepam, pracicuantel, prasosin clorhidrato, prasosin cloruro, prednisolona, prilocaina, primaquina, primidona, probenecida, probucol, procainamida clorhidrato, procaina clorhidrato, procarbacin clorhidrato, proclorperazina, proclorperazina maleato, prociclidina clorhidrato, progesterona, prolina, promazina, promazina

~~88~~
~~177~~
 173

clorhidrato, promacina, prometacina, prometacna clorhidrato, propafenona
 clorhidrato, propantelina, proparacaina clorhidrato, propoxicaína clorhidrato,
 propoxifeno clorhidrato, propoxifeno napsilato, propanolol clorhidrato,
 propiliodona, propiltiouracil, propiltiouracil, protriptilina clorhidrato,
 pseudoefedrina clorhidrato, piedra pomez, pirantel pamoato, piracinamida,
 piretro extracto, piridostigmina bromuro, pirodoxina clorhidrato, pirilamina
 maleato, pirimetamina, piroxilina, pivinio pamoato, fenacetina, fenitoína,
 prednisona, uinidina gluconato, quinidina sulfato, vacuna de la rabia,
 racepiniefrina ranitidina, rauwolfia serpentina, resorcinol, ribavirina, riboflavina,
 rifampina, ritodrina, vacuna del virus de la rubeola, sacarina, sacarinas sodicas,
 salicilamida, acido salicilico, salsalata, scopolamina, secobarbital sodio, ácido
 selenio, selenio sulfato, senaserina, simeticona, sodio ascorbato, sodio
 bicarbonato, sodio fluouro, sodio gluconato, sodio ioduro, sodio lactato, sodio
 nitrato, sodio ditroprusilo, sodio salicilato, spironolactona, stanozolol,
 streptomina, sucralfato, sulfocetamida, sulfodiacina, reserpina, sulfodioxina,
 sulfomeracina, sulfometacina, sulfometizol, sulfometoxazol, sulfometoxidiacina,
 sulfopiridina, sulfosalacina, sulfoperina, sulfotiazola, sulfisoxazol, sulfpirazona,
 sulindac, suprofen, stilanins, tamoxifeno citrato, temacepam, terbutalina sulfato,
 terfenadina, terpina, testolactona, testosterona, tolazamida, tolbutamida,
 tetracaina, tetraciclina, tetraidrociclina, teofilina, tiabendazola, tiamina
 clorhidrato, tiamina, tiamilal, tielpercina timerosal, tiogunina, tioridacina
 clorhidrato, tistreptona, tiotepa, tiotixeno, trionina, tiroide, ticarcilina, timolol,
 tioconasola, titaniodioxido, tolasamida, tolbutamida, tolmetina, tolnaftato,
 trasodona clorhidrato, tretinoina, triacetina, triamcinolona, triamtireno, triazolam,
 tricolorfon, triclormetiacida, trientina clorhidrato, trifluoperacina clorhidrato,

triflupromazina, trihexifenidil clorhidrato, trimeprazina tartrato, trimetadiona, trimetobenzamida clorhidrato, trimetoprim, trioxsaleno, tripelenamina, triprolidina, trisulfopirimidina, tropicamida, tripsina, triptoano, tubercoulina, tiloxapol, tiropanoato sodio, tirosina, tirotricina, tirotricina betametasona, ácido tiotico, sotalol, salbutamol, norfenefrina, silimarina, dihidroergotamina, buflomedil, etofibrato, indometasina, urea, valina, ácido valproico, vancomicina clorhidrato, vasopresina, verapamil, vidarabina, vinblastina, vincristina, vitaminas, warfarina, vacuna de la fiebre amarilla, zinc acetato, zinc carbonato, zinc cloruro, zinc gluconato, beta acetil digoxina, piroxicam, haloperidol, ISMN, amitriptilina, diclofenac, nifedipina, verapamil, pinitinol, nitrendipina, doxiciclina, bromhexina, metilprednisolona, clonidina, fenofibrato, alopurinol, pirenepina, levotiroxina, tamoxifeno, metildigoxina, o-(beta-hidroxietil)-rutosida, propielina, aciclovir mononitrato, paracetamol, naftidrofurilo, pentoxifilina, propafenona, acebutolol, L-tiroxina, tramadol, bromocriptina, loperamida, cetotifen, fenoterol, cadobelisato, propanolol, enalapril hidrogen maleato, bezafebrato, ISDN, galopamil, xantanol nicotinato, digitoxina, flunitrazepam, benciclano, dexapantenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam, fenoximetilpenicilina, furosemida, bromazepam, flurancina, eritromicina, metoclopramida, acometacina, ranitidina, biperideno, metamizola, doxepin, dipotasio cloroazepato, tetracepam, estramustina fosfato, terbutalina, captopril, maprotilin, prasosin, atenolol, glibenclamida, cefaclor, etilfrina, cimetidina, teofilina, hidromorfona, ibuprofen, primidona, clobazam, oxaceprol, medroxiprogesterona, flecainid, pyridoxal 5 fosfato glutaminato, himecromona, etofilina clofibrato, vincamina, cinarizina, diazepam, cetoprofen, flupentixol, molsimina, glibornurida, dimetinden, melperona, soquinolol, dihidrocodeina,

175-179

clonietiazol, clemastina, glisoxepida, calidinogenasa, oxifedrina, baclofen, carboximetilcisteina, tioridazina, betaistidina, L-triptofano, murtol, bromelaina, prenilamina, salazosulfopiridina, astemizol, sulpirida, benzeracida, dibenzapina, acido acetilsalicilico, miconazol, nistatina, cetoconazola, picosulfato de sodio, coltiramida, gemfibrocil, rifampicina, fluocortolona, mexiletina, amoxicilina, terfenadrina, mucopolisacarido polisulfato, triazolam, mianserina, acido tiaprofenico, amexinium metilsifato, mefloquina, probucol, quinidina, carbamazepina, L - aspartato, penbutolol, piretanida, aeseina amitriptilina, ciproterona, sodio valproinato, mebeverina, bisacodil, acido 5 - aminosalicilico, dihidralicina, magaldrato, fenoprocoumonio, amantadina, naproxeno, carteolol, famotidina, metildopa, auranofina, estriol, nadolol, levomepromazina, doxorubicina, medofenoxato, azatioprina, flutamida, norfloxacin, fendilina, prajmalium bitartrato, derivados grasos de fosfonatidas, polimeros amfilicos, derivados de adenosina, taninos sulfatados, anticuerpos monoclonales, y complejos metálicos de texatirino solubles en agua

La cantidad de componente activo o encapsulante, que se incorpora en los productos de la presente invencion, puede ser tal que aporte o suministre en lugar deseado (como ser, intestino delgado), una cantidad efectiva, como por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente efectiva o una cantidad nutraceuticamente efectiva del componente activo. Ejemplos de cantidades del componente activo o encapsulante, que se pueden encapsular o incluir en la matriz, pueden estar comprendidas entre aproximadamente 1 % en peso, y aproximadamente 85 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 3 % en peso y aproximadamente 50 % en peso, mas preferentemente entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 30 % en peso, basandose

en el peso total del ingrediente plastificable de la matriz, como por ejemplo semolina, y el componente de la matriz que es sustancialmente no plastificable, como por ejemplo almidón no gelatinizado

En realizaciones de la invención, los encapsulantes y / o la composición de la matriz pueden estar recubiertos para otorgar protección adicional contra el oxígeno, para proveer estabilidad mecánica contra la abrasión, o para controlar la liberación del encapsulante. Las sustancias que fabrican películas o sustancias que forman películas que se pueden usar para recubrimiento de los encapsulantes antes de mezclar con el material plastificable de la matriz y antes de incorporar en la matriz, comprenden materiales de recubrimiento usados habitualmente. Ejemplos de materiales de recubrimiento que se pueden usar son caseína, pectina, goma laca, gelatina, gluten, grasas, aceites, ceras, emulsificantes, almidones naturales o modificados, quitosano, quitina y mezclas de los mismos. Estas sustancias que fabrican películas o sustancias que forman películas, también se pueden usar para recubrir el producto particulado extruido. Los pre-tratamientos del encapsulante mediante recubrimiento con una sustancia formadora de película, como por ejemplo, grasa o cera altamente fundible, o con un emulsificador como por ejemplo monoestearato de glicerina o similares, tienden a prevenir una interacción no deseada entre el encapsulante y la matriz. Los encapsulantes y las partículas extruidas se pueden recubrir con cantidades formadoras de película de sustancias en soluciones acuosas o alcohólicas, o de composiciones oleaginosas. Los encapsulantes se pueden pre-encapsular o pre-recubrir usando cualquier método convencional de encapsulado o recubrimiento que no destruya térmicamente el encapsulante.

177 181 100

En realizaciones de la invencion los pellets, se pueden recubrir mediante un proceso de recubrimiento de dos pasos. Después de que las partículas discretas se cortan en la boquilla de extrusión, los pellets sustancialmente húmedos se pueden recubrir con un primer componente de un compuesto de recubrimiento, como por ejemplo, una solución ácido acético - quitosán. Después de este paso, se puede aplicar una segunda capa usando un contraion gelificante, como por ejemplo una solución de polifosfato que hace que el quitosán gelifique y forme una capa de quitina. El segundo ión también puede ser suministrado por una pectina, y el compuesto de recubrimiento resultante puede ser un coacervado quitina - pectina.

Las sustancias que forman películas o recubrimientos también pueden contener componentes adicionales que protegen a los particulados o pellets, o a los encapsulantes, de la influencia de la luz, como por ejemplo, dióxido de titanio, o productos basados en cacao. Los recubrimientos también pueden contener antioxidantes para proteger los pellets o encapsulantes de la influencia del aire u oxígeno.

De acuerdo con realizaciones de la presente invencion, el espesor del recubrimiento sobre el encapsulante, puede usarse para controlar la velocidad de liberación del encapsulante una vez que el medio disolvente, como por ejemplo agua, llega al encapsulante.

Por ejemplo, aumentar el espesor del recubrimiento sobre el encapsulante retarda su velocidad de liberación hacia el entorno. También, aumentar el espesor del recubrimiento en el extruido, o en los pellets retarda la liberación del encapsulante del material matriz. En realizaciones de la invencion, la cantidad de recubrimiento puede estar en el rango comprendido

178 182 105

entre aproximadamente 0, 5 % y aproximadamente 50 % en peso, basándose en el peso del producto total, dependiendo de la liberación deseada del encapsulante

De acuerdo con el metodo de la presente invención, todos los ingredientes se pueden mezclar juntos a una temperatura que sustancialmente no destruya el encapsulante o el almidón gelatinizado, como por ejemplo temperaturas menores de aproximadamente 55 °C, preferentemente menores de 40 °C, mas preferentemente menores de aproximadamente 35 °C Ejemplos de temperatura que se pueden usar para obtener una mezcla o pasta moldeable pueden estar comprendidas entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 30 °C Son indeseables temperaturas de mezcla o de pasta sustancialmente mayores de 50 °C, porque cualquier grasa o aceite de la formula tiende a separarse, o porque se pueden destruir las sustancias termosensibles a ser encapsuladas o incluidas Temperaturas mucho menores que la temperatura ambiente, como por ejemplo 0 °C no son practicas para la mayor parte de los propósitos, pero se pueden usar en aplicaciones especiales En realizaciones de la invención, la temperatura se puede ajustar mediante calentamiento externo, por debajo de 50 °C, preferentemente por debajo de 40 °C de manera tal que se facilite el moldeado y que se posibilite el cortado sin que el material se pegue en el cortador

En realizaciones de la presente invención no se requiere calentamiento externo de los ingredientes durante su mezcla La mezcla del material plastificable de la matriz, como por ejemplo, trigo duro, con el plastificante, como por ejemplo agua, un encapsulante solido y / o liquido, y un componente

179 185

de la matriz sustancialmente no plastificable, como por ejemplo un almidón sustancialmente no gelatinizado, se puede realizar, por ejemplo, a temperatura ambiente. La mezcla plastifica el componente plastificable de la matriz, sin plastificar sustancialmente el componente no plastificable de la matriz. Tampoco ocurre gelatinización sustancial del material plastificable de la matriz y del componente sustancialmente no plastificable de la matriz. Por ejemplo, en realizaciones de la invención, el aumento del grado de gelatinización puede ser esencialmente 0 o por encima de 0 hasta aproximadamente 10 % según medición por calorimetría por escaneo diferencial (DSC).

La mezcla resultante se puede comprimir mediante extrusión a través de una boquilla dando una pasta coherente, capaz de cortarse en pellets o piezas. El secado de la mezcla o pasta comprimida, para una liberación más rápida, produce una matriz vídiosa debilitada discontinua o porosa. Sin embargo, el producto posee una sustancial fuerza y coherencia de partícula. Por ejemplo, cuando se usa trigo duro como material plastificable de la matriz, no es necesario el calentamiento del trigo duro y agua para cocinar o gelatinizar el trigo duro para obtener una mezcla moldeable extruible que se puede comprimir en una pasta y secar dando una matriz vídiosa coherente cohesiva pero sustancialmente no vídiosa o parcialmente vídiosa, estable en estantería, que es más penetrable y más desmenuzable que la pasta sin cocinar. Los productos parcialmente vídriosos no son generalmente masticables, pero se los percibe como vídriosos y se pueden transportar neumáticamente, sin una producción sustancial de polvo o desintegración.

La mezcla de los ingredientes se lleva a cabo bajo condiciones de baja velocidad de cizalla, sin descomponer o destruir sustancialmente el material

matriz o el encapsulante. Una medida cuantitativa total de cizalla usada dentro de un extrusor, por ejemplo, es la alimentación específica de energía mecánica. En realizaciones de la presente invención, la alimentación mecánica específica durante la mezcla de los ingredientes para obtener una mezcla o pasta moldeable puede ser menor de aproximadamente 150 Wh / kg, preferentemente menores de aproximadamente 100 Wh / kg, más preferentemente menores de aproximadamente 50 Wh / kg.

En realizaciones de la invención, la presión bajo la cual se puede formar la mezcla o pasta moldeable está comprendida en el rango entre aproximadamente 1 bar y aproximadamente 150 bars, preferentemente entre aproximadamente 2 bars y aproximadamente 100 bars. En realizaciones de la invención, la mezcla se puede formar de acuerdo a formas individuales a presiones comprendidas entre aproximadamente 5 bars y aproximadamente 50 bars.

En realizaciones de la invención, alguno o todos los ingredientes secos se pueden premezclar o mezclar en seco y luego agregar con cualquier componente líquido, como por ejemplo, el plastificante o el componente encapsulante líquido. Por ejemplo, un encapsulante sólido, preferentemente un polvo, el componente de la matriz sustancialmente no plastificable, y al menos un ingrediente o componente adicional, como por ejemplo un componente hidrofóbico, o un componente con alta capacidad para fijar agua, para controlar las propiedades de liberación del producto final, se puede mezclar o premezclar con el material plastificable de la matriz como por ejemplo semolina. En otras realizaciones de la invención, cualquiera de los ingredientes secos, como por ejemplo un encapsulante sólido o un componente sólido para controlar las

propiedades de liberación, se puede agregar separadamente a una mezcla de los ingredientes secos remanentes y del líquido plastificante

El encapsulante sólido y / o el componente encapsulante líquido se pueden mezclar con el material plastificable de la matriz, ya sea antes o después de su plastificación. En realizaciones preferidas, un encapsulante sólido, preferentemente un polvo, se mezcla en seco con el componente plastificable de la matriz, el componente sustancialmente no plastificante de la matriz y cualquier otro ingrediente seco, antes de mezclar con un plastificante para dispersar homogéneamente más fácilmente el encapsulante a través de todo el componente de la matriz y a través de la matriz

En realizaciones de la invención, se puede hacer una pasta que comprenda todos los ingredientes, usando un lote convencional de mezcladores continuos. A continuación, la pasta, que puede ser una pasta desmenuzable, se puede alimentar en un extrusor de helicoide único. El extrusor de helicoide único empuja la pasta contra un plato de boquillas y plastifica los grumos para dar una pasta de fase continua que a continuación se puede presionar contra una boquilla de extrusión y posteriormente cortar en partículas individuales. En otras realizaciones de la invención, la pasta se puede hacer continuamente usando un mezclador continuo o un extrusor solo. Se pueden usar ventajosamente extrusores de doble helicoide o mezcladores de dos hélices que rotan al mismo tiempo, lo que da lugar a los pasos del mezclado continuo de la pasta y de la posterior extrusión de la pasta a través de un plato con boquillas de extrusión. Por ejemplo, se pueden usar extrusores de doble helicoide de toma constante que rotan simultáneamente, como los que se pueden obtener de Buhler, Switzerland, Clextral France, Werner and Pfleiderer

Germany, APV England or Wenger USA, o un Co – Kneader, obtenible de Buss, Switzerland

Para alimentar el extrusor con componentes sólidos se pueden usar dispositivos convencionales de alimentación de sólidos, como por ejemplo un alimentador volumétrico o gravimétrico. Para inyectar componentes activos líquidos o soluciones, dispersiones, emulsiones o suspensiones se pueden usar toberas de inyección líquida. En realizaciones de la invención se puede usar un alimentador lateral y toberas de inyección de líquidos. Si se usa una tobera de inyección, la presión para inyectar el líquido encapsulante debe ser lo suficientemente alta, de modo que la presión en el extrusor sea tal que el encapsulante pueda ser inyectado en el barril extrusor. Por ejemplo, si la presión de la masa plastificada dentro del extrusor es de 10 bars, la presión de inyección puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 bars mayor, por ejemplo, de 12 a 15 bars.

En realizaciones donde un encapsulante se recubre previamente con un material constructor de película, o con un material de recubrimiento, este se puede aplicar de manera convencional, como por ejemplo por rociado o envoltura usando equipos de recubrimiento convencionales. En el comercio, están disponibles ingredientes activos recubiertos previamente, como por ejemplo minerales o vitaminas prereducidos.

La mezcla de los ingredientes activos o encapsulantes agregados en el extrusor se puede llevar a cabo usando una configuración apropiada de helicoides extrusora para alcanzar el mezclado de baja velocidad de cizalla. Por ejemplo se puede usar una combinación de elementos de transporte de pendiente leve alternados con elementos de distribución de la mezcla.

108
183 187

dispuestos en zigzag en ángulo uno respecto del otro, para proporcionar un flujo de fuga dentro del tonel extrusor. La combinación de los elementos de transporte alternados con elementos que distribuyen la mezcla, hace que el material que fluye se interrumpa constantemente sin que la masa se corte, lo que da como resultado la mezcla del material con una baja energía de alimentación mecánica.

En otras realizaciones de la invención, se pueden usar otras configuraciones de helicoides extrusores que facilitan la mezcla distributiva a baja velocidad de cizalla, como por ejemplo los elementos helicoidales de tipo ZME, TME, SME, y los así llamados elementos IGEL que se obtienen en el comercio de Werner y Pfleiderer.

El largo total de la sección de mezclado distributivo, puede ser de aproximadamente 3 a 12 l / d preferentemente aproximadamente 4 a 12 l / d para mezclar, distribuir, incluir o encapsular suficientemente los componentes activos agregados a la matriz.

A continuación, la mezcla al menos sustancialmente homogénea de material plastificado de la matriz, el componente de la matriz sustancialmente no plastificable, y el ingrediente o encapsulante activo agregado, pueden ser transportados hacia un plato de extrusión con boquillas. El transporte, se puede hacer mediante elementos de transporte de baja pendiente de un helicoide extrusor, que tiene la suficiente presión antes de la extrusión de la mezcla, de manera tal que la misma se puede forzar a través de las aberturas del plato con boquillas. Otra función de los elementos de baja pendiente, es que aumentan el grado de llenado dentro de la última sección del barril de extrusión. El aumento en el grado de llenado posibilita el control del perfil de temperatura de la mezcla.

107
164/88

dentro del barril de extrusión, para alcanzar un ajuste de viscosidad y una extrusión óptimas a través de las siguientes aberturas de las boquillas

La pasta o la masa o mezcla desmenuzable se puede extruír, presionar o comprimir a través de las boquillas de extrusión que tienen diámetros de abertura comprendidos entre aproximadamente 0, 10 mm y aproximadamente 4 mm, generalmente menos de aproximadamente 1 mm, preferentemente entre aproximadamente 0, 25 mm y aproximadamente 1, 0 mm. El diámetro del filamento extruído y del producto puede ser mayor que el diámetro de las aberturas de las boquillas debido a deformación o hinchazón a medida que la composición sale a través de las boquillas. El aumento del diámetro durante la salida a través de las boquillas puede ocurrir sin un desarrollo sustancial de una estructura expandida, inflada, espumosa, o celular. La fibra extruída, puede tener un diámetro de sección transversal comprendido entre aproximadamente 0, 15 mm y aproximadamente 5 mm, preferentemente entre aproximadamente 0, 15 mm y aproximadamente 4 mm, mas preferentemente entre aproximadamente 0, 25 mm y aproximadamente 1, 0 mm.

La fibra extruída se puede cortar en el frente de la boquilla mediante un cortador giratorio, un pelletizador, o cuchillos giratorios. En otras realizaciones la fibra extruída se puede cortar de la boquilla usando métodos convencionales de corte o moldeado, para producir pellets o tabletas. Las piezas cortadas, pellets, o tabletas pueden tener una relación longitud diámetro (relación l/d) comprendida entre aproximadamente 0, 5 y 10, preferentemente aproximadamente 1.

De acuerdo con el proceso de la presente invención, el tamaño de la partícula se puede modificar para controlar la relación superficie volumen de los

pellets o piezas, para de esta manera alcanzar el nivel deseado de liberación controlada del encapsulante. El tamaño de la partícula se puede modificar, por ejemplo, mediante el uso de diferentes diámetros en las boquillas de extrusión. El tamaño de las partículas también se puede modificar mediante el uso de un cortador de velocidad variable, ya sea en el plato de las boquillas, en la parte terminal del extrusor o fuera del extrusor después de que las fibras hayan sido transportadas a corta distancia. Variando la velocidad del cortador, el tamaño de las partículas cortadas puede variar para un determinado rendimiento del extrusor. El uso de un cortador variable que está separado a una corta distancia del plato de boquillas, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 m y aproximadamente 5 m, permite un enfriamiento adicional de la superficie, un secado adicional de la superficie y disminuye la pegajosidad para suministrar un mejor corte de las fibras en pellets.

Cuando se fabrican productos para consumo humano o animal, la modificación del tamaño de la partícula para controlar la relación superficie/volumen de los pellets, es crítica para obtener una liberación controlada del encapsulante durante el pasaje de los pellets o de las partículas a través de boca, estómago, e intestino. La variación del tamaño de la partícula también es crítica para controlar el tiempo de permanencia de los pellets en el estómago. Por ejemplo, partículas menores de 1 mm pasan a través del estómago o intestino más rápido que lo que lo harían partículas más grandes, de por ejemplo 2,5 mm.

Después del corte, las piezas o pellets resultantes se pueden secar hasta un contenido de humedad suficientemente bajo que garantice una estabilidad de almacenamiento o vida en estantería lo suficientemente

186-190

prolongada. Por ejemplo, los pellets se pueden secar para obtener una estabilidad de almacenamiento o vida en estantería de por lo menos aproximadamente seis meses, preferentemente al menos de aproximadamente doce meses, mas preferentemente al menos de aproximadamente 36 meses. En realizaciones de la presente invención, el secado se puede realizar usando equipos de secado convencional, utilizando temperaturas de secado que no afecten adversamente la estabilidad térmica de los encapsulantes. Generalmente, las condiciones de secado son tales, que el almidón no se gelatiniza sustancialmente durante el secado, pero el secado da como resultado una matriz parcialmente vídriosa y una apariencia parcialmente vídriosa. Ejemplos de temperaturas de secado pueden estar en el rango de entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 50 °C, por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. El secado se puede realizar para obtener un contenido de humedad menor de aproximadamente 30 % en peso, preferentemente menor de entre aproximadamente 12 % en peso, mas preferentemente menor de aproximadamente 10 % en peso, por ejemplo menor de aproximadamente 8 % en peso. En realizaciones donde no se usa almidón, o donde no se usa sustancialmente almidón como material matriz, el contenido de humedad puede ser menor de aproximadamente 6 % en peso.

El producto se puede secar usando un lecho fluidizado convencional u otros métodos de secado convencionales. El producto opcionalmente se puede recubrir después del secado, usando equipamiento de recubrimientos convencionales, como por ejemplo usando sartenes de recubrimiento, tambores de recubrimiento, o dispositivos de rociado.

En realizaciones donde se aplican a las partículas o pellets sustancias

187 191

que construyen películas o recubrimientos, se pueden colocar toberas rociadoras proximas a las boquillas, y también para rociar una solución acuosa o alcohólica de las sustancias que construyen películas sobre las piezas cortadas, a medida que están caen desde la boquilla del extrusor. En otras realizaciones, las sustancias formadoras de películas se pueden aplicar después del secado de los pellets. Por ejemplo, las sustancias formadoras de películas se pueden aplicar usando toberas de rociado, aparatos de recubrimiento en medio líquido convencionalmente conocidos como lecho fluido, u otros aparatos y métodos de recubrimientos convencionales. Si la aplicación de las sustancias que forman película aumenta el contenido de humedad por encima de un nivel estable en estantería, el agua u otros medios volátiles se pueden eliminar de las superficies de las partículas mediante secado adicional.

En realizaciones de la presente invención las piezas extruidas o pellets se pueden comprimir en tabletas prensadas convencionales para obtener versiones comprimidas de los pellets extruidos.

En otras realizaciones de la presente invención, la mezcla se puede extruir o moldear en barras o en un filamento que se puede cortar del tamaño de barras de alimento. La mezcla también se puede extruir a través de una boquilla laminar para obtener una lámina. A continuación, la lámina extruida se puede cortar o moldear en piezas individuales, como por ejemplo barras, piezas tamaño bocadillo, tabletas, o discos, usando una boquilla giratoria o un cortador giratorio, o alternando el cortador con tambores contragiratorios, convencionalmente conocidos como tambores de aglomeración o tambores de formación de tabletas.

188 192

Los productos de la presente invención pueden tener una textura sustancialmente no masticable, que se percibe como siendo vidriosa o fracturable, pero que se encuentra en una estructura entre la textura masticable de streusel, o píldoras masticables de vitaminas, y la textura densa dura vidriosa de pasta no cocinada. Los productos pueden comprender barras de alimento o piezas de tamaño bocadillo, o pueden comprender partículas discretas que pueden ser esféricas, de forma lenticular o de discos chatos, que tienen diámetros comprendidos entre aproximadamente 0,15 mm y aproximadamente 5 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,15 mm y aproximadamente 4 mm, más preferentemente entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 1,0 mm, excluyendo cualquier recubrimiento o sustancia formadora de película exterior. En realizaciones de la invención, las partículas de la invención pueden tener forma de tabletas con diámetros de hasta aproximadamente 10 mm. La relación longitud - radio (l / d) puede estar comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2, preferentemente aproximadamente 1. Las partículas son generalmente de tamaño uniforme, parcialmente vidriosas y granulares para aumentar el paladeo en personas y animales, de una forma sustancialmente compacta que fácil de tragar, con o sin masticado. Los productos de la invención son no expandidos, generalmente no levados, y exhiben una estructura no inflada, sustancialmente no celular, y parcialmente vidriosa. Los componentes de almidón de las matrices pueden ser sustancialmente no gelatinizados o parcialmente gelatinizados, y sustancialmente no están desestructurados o dextrinizados. Ejemplos específicos de densidades de los productos de la presente invención se

189 193

encuentran entre aproximadamente 800 g / l y aproximadamente 1 500 g / l (entre aproximadamente 0, 8 y aproximadamente 1, 5 g / cm³)

Los productos encapsulados de la presente invencion, se pueden incorporar con o sin trituración a los alimentos dirigidos al consumo humano o animal, como por ejemplo productos horneados, por ejemplo pan, obleas, galletitas, galletitas de agua, pretzels, pizzas y rollos, cereales de desayuno listos para consumir, cereales calientes, productos de pasta, bocadillos como por ejemplo bocadillos de frutas, bocadillos salados, bocadillos basados en granos, y pochoclo para microondas, productos lácteos como por ejemplo yogurt, queso y helados, golosinas como por ejemplo caramelos duros, caramelos blandos y chocolate, bebidas, comida para animales, comida para mascotas, como por ejemplo comida para perros y comida para gatos, alimentos usados en piscicultura, como por ejemplo alimento para peces y alimento para camarones, y alimentos con fines especiales como por ejemplo alimentos para bebés, fórmulas para niños, alimentos de hospital, alimentos medicos, alimentos para deportes, alimentosa de rendimiento o barras nutritivas, alimentos fortificados, alimentos premezclados, o alimentos de uso doméstico o alimentos para servicios gastronomicos, como por ejemplo premezclas para sopas o salsas, mezclas para postres, mezclas para cena, mezclas para horneado, como por ejemplo mezclas para pan, y mezclas para tortas, y harina para hornear

En realizaciones preferidas, el encapsulante activo es tanto un microorganismo vivo, enzima, micronutriente, elementos en trazas, componentes nutraceuticos, materiales activos biología o farmacéuticamente, o una combinacion de los mismos El producto encapsulado se puede

190 194 ~~113~~

redispersar como un líquido o como un sólido, para alimento humano, comida para animales, o con fines farmacéuticos. Los productos de la presente invención se pueden usar como, o incorporados en alimentos con fines específicos, como por ejemplo alimentos de rendimiento, alimentos energizantes, alimentos médicos, bocadillos nutritivos o suplementos, alimentos para deportes, como por ejemplo barras energéticas, alimento para bebés, alimentos para lactantes, alimentos para niños, alimentos con fines farmacéuticos u otros fines dietéticos. Las partículas discretas o gránulos de la presente invención se pueden usar como coberturas para cereales para desayuno, bocadillos, sopas, ensaladas, tortas, galletitas, galletitas de agua, budines, postres, o helados. También se pueden usar como ingredientes granulares para yogurt, postres, budines, flanes, helados, u otros alimentos pastosos o cremosos. Las piezas de tamaño homogéneo se pueden envasar individualmente o se pueden usar como bocadillos nutritivos, o se pueden incluir en un alimento nutritivo en forma de barra.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos no limitantes, donde todas las partes, porcentajes, proporciones y relaciones están en peso, y todas las temperaturas están en °C, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1:

Lactobacillus en polvo encapsulados y protegidos, proceso continuo.

Los ingredientes y las cantidades relativas que se pueden usar para producir un producto encapsulado de acuerdo con la presente invención son

INGREDIENTES	PARTES	EN	% EN PESO
	PESO		

191 ~~195~~ ~~114~~

Semolina	200	25, 5
Grasa	35	4, 5
Almidón de trigo (comercial, no gelatinizado)	300	38, 2
Lactobacillus acidophilus (polvo)	100	12, 7
Agua	150	19, 1
TOTAL	785	100, 0

Se puede mezclar la semolina, grasa, almidon de trigo no gelatinizado que se puede obtener en el comercio y el lactobacillus acidophilus, para obtener una mezcla seca sustancialmente homogenea La mezcla seca y el agua se pueden colocar separadamente en una boca de alimentación de un extrusor doble helicoide Werner & Pfleiderer, a una velocidad total de aproximadamente 2, 5 kg / h La presión de entrada al extrusor puede ser la atmosferica Todos los barriles del extrusor se pueden mantener a una temperatura de barril de aproximadamente 21 °C La boquilla del extrusor puede tener 40 aberturas circulares, cada una de 0, 5 mm de diámetro Los ingredientes anteriormente mencionados se pueden mezclar, transportar y moldear en una pasta a una velocidad helicoidal de aproximadamente 67 rpm La pasta se puede extruír a través de las aberturas de las boquillas a una presion de aproximadamente 92 bar y a una temperatura de producto en la boquilla de aproximadamente 39 °C A medida que salen por la boquilla, los filamentos que emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en particulas discretas de 0, 5 – 1, 5 mm de longitud y secar al aire durante aproximadamente 30 minutos para obtener pellets estables durante el almacenamiento que contienen lactobacillus acidophilus activos encapsulados y protegidos

192 + 15
196.

Ejemplo 2

Enzima encapsulada y protegida, proceso continuo

Los ingredientes y las cantidades relativas que se pueden usar para producir un producto encapsulado de acuerdo con la presente invención son

INGREDIENTES	PARTES EN PESO	% EN PESO
Semolina	200	26, 7
Grasa	30	4, 0
Almidón de trigo (comercial, no gelatinizado)	300	40, 0
Componente Líquido de Enzima (80 % en peso agua y 20 % en peso de fitasa)	220	29, 3
TOTAL	750	100, 0

Se puede mezclar la semolina, grasa, almidón de trigo no gelatinizado que se puede obtener en el comercio, para obtener una mezcla seca sustancialmente homogénea. La mezcla seca y el componente encapsulante líquido se pueden colocar separadamente en una boca de alimentación de un extrusor doble helicoidal Werner & Pfleiderer, a una velocidad total de aproximadamente 2, 5 kg / h. La presión de entrada al extrusor puede ser la atmosférica. Todos los barriles del extrusor se pueden mantener a una temperatura de barril de aproximadamente 21 °C. La boquilla del extrusor puede tener 40 aberturas circulares, cada una de 0, 5 mm de diámetro. Los ingredientes anteriormente mencionados se pueden mezclar, transportar y moldear en una pasta a una velocidad helicoidal de aproximadamente 67 rpm. La pasta se puede extruir a través de las aberturas de las boquillas a una presión comprendida entre aproximadamente 95 bar y aproximadamente 98

bar, a una temperatura de producto en la boquilla comprendida entre aproximadamente 36 °C y aproximadamente 38 °C. A medida que salen por la boquilla, los filamentos que emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en partículas discretas de 0,5 – 1,5 mm de longitud y secar al aire durante aproximadamente 30 minutos para obtener pellets estables durante el almacenamiento que contienen la fitaza activa encapsulada y protegida.

Ejemplo 3.

Enzima encapsulada y protegida, proceso continuo.

Una mezcla matriz seca que consiste en 35 partes de semolina, 25 partes de gluten de trigo, y 35 partes de almidón de trigo no gelatinizado comercial, se coloca separadamente en la boca de un extrusor doble helicoide Werner & Pfleiderer en una velocidad total de aproximadamente 2,5 kg / h. En el mismo barril del extrusor doble helicoide se coloca aceite vegetal a una velocidad de aproximadamente 0,29 kg / h y agua a una velocidad de aproximadamente 0,06 kg / h. Se coloca el líquido encapsulante (aproximadamente 70 % en peso de agua), que comprende la enzima fitaza y agua, a una velocidad de aproximadamente 0,82 kg / h en la misma la boca del extrusor doble helicoide. Todos los barriles del extrusor se pueden mantener a una temperatura de barril de aproximadamente 21 °C. La boquilla del extrusor tiene 40 aberturas circulares, cada una de 0,5 mm de diámetro. Los ingredientes anteriormente mencionados se pueden mezclar, transportar y moldear en una pasta a una velocidad helicoidal de aproximadamente 67 rpm. La pasta se puede extruir a través de las aberturas de las boquillas a una presión de aproximadamente 92 bar, y a una temperatura de producto de aproximadamente 39 °C. Mientras salen por la boquilla, los filamentos que

194198

emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en partículas discretas de 0,5 – 1,5 mm de longitud y secar al aire durante aproximadamente 30 minutos para obtener pellets estables durante el almacenamiento que contienen enzima activa encapsulada y protegida

Ejemplo 4.

Ejemplo de una enzima encapsulada y protegida, proceso en lote:

Una mezcla matriz seca que consiste en 29 partes de semolina, 6 partes de gluten de trigo y 29 partes de almidón de trigo no gelatinizado comercial se puede pre – mezclar y mezclar con 11 partes de aceite vegetal en un mezclador durante 3 min. A continuación, se pueden agregar 22 partes de líquido encapsulante (aproximadamente 70 % en peso de agua), que comprende la enzima fitasa, y posteriormente 3 partes de agua, y mezclar durante 12 minutos para obtener una mezcla. A continuación, la mezcla se puede extruir a través de las boquillas de extrusión que tienen un diámetro de aproximadamente 0,65 mm, usando un extrusor de helicoide único. La mezcla se puede moldear en una pasta que se puede extruir a aproximadamente 90 bar, y a una temperatura de aproximadamente 37 °C. Mientras salen por la boquilla, los filamentos que emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en partículas discretas de 0,5 – 1 mm de longitud y secar al aire durante aproximadamente 30 minutos, para obtener pellets estables durante el almacenamiento que contienen enzima encapsulada.

Ejemplo 5

Lactobacillus protegido y encapsulado

Una mezcla matriz seca que consiste en 35 partes de semolina, 25 partes de gluten de trigo y 35 partes de almidón de trigo no gelatinizado

195 ~~199~~ ~~118~~

comercial se colocan en la boca de un extrusor doble helicoide Werner & Pfleiderer en una velocidad de 2, 5 kg / h En el mismo barril del extrusor doble helicoide, se agrega aceite vegetal a una velocidad de aproximadamente 0, 29 kg / h y agua a una velocidad de aproximadamente 0, 06 kg / h Se puede agregar el liquido encapsulante (aproximadamente 80 % en peso de agua), que comprende el microorganismo lactobacillus acidophilus y agua, a una velocidad de aproximadamente 0, 82 kg / h en la misma boca del extrusor doble helicoide Todos los barriles del extrusor se pueden mantener a una temperatura de barril de aproximadamente 21 °C La boquilla del extrusor tiene 40 aberturas circulares, cada una de 0, 5 mm de diametro Los ingredientes anteriormente mencionados se pueden mezclar, transportar y moldear en una pasta a una velocidad helicoidal de aproximadamente 67 rpm La pasta se puede extruir a través de las aberturas de las boquillas a una temperatura de producto menor de 40 °C Mientras salen por la boquilla, los filamentos que emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en particulas discretas de 0, 5 – 1, 5 mm de longitud, y secar ya sea en un secador al vacio o bajo CO₂ u otro gas inerte para prevenir el acceso de oxigeno, obteniéndose pellets estables durante el almacenamiento que contienen microorganismos vivos activos encapsulados y protegidos

Ejemplo 6

Ejemplo de una enzima encapsulada y protegida, proceso en lote

Se puede premezclar 34 partes de semolina y 34 partes de almidón de maiz no gelatinizado que se puede obtener en el comercio, y mezclar con 11 partes de aceite vegetal en un mezclador durante 3 minutos A continuación, se pueden agregar 14 partes de liquido encapsulante que comprende

197 200 ~~1105~~

aproximadamente 20 % de enzima fitaza y 80 % de agua, y a continuación, 7 partes de agua, y mezclar durante 12 minutos, para obtener una mezcla. A continuación, la mezcla se puede extruir a 60 rpm. La temperatura de extrusión puede ser de aproximadamente 37 °C. Mientras salen por la boquilla, los filamentos que emergen se pueden cortar con cuchillos giratorios en partículas discretas y secar a 35 °C hasta una humedad de aproximadamente 6 % para obtener pellets estables durante el almacenamiento que contienen enzima encapsulada. La pérdida de actividad enzimática después de la encapsulación puede ser menor del 5 %, sobre la base de las unidades de actividad enzimática por gramo de enzima agregada.

198-201
170

sustancialmente no plastificable

- 10 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho componente matriz sustancialmente no plastificable comprende un azúcar o un hidrolizado de almidón
- 11 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho componente matriz sustancialmente no plastificable comprende al menos almidón sustancialmente no gelatinizado
- 12 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho al menos un material matriz plastificable comprende un ingrediente de trigo duro
- 13 Un método de acuerdo a la reivindicación 12, en el cual el ingrediente trigo duro comprende semolina
- 14 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual un componente encapsulante líquido que contiene un encapsulante activo, sensible, disuelto o disperso en un plastificante líquido se mezcla con dicho al menos un material matriz plastificable
- 15 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicha mezcla se lleva a cabo a una temperatura menor o igual a aproximadamente 35 °C
- 16 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho encapsulante está revestido con un material que forma una película antes de mezclarse con dicho material matriz plastificable
- 17 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho encapsulante comprende al menos un miembro elegido del grupo que comprende enzimas, vitaminas, micronutrientes, y microorganismos vivos
- 18 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual un aceite o grasa se mezcla con dicho material matriz plastificable para controlar la velocidad de

ingredientes se mezclan juntos a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 50 °C para obtener dicha mezcla moldeable

- 4 Un metodo de acuerdo a la reivindicacion 2, en el cual dicho liquido plastificante se mezcla con los ingredientes mezclados en seco, para plastificar dicho material matriz plastificable sin calentamiento externo
- 5 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho encapsulante es un sólido
- 6 Un metodo de acuerdo a la reivindicacion 1, en el cual dicho componente matriz no plastificable se elige del grupo que comprende al menos almidon sustancialmente no gelatinizado, carbohidratos que tienen un peso molecular menor que el de los almidones, fibra, celulosa, y hemi – celulosa
- 7 Un metodo de acuerdo a la reivindicacion 1, en el cual dicho componente matriz, que es sustancialmente no plastificable, es un sólido, material inerte que aumenta la velocidad de liberación del encapsulante proveniente de la matriz
- 8 Un método de acuerdo a la reivindicacion 1, en el cual la cantidad de dicho componente matriz, que es sustancialmente no plastificable, es al menos aproximadamente 10 % en peso, basado en el peso total de dicho al menos un material matriz plastificable y dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable
- 9 Un método de acuerdo a la reivindicacion 1, en el cual la cantidad de dicho componente matriz, que es sustancialmente no plastificable, es al menos aproximadamente 60 % en peso, basado en el peso total de dicho al menos un material matriz plastificable y dicho componente matriz que es

REIVINDICACIONES

- 1 Un método para encapsular o incluir un componente en una matriz, que comprende
 - a Obtener una mezcla moldeable mediante mezclado de los ingredientes que comprenden al menos un material matriz plastificable, un plastificante líquido, un encapsulante, un componente matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas menores que la temperatura de descomposición del encapsulante, y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante, donde dicho material matriz plastificable es plastificable mediante dicho plastificante líquido a una temperatura que sustancialmente no destruye dicho encapsulante, estando dicha mezcla bajo condiciones de baja velocidad de cizalla y baja temperatura para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el encapsulante y sin gelatinizar o cocinar sustancialmente el material matriz plastificable, para obtener una mezcla moldeada sustancialmente homogénea,
 - b Moldear dicha mezcla moldeable en piezas, y
 - c Secar dichas piezas
- 2 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho al menos un material matriz plastificable, dicho encapsulante, y dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable, se mezclan en seco, y dicho material matriz plastificable, es plastificable mediante dicho plastificante a una temperatura de menos de aproximadamente 35 °C
- 3 Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual todos los

201 123 204

liberación de dicho encapsulante proveniente de la matriz

- 19 Un metodo de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual dicho material matriz plastificable comprende al menos un miembro elegido del grupo que comprende harinas con alto contenido en gluten, gluten de trigo, trigo duro, semolina de trigo duro, almidón pregelatinizado, pentosanos, e hidrocoloides
- 20 Un metodo para encapsular o incluir un componente sólido en una matriz que comprende
 - a Obtener una mezcla moldeable mezclando ingredientes que comprenden al menos un material matriz plastificable, un plastificante, un encapsulante solido, y un componente adicional elegido del grupo que comprende al menos almidon sustancialmente no gelatinizado, carbohidratos que tienen un peso molecular menor que el de los almidones, fibra, celulosa, o hemi - celulosa para controlar la velocidad de liberacion del encapsulante, donde dicho material matriz plastificable es plastificable mediante dicho plastificante líquido a una temperatura que no destruye sustancialmente dicho encapsulante, estando dicha mezcla bajo condiciones de baja velocidad de cizalla y baja temperatura, para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el encapsulante para obtener una mezcla moldeable, sustancialmente homogénea,
 - b Moldear dicha mezcla moldeable en piezas, y
 - c Secar dichas piezas
- 21 Un metodo de acuerdo a la reivindicación 20, en el cual dicha mezcla se

124
202-205

lleva a cabo en un extrusor para obtener una mezcla sustancialmente homogénea que se comprime en una mezcla moldeable viscoelástica, plastificada dentro del extrusor que se extruye a través del pasaje por boquillas del extrusor, y se cortan para obtener dichas piezas

22 Un método para encapsular o incluir un componente sólido en una matriz que comprende

- a Obtener una mezcla moldeable mediante mezclado de los ingredientes que comprenden al menos un material matriz plastificable, un plastificante líquido, un encapsulante sólido, un componente matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas menores que la temperatura de descomposición del encapsulante, y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante, donde dicho material matriz plastificable es plastificable mediante dicho plastificante líquido a una temperatura que no destruye sustancialmente dicho encapsulante, estando dicha mezcla bajo condiciones de baja velocidad de cizalla y baja temperatura para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el encapsulante para obtener una mezcla moldeada sustancialmente homogénea,
- b Moldear dicha mezcla moldeable en piezas, y
- c Secar dichas piezas

23 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho al menos un material matriz plastificable, dicho encapsulante sólido y dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable, se mezclan en seco

24 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual todos los

203 ~~205~~
~~206~~

ingredientes se mezclan juntos a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 50 °C para obtener dicha mezcla moldeable

- 25 Un método de acuerdo a la reivindicación 23, en el cual dicho plastificante líquido se mezcla con los ingredientes mezclados en seco para plastificar dicho material matriz plastificable sin calentamiento externo
- 26 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual todos los ingredientes se mezclan juntos sin cocido o sin gelatinizar sustancialmente el almidón para obtener dicha mezcla moldeable
- 27 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable, aumenta la penetrabilidad o porosidad de la matriz
- 28 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable es un sólido, material inerte que aumenta la velocidad de liberación del encapsulante proveniente de la matriz
- 29 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho al menos un material matriz plastificable se plastifica mediante dicho plastificante a temperatura ambiente
- 30 Un método de acuerdo a la reivindicación 29, en el cual dicho al menos un material matriz plastificable se torna vídrioso durante el secado, y dicho componente matriz que es sustancialmente no plastificable aumenta la porosidad de la matriz
- 31 Un método de acuerdo a la reivindicación 23, en el cual dicho al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante se

mezcla con los ingredientes mezclados en seco

- 32 Un método de acuerdo a la reivindicación 23, en el cual todos los ingredientes se mezclan juntos a una temperatura menor o igual a 35 °C para obtener una mezcla moldeable
- 33 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho componente matriz sustancialmente no plastificable se elige del grupo que comprende al menos un almidón sustancialmente no gelatinizado, carbohidratos que tienen un peso molecular menor que el de los almidones, fibras, celulosa, y hemi – celulosa
- 34 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual el componente matriz sustancialmente no plastificable comprende un al menos almidón sustancialmente no gelatinizado, dicho material matriz plastificable comprende semolina, y dicho al menos un componente para controlar la velocidad de liberación del encapsulante comprende una grasa o aceite
- 35 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho componente encapsulante líquido, que contiene dicho encapsulante disperso en dicho plastificante líquido, se mezcla al menos con un material matriz plastificable
- 36 Un método de acuerdo a la reivindicación 22, en el cual dicho componente encapsulante comprende al menos un miembro elegido del grupo que comprende enzimas, vitaminas, micronutrientes, y microorganismos vivos
- 37 Un producto comestible para consumo humano o animal que comprende un producto encapsulado, obteniéndose dicho producto encapsulado mediante la mezcla de al menos un material matriz plastificable, un plastificante líquido, un encapsulante, un componente matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas menores que la temperatura de descomposición

del encapsulante, y al menos un componente para controlar la liberación del encapsulante, donde el componente matriz sustancialmente no plastificable comprende un material inerte que aumenta la porosidad de la matriz para permitir una liberación más rápida del encapsulante proveniente de la matriz, dicho material matriz plastificable, comprende al menos un miembro elegido del grupo que comprende harinas con alto contenido en gluten, gluten de trigo, trigo duro, semolina de trigo duro, almidón pregelatinizado, pentosanos e hidrocoloides, y dicho encapsulante comprende al menos un miembro elegido del grupo que comprende enzimas, vitaminas, micronutrientes, y microorganismos vivos

- 38 Un producto comestible de acuerdo a la reivindicación 37, que es una mezcla para hornear, un bocadillo basado en granos, yogurt, pochoclo, cereal, comida para mascotas, o comida para animales
- 39 Un producto agrícola o pesticida, que comprende un producto encapsulado obtenido por el método de la reivindicación 22
- 40 Una composición farmacéutica, que comprende un producto encapsulado obtenido por el método de la reivindicación 22
- 41 Un producto doméstico o de uso personal, que comprende un producto encapsulado obtenido por el método de la reivindicación 22
- 42 Un producto comestible que se obtiene por el método de la reivindicación 1
- 43 Un producto comestible que se obtiene por el método de la reivindicación 22

**ENCAPSULADO DE COMPONENTES SENSIBLES EN UNA MATRIZ
PARA OBTENER PATÍCULAS DISCRETAS ESTABLES DURANTE EL
ALMACENAMIENTO.**

Resumen:

Un encapsulante sólido, activo, sensible y /o un componente encapsulante líquido que contiene un encapsulante sensible, activo, se mezcla con al menos un material matriz plastificable, un componente matriz que es sustancialmente no plastificable a temperaturas menores que la temperatura de descomposición del encapsulante y que aumenta la velocidad de liberación del encapsulante proveniente de la matriz, y un plastificante líquido para obtener una mezcla o pasta moldeable, extruible, cortable. El material matriz es plastificado mediante el líquido plastificante y la encapsulación del encapsulante activo, como por ejemplo un microorganismo vivo o una enzima, se lleva a cabo bajo condiciones de baja temperatura y baja velocidad de cizalla. El componente activo se encapsula y / o incluye en el componente o material matriz plastificable, en un proceso continuo para producir partículas sólidas discretas. La mezcla moldeable se puede obtener sin, o sin sustancial cocido o gelatinización de los ingredientes de la matriz. Un encapsulante sólido se puede mezclar en seco con el material matriz plastificable y el material matriz sustancialmente no plastificable, seguido de la plastificación del material matriz plastificable. Cuando se usa un componente encapsulante líquido, su contenido en líquido puede proveer sustancialmente todo o completamente todo el líquido plastificante necesario para plastificar el componente de la matriz para obtener una mezcla o pasta moldeable, extruible, cortable. La eliminación del líquido del plastificante antes de la extrusión no es necesaria.

207
+207
200

para ajustar la viscosidad de la mezcla para moldear. El material matriz plastificado en la mezcla moldeada puede tornarse vidrioso durante el secado, aunque no haya sido cocido o sustancialmente gelatinizado durante la plastificación a baja temperatura para obtener una mezcla moldeable. Las partículas sólidas discretas de liberación controlada, que contienen un componente encapsulante y / o incluido, como por ejemplo un componente farmacéuticamente, biológicamente, o nutricionalmente activo, termosensible o fácilmente oxidable, se produce constantemente a través de la mezcla moldeada. La mezcla moldeable y las partículas sólidas se obtienen sin destrucción sustancial del material matriz o del encapsulante.

208
130
211

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

Declaración presentada con la presentación inicial

Expediente de abogado BVL-107

Primer Inventor van Lengerich

DECLARACIÓN

En mi carácter de inventor, declaro lo siguiente

Que mi residencia, dirección postal y nacionalidad son las que se consignan junto a mi nombre,

Que considero ser el primero y único inventor (si solo mi nombre aparece a continuación) o uno de los primeros y originales inventores conjuntos (si se mencionan varios nombres) del objeto que se reivindica en la patente titulada

**ENCAPSULADO DE COMPONENTES SENSIBLES EN UNA MATRIZ
PARA OBTENER PATÍCULAS DISCRETAS ESTABLES DURANTE EL
ALMACENAMIENTO.**

cuya memoria descriptiva se adjunta a la presente

He revisado y comprendo el contenido de la memoria descriptiva mencionada, incluyendo sus reivindicaciones, según sus enmiendas - si las hubiere - mencionadas a continuación

Reconozco mi obligación de revelar la información que a mi entender afecte la patentabilidad de la presente solicitud de acuerdo con el título 37 del código de reglamentaciones federales, art 1 56

En mi carácter de inventor, autorizo a los siguientes abogados a tramitar la presente solicitud y realizar todas las gestiones ante la Oficina de Patentes y Marcas

209 ~~101~~
~~212~~

Nombre de la firma General Mills, Inc

Nombre Registro Numero

Douglas J Taylor 32945

John A O'Toole 28336

Barry H Hollander 28566

Irina S Zemel 43402

Dirigir la correspondencia a

Nombre Douglas J Taylor

Dirección General Mills Inc

Dirección PO Box 1113, Ciudad Minneapolis, Estado MN, Código Postal 55440, País Estados Unidos, Teléfono (612) 540-4402, Fax (612) 540-2268

Nombre inicial y apellido del inventor Bernhard H van Lengerich

Firma del Primer Inventor Fecha

Residencia Plymouth Estado MN

Nacionalidad alemán

Dirección postal 18005 33rd place N, ciudad Plymouth, Estado MN, Código Postal 55447