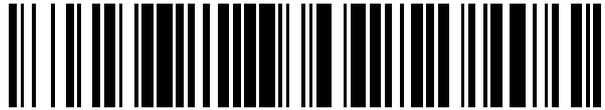


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 924**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2003 E 08102785 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1990045**

54 Título: **Cápsulas de polisacárido y métodos de preparación**

30 Prioridad:

04.04.2002 NO 20021592

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

12.03.2013

73 Titular/es:

**FMC BIOPOLYMER AS (100.0%)
Industrivein 33
1337 Sandvika , NO**

72 Inventor/es:

**ANDERSEN, PEDER OSCAR;
GASERÖD, OLAV y
LARSEN, CHRISTIAN KLEIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 924 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de polisacárido y métodos de preparación

5 La invención actual se refiere a cápsulas sin costura que contienen aceite y poseen una membrana en gel de polisacárido en su superficie externa, así como a los procesos mediante los cuales pueden obtenerse. Las cápsulas de la invención son adecuadas para su empleo en aplicaciones farmacéuticas, "nutracéuticas", veterinarias, alimenticias, agrícolas y de especialidad, como por ejemplo juegos de guerra con pintura o *paintball*.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Se sabe que la gelatina se ha empleado, entre otras cosas, en una amplia gama de productos alimenticios, como plátanos que contienen gelatina, carnes prensadas, pastelería y similares. También se sabe que la gelatina se ha usado como vehículo de productos farmacéuticos en forma de cápsulas desde hace más de un siglo. Posee muchas propiedades físicas y químicas útiles que favorecen esta amplia gama de usos.

15 Las fuentes principales de gelatina son los animales bovinos y porcinos. La fuente de gelatina puede ser problemática en áreas potenciales de empleo o en el caso de ciertos consumidores. Grandes grupos de personas en el mundo no pueden consumir productos derivados de estos animales debido a sus creencias religiosas o por sus necesidades y preferencias dietéticas.

20 Además, ya que recientemente se ha divulgado al menos un caso de contaminación entre especies de bovinos a humanos (al menos un presunto caso de encefalopatía esponjiforme bovina, EEB, o "enfermedad de las vacas locas" (*mad cow disease*) en el Reino Unido), el empleo de derivados animales no controlados ha perdido en cierta medida su aceptación comercial. Resulta evidente que es deseable contar con composiciones de reemplazo de la gelatina que no se obtengan de fuentes animales.

25 Por ejemplo, en la patente estadounidense nº 5.942.266 (patente nº 5.942.266) se establece un método de formación de cápsulas usando alginatos que comprende la puesta en contacto de gotas líquidas de una composición de solución acuosa de una sustancia macromolecular soluble en agua (como goma de guar), con al menos una parte de mucílago de membrillo, una sustancia oleaginosa (como un aceite animal o vegetal), una sal metálica polivalente soluble en agua, (como cloruro de calcio), con una solución acuosa de una sal de ácido algínico soluble en agua, formando así una película insoluble en agua de la sal de ácido algínico en la superficie externa de la gota líquida. Como se divulgó en la "patente nº 5.942.266", la cantidad de sustancia oleaginosa encapsulada puede estar entre 10% y 95% en peso de la gota líquida. Con el fin de encapsular esta cantidad relativamente grande de una sustancia oleaginosa (preferentemente 30-85% en peso de la gota líquida), la composición de dicha gota líquida en la "patente nº 5.942.266" es muy compleja; se requiere la presencia de cantidades exactas de la sustancia macromolecular, material oleaginoso, metal polivalente y otras sales; y el requisito esencial del mucílago de membrillo. El atrapamiento del aceite mediante el uso de mucílago de membrillo ha llevado a formulaciones donde la separación se inició sólo después de 30 minutos, véase la columna 6, líneas 27-30.

35 En la solicitud de la patente japonesa nº JP 5.916.6916 se describen cápsulas entéricas blandas obtenidas usando técnicas de boquillas dobles. Estas técnicas se limitan al suministro de cápsulas esféricas. Otro problema frecuente con las cápsulas preparadas siguiendo estas técnicas es el de las cápsulas con paredes de espesor no uniforme, debido a las diferencias en la densidad de las diversas fases durante la preparación.

40 Las patentes japonesas JP 6.055.060 y JP 6.079.165 se refieren a las cápsulas sin costura recubiertas con película que contienen una preparación tensoactiva y un detergente obtenidas mediante el uso de la técnica de boquillas múltiples.

Por lo tanto, puede observarse que se necesita un método mejor y más sencillo para la preparación de cápsulas sin costura, estables y resistentes que comprendan cantidades relativamente altas de principios activos.

Otras referencias tales como US 4.702.921 revelan la preparación de cápsulas que contienen membranas en gel de alginato, pero parecen emplear una cantidad de agua que hace que sea difícil secar las cápsulas.

45 En la invención actual hemos solucionado los problemas asociados con las técnicas anteriores, en donde las cápsulas contenían demasiada agua.

50 Según la invención actual, se ha encontrado que pueden prepararse emulsiones que comprenden de cantidades relativamente altas de un principio activo tal como un aceite, u otro componente añadido, que ofrecen una alternativa a las combinaciones complejas de principio activo, agua y una diversidad de otros componentes. Según ésta, los objetivos de la invención actual incluyen: 1) un proceso mediante el cual pueden obtenerse cápsulas sin costura de alta estabilidad, en el cual se emplean emulsiones acuosas que contienen cantidades relativamente altas de aceites; 2) un proceso simple para la obtención de cápsulas sin costura de alta estabilidad que encapsulan las emulsiones acuosas de aceites antes mencionadas con la adición de otros componentes sólidos, líquidos o gaseosos, en una membrana en gel de polisacárido; y 3) optativamente, un proceso para el secado y recubrimiento de las cápsulas de polisacárido obtenidas de la emulsión para un uso subsiguiente. Más aún, antes de la preparación, puede determinarse la forma de

las cápsulas de la invención actual, y las cápsulas de forma esférica, ovalada, alargadas o cilíndricas poseen un espesor uniforme de las paredes. Las cápsulas de la invención actual poseen una integridad y estabilidad de conservación excelentes durante un período prolongado.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Específicamente, esta invención se refiere a cápsulas sin costura que poseen una membrana en gel de polisacárido en la superficie externa y que se obtienen mediante un proceso que comprende los pasos: (a) preparación de una emulsión de aceite, agua, un emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido, donde el aceite está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la emulsión, siempre y cuando la emulsión no contenga mucílago de membrillo; y (b) adición de partes de la emulsión a un baño de gelificación acuosa que comprende al menos un polisacárido iónico, de manera que se encapsulen las partes de la emulsión en una membrana en gel de polisacárido; y optativamente (c) el secado de las cápsulas obtenidas mediante la eliminación de agua.

10 En una realización preferida de la invención, el proceso mediante el cual se obtienen las cápsulas sin costura comprende además el paso de adición de otro componente sólido, líquido o gaseoso antes del paso (b) a al menos uno de los siguientes: aceite, agua, emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido antes o después de la formación de la emulsión y el mezclado para formar una dispersión.

15 La invención actual también comprende las cápsulas sin costura así obtenidas. Las cápsulas de la invención pueden adoptar diversas formas.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Es sorprendente que ahora se haya descubierto que emulsiones acuosas relativamente simples que contienen cantidades relativamente altas de aceites pueden encapsularse en cápsulas de gel de polisacárido. Las cápsulas sin costura que tienen una membrana en gel de polisacárido sobre la superficie externa se obtienen mediante un proceso que comprende los pasos siguientes: (a) preparación de una emulsión que comprende aceite, agua, un emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido, en donde el aceite está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la emulsión, siempre y cuando la emulsión no contenga mucílago de membrillo; (b) la adición de partes de la emulsión a un baño de gelificación acuosa que comprende al menos un polisacárido iónico que encapsula así las partes de la emulsión en una membrana en gel de polisacárido; y optativamente (c) el secado de las cápsulas obtenidas.

25 La invención actual requiere la presencia del aceite en una cantidad de al menos 50% del peso total de la emulsión. Esto significa que el contenido de aceite se calcula en base al peso total del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido. La emulsión de la invención actual puede usarse como un transporte o vehículo para diversos ingredientes, como se discutirá a continuación. Sin embargo, deberá quedar claro que el al menos un 50% del contenido de aceite no incluye la cantidad de cualquier otro componente añadido antes o después de la formación de la emulsión.

30 La emulsión de agua y aceite que puede encapsularse dentro del ámbito de la invención actual es una emulsión en donde el aceite se selecciona entre cualquier aceite o una combinación de aceites que son útiles en forma encapsulada; por ejemplo, para el empleo en las industrias farmacéutica (aquí la palabra "farmacéutica" incluye veterinaria y "nutracéutica"), alimenticia, nutricional, cosmética, agrícola y similares. Los aceites adecuados incluyen, sin limitarse a ellos: aceites derivados de animales, plantas, microorganismos o extractos de ellos; aceites que son compuestos químicos obtenidos por medios sintéticos u otros, o formulaciones de ellos; aceites que son ácidos grasos, ésteres o derivados de ellos; o aceites que podrían ser un agente farmacéuticamente activo, un suplemento nutricional, aceite saborizante o un alimento. Los aceites dentro del ámbito de la invención actual incluyen también aceites que actúan como vehículos o disolventes de principios activos solubles en el aceite, tales como principios farmacéuticamente activos solubles en el aceite, un producto nutricional, sabor, fragancia, suplemento o un alimento. Otros aceites dentro del ámbito de la invención actual son los que incluyen los emulgentes naturales. Un aceite de este tipo es el aceite de soja, que contiene lecitina. La lecitina es útil en la fabricación de alimentos como emulgente en productos con un contenido alto de grasas y aceites. Los aceites preferidos dentro del ámbito de la invención actual son aquellos que son un líquido, o aquellos que pueden convertirse en un líquido a temperaturas entre, por ejemplo, 20 °C y 95 °C.

35 Una emulsión de agua y aceite se define como un sistema heterogéneo, donde el agua y el aceite son inmiscibles y o bien (1) el agua está dispersada íntimamente en el aceite, o (2) el aceite está íntimamente disperso en el agua, en donde el material disperso está en forma de gotitas. Si se deja reposar, las gotitas dispersas se unirán para formar gotas cada vez más grandes, hasta que toda la fase dispersada se habrá reunido. Se emplean agentes emulsificadores, o emulgentes, para conservar la integridad de las gotitas dispersadas y evitar la separación de las dos fases. Para permitir que los emulgentes eviten la separación de las fases de aceite y agua, los emulgentes tendrán preferentemente características químicas diferentes. Entre las características preferidas de un emulgente figuran que posea (1) grupos hidrofílicos (solubles en agua) y (2) grupos lipofílicos (solubles en aceite) en su estructura molecular.

La efectividad de un emulgente depende del equilibrio entre el peso molecular promedio ponderado de los grupos hidrofílicos y lipofílicos. El equilibrio, esto es, el equilibrio hidrofílico-lipofílico (llamado de ahora en adelante "EHL") tiene un valor que puede variar entre 1 y superior. En general, los emulgentes con índices EHL más bajos, por ejemplo 3-9, son más adecuados para la preparación de emulsiones de agua en aceite, mientras que los emulgentes con índices EHL más altos, por ejemplo 9-18, son más adecuados para la preparación de emulsiones de aceite en agua; sin embargo, existen emulgentes que son útiles en los dos tipos de emulsiones.

Los emulgentes adecuados en el contexto de la invención actual son compuestos químicos que poseen tanto un grupo hidrofílico como lipofílico, en donde el índice EHL está entre 1 y 19. Algunos ejemplos de emulgentes que poseen índices de EHL entre 1 y 19 incluyen, pero sin limitarse a ellos, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácido láctico y monoglicéridos, lecitinas, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de sorbitán y ácidos grasos, ésteres de ácido succínico y monoglicéridos, dilactato de estearoil de calcio, ésteres de ácido cítrico y monoglicéridos, ésteres del ácido diacetiltartárico y monoglicéridos, ésteres de polioxietileno sorbitán y ácidos grasos, ésteres de sacarosa y ácidos grasos, y otros emulgentes. Los agentes emulgentes también pueden incluir algunos materiales en partícula, como por ejemplo, hollín (estabilizador de la emulsión agua en aceite) o sílice en polvo (estabilizador de la emulsión aceite en agua), en la forma conocida. Los emulgentes preferidos en la invención actual se seleccionan entre el grupo formado por monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (vendido bajo el nombre de TWEEN 20), polirricinoleato de poliglicerol (vendido bajo el nombre y marca registrada de PGPR90, por Danisco, Copenhagen, Dinamarca), estearoil-2-lactilato de calcio (vendido bajo el nombre y marca registrada de VERV K, por American Ingredients Company, Kansas City, Mo, EE. UU.), monooleato de sorbitán vendido bajo el nombre y marca registrada de SPAN 80, por Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, EE. UU.) y mezclas de ellos. Los emulgentes más preferidos son monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán, polirricinoleato de poliglicerol o mezclas de ellos.

Las emulsiones de agua y aceite en la invención actual contienen al menos uno de los siguientes: una sal metálica monovalente soluble en agua, una sal metálica polivalente o un ácido. Por ejemplo, polisacáridos, como gel de alginato a pH bajo; de forma que ácidos, por ejemplo iones disociados de hidrógeno, pueden emplearse en la invención actual como agentes de gelificación. Una sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente o ácido adecuado para el empleo en la invención actual incluye cualquier sal o ácido inorgánico u orgánico que puede disociarse para formar un estado iónico libre en agua, donde los iones pueden formar un gel con un polisacárido iónico. Entre las sales adecuadas están, pero sin limitarse a ellas, las sales de sodio, potasio, calcio, estroncio, bario, aluminio, magnesio, otras sales y mezclas de las mismas. Una sal preferida es el cloruro de calcio, ya sea en forma hidratada o anhidra. El aumento en el contenido de sal en la emulsión de aceite y agua, entre otras cosas, aumenta el espesor de la membrana en gel de polisacárido cuando se forman las cápsulas, haciendo que éstas sean más resistentes. La sal en la emulsión de aceite y agua está presente en al menos una cantidad formadora de geles suficiente para formar adecuadamente las membranas en gel de polisacárido que rodean las partes de la emulsión de aceite y agua. Preferentemente, dentro del ámbito de la invención actual, la sal está presente en la emulsión de aceite y agua en una cantidad de hasta un 25% del peso de la emulsión, más preferentemente de 2% en peso a 15% en peso de la emulsión.

En una primera realización de la invención actual, la emulsión es una emulsión de aceite en agua. La emulsión puede prepararse disolviendo una sal metálica monovalente o polivalente (como se ha mencionado anteriormente), por ejemplo, cloruro de calcio dihidrato y al menos un emulgente (como se ha mencionado anteriormente), por ejemplo, monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán, en agua. La solución resultante podrá ser entonces homogeneizada y durante este proceso podrá añadirse lentamente un aceite, por ejemplo aceite de pescado, aceite de soja, ácido oleico o aceite mineral, para formar una emulsión de aceite en agua de muy alta viscosidad. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de aceite en agua es del 70% en peso al 98% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido, más preferentemente en una cantidad de 85% en peso a 95% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.

En una segunda realización de la invención actual la emulsión es una emulsión de agua en aceite. La emulsión puede prepararse añadiendo una solución acuosa de una sal metálica monovalente o polivalente (como se ha mencionado anteriormente) y al menos un emulgente (como se ha mencionado anteriormente), por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, a un aceite (como se ha mencionado anteriormente), y durante este proceso puede homogeneizarse la mezcla para formar la emulsión de agua en aceite. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de agua en aceite es una cantidad del 65% en peso al 85% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido, y se prefiere una cantidad del 70% en peso al 80% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido. Como se ha indicado anteriormente, el aceite de soja contiene lecitina, un emulgente natural. Las emulsiones de agua en aceite de aceite de soja deberán ser estables durante el tiempo suficiente para que la emulsión sea encapsulada sin necesidad de incluir otro emulgente.

En una tercera realización de la invención actual, la emulsión es una emulsión de agua en aceite en agua. Una emulsión de agua en aceite en agua ofrece un método de encapsulación no sólo de un aceite o una sustancia soluble en aceite, sino también de una sustancia soluble en agua o un principio activo soluble en agua. En consecuencia, puede añadirse una fase interna que comprende una solución en agua de una sustancia soluble en agua a una fase media que comprende un aceite (como se ha mencionado anteriormente) y un emulgente (como se ha mencionado anteriormente),

por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, y durante este proceso puede homogeneizarse la mezcla para formar la emulsión de agua en aceite. La emulsión de agua en aceite así formada puede entonces añadirse a una fase externa que comprende una solución acuosa de una sal metálica monovalente o polivalente (como se ha mencionado anteriormente) y un emulgente (como se ha mencionado anteriormente), por ejemplo, monolaurato de polioxietileno(20) de sorbitán, y durante este proceso la mezcla puede homogeneizarse para formar una emulsión de agua en aceite en agua muy viscosa. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de agua en aceite en agua es una cantidad del 60% en peso a 90% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido, más preferentemente en una cantidad de 70% en peso a 80% en peso del aceite, agua, emulgente y sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.

Una emulsión preferida en el contexto de la invención actual es una emulsión de aceite en agua como se ha mencionado anteriormente en la primera realización. Un proceso de secado a una temperatura elevada, por ejemplo, a unos 60 °C, para eliminar el agua de la emulsión de aceite en agua antes de su encapsulación podría eliminar una gran parte del agua del paso de encapsulación, proporcionando así una cápsula en una forma relativamente seca, si se desea una cápsula en presentación anhidra. Por lo tanto, puede reducirse la longitud de un paso separado de secado de la cápsula.

Adicionalmente, como ayuda para la reducción de la longitud del paso de secado de la cápsula si esto se desea, parte del agua en la emulsión puede reemplazarse con un disolvente miscible en agua; por ejemplo, un alcohol de cadena recta o ramificada de C1 a C4, por ejemplo, etanol.

En una realización preferida, la invención está dirigida a cápsulas sin costura que poseen una membrana en gel de polisacárido en la superficie externa obtenible mediante un proceso que comprende los pasos de preparación de una emulsión que comprende aceite, agua, un emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido, donde el aceite indicado está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de dicha emulsión; siempre y cuando dicha emulsión no contenga mucílago de membrillo; y que también comprenda el paso de adición de otro componente sólido, líquido o gaseoso antes del paso (b) a al menos uno de aceite, agua, emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido antes o después de la formación de dicha emulsión y mezclado para formar una dispersión; y la adición de partes de dicha dispersión a un baño de gelificación acuosa que comprenda al menos un polisacárido iónico, encapsulando así dichas partes de dicha dispersión en una membrana en gel de polisacárido, y optativamente el secado de las cápsulas resultantes mediante la eliminación de agua.

Los componentes añadidos pueden añadirse a al menos uno de los siguientes: aceite, agua, emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido de la emulsión, antes o después de la emulsificación. Estos componentes adicionales pueden incluir uno o varios de los siguientes: un agente farmacéutico, un agente veterinario, un suplemento nutricional, un agente agrícola, un alimento, un ingrediente cosmético o un excipiente. También podrán incluirse en las cápsulas de la invención materiales vivos como líneas celulares y microorganismos, probióticos y enzimas. Los agentes farmacéuticos adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, un fármaco soluble o no en aceite, y fármacos con una mayor solubilidad en agua, como paracetamol y verapamil HCl. Entre los suplementos nutricionales adecuados se encuentran hierbas de olor, raíces, hojas, frutos, flores, hierbas, cortezas, cáscara de frutas y minerales u oligoelementos en forma iónica o elemental, como calcio, magnesio, zinc, selenio y hierro. Los principios activos agrícolas adecuados incluyen herbicidas e insecticidas. Otros componentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, tintes, colorantes y pigmentos como dióxido de titanio y carbonato de calcio; plastificantes, como glicerol, sorbitol, maltitol y glicoles de polietileno; polímeros estabilizadores como quitosano; gomas de celulosa, carragenina, alginatos, alginato de propilenglicol, gellan, goma xantana, goma de algarroba, goma de guar, pectinas, goma arábiga, goma tragacanto, carboximetilcelulosa de sodio, éteres de alquilcelulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa y agar-agar; conservantes como alquilparabenos inferiores, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol bencílico; antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, sulfitos, L-tocoferol, hidroxianisol butilado y galato de propilo; compuestos dispersables y otros componentes.

Los componentes adicionales pueden añadirse en forma líquida, como simeticona o vitamina E (α -tocoferol); en forma gaseosa como dióxido de carbono y otros gases y como sólidos como carbonato de calcio y fármacos insolubles. Los componentes sólidos pueden ser cristalinos o no y adoptar la forma de polvos, fibras, partículas, nanopartículas o gránulos.

La ventajas de añadir los componentes a la emulsión incluyen, por ejemplo, la capacidad de añadir grandes cantidades del principio activo justo antes del proceso de gelificación y de minimizar el contacto con temperaturas elevadas, agua y entornos de alto cizallamiento, ya que éstos podrían destruir algunos compuestos como por ejemplo, por descomposición, oxidación y recristalización. Como resultado, las cápsulas sin costura de la invención actual pueden ser formulaciones sólidas de dosificación farmacéutica, veterinaria, agrícola o "nutracéutica" y pueden usarse en aplicaciones especiales como juegos de guerra con pintura o en productos cosméticos como aceites para el baño, etc.

Dependiendo de la emulsión usada y los componentes añadidos, las cápsulas sin costura pueden manipularse para controlar la liberación del principio activo en la forma deseada en el uso final; por ejemplo, *in vivo*, las cápsulas pueden ser formuladas como de liberación inmediata o prolongada.

Los componentes sólidos, líquidos o gaseosos añadidos se mezclan, antes o después de la emulsificación del aceite, agua, un emulgente y al menos uno de los siguientes: sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido, para formar una dispersión, y aparecerán en cantidades de hasta 85% en peso de la cápsula seca. Preferentemente, las cantidades de componentes añadidos a la emulsión están presentes en cantidades de 30%-85% en peso de la cápsula seca.

Las cápsulas que tienen una membrana en gel de polisacárido en las superficies externas se forman mediante la adición de partes de cualquiera de las emulsiones de aceite y agua, o dispersiones de ellas indicadas anteriormente a un baño de gelificación acuosa que comprende al menos un polisacárido iónico, encapsulando así las partes de la emulsión, o dispersión en una membrana en gel de polisacárido. La membrana en gel de polisacárido formada alrededor de las partes de la emulsión o dispersión es el producto de reacción de iones de la sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente o ácido que están presentes en la emulsión, con un polisacárido iónico que se encuentra en el baño de gelificación. Una concentración preferida de polisacárido iónico en el baño de gelificación se encuentra entre los límites de 0,1% a 10%, más preferentemente entre 0,5% a 7% en peso total de la solución del baño de gelificación.

Los polisacáridos adecuados en el contexto de la invención actual incluyen carrageninas como carrageninas kappa, kappall y iota, alginatos, quitosanos, pectinas como pectinas metoxi y metoxi amidadas inferiores, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de propilenglicol o mezclas de ellos; sin embargo, un polisacárido preferido es un alginato.

Los alginatos derivados, entre otros, de las algas marinas marrón (*Phaeophyceae* sp.) son polímeros químicos lineales no ramificados que contienen residuos de ácido β -D-manurónico unidos en (1-4) (M) y α -L-ácido gulurónico (G). Los alginatos no son copolímeros aleatorios, sino que consisten de bloques de residuos similares y alternantes; por ejemplo, MMMM, GGGG y GMGM, y son generalmente útiles en la forma de ácido algínico o sus sales.

Un alginato adecuado en el baño de gelificación es un alginato que tiene un peso molecular promedio ponderado de 20.000 Dalton a 500.000 Dalton, con un contenido G de al menos 30%, preferentemente entre 40% y 80%, ó 50% a 90%. Como aquí se emplea, el peso molecular promedio ponderado se calcula determinando inicialmente la viscosidad intrínseca, después usando la ecuación de Mark-Houwink Sakurada, dada en Martinsen *et al.*, "Comparison of Different Methods for Determination of Molecular Weights and Molecular Weight Distribution of Alginates" (Carbohydr. Polym. 15: 171-193). Se ha encontrado que una mezcla de alginatos de peso molecular promedio ponderado alto y bajo en el baño de gelificación imparte propiedades preferibles a la membrana en gel de alginato de la cápsula que rodea la emulsión. Por ejemplo, una mezcla preferida de alginatos comprende (i) un alginato con un peso molecular promedio ponderado bajo de 30.000 Dalton a 40.000 Dalton, y (ii) un alginato con un peso molecular promedio ponderado más alto de 150.000 Dalton a 500.000 Dalton. Al aumentar la tasa de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto se obtiene una cápsula en gel de alginato más elástica. El aumento en la cantidad de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo proporciona un baño de gelificación menos viscoso y una velocidad más favorable de formación de la cápsula. Dependiendo de las características deseadas en la membrana en gel de alginato que se va a formar alrededor de la emulsión, una cantidad adecuada de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (i) a un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (ii) en el baño de gelificación será 0,1 a 20 de (i) a 1 de (ii) (0,1-20:1), respectivamente. Una cantidad preferida de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (i) a alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (ii) será de 1 a 16 de (i) a 1 de (ii) (1-16:1), respectivamente. El baño de gelificación podría contener componentes adicionales que incluyen, pero sin limitarse a ellos, tinturas, colorantes, formadores de películas secundarias, plastificantes, como glicerol, sorbitol, maltitol y polietilenglicoles; desestabilizadores de la emulsión, ajustadores de la densidad, conservantes, antioxidantes, sólidos, desintegrantes, agentes antiespumantes y otros componentes.

Los métodos mediante los cuales las emulsiones de agua y aceite o las dispersiones se añaden al baño de gelificación, entre otros, controlan el tamaño de las cápsulas formadas. La emulsión, o dispersión, que puede adoptar la forma de una pasta espesa o un líquido de baja viscosidad, puede fragmentarse, o formarse de alguna manera en partes, ya sea antes o simultáneamente a su adición al baño de gelificación. Los métodos adecuados para la adición de la emulsión, o dispersión, al baño de gelificación incluyen, pero sin limitarse a ellos, dejar caer la emulsión usando una pipeta, o una boquilla, extruyendo la emulsión usando un mecanismo de corte, moldeando la emulsión en un molde de fraguado y otros métodos.

La cápsula sin costuras de la invención puede prepararse de diferentes formas. La forma de las cápsulas formadas puede determinarse mediante el método de adición de la emulsión o dispersión al baño de gelificación y mediante la composición específica de dicha emulsión o dispersión. Al dejar caer una composición de baja viscosidad usando una pipeta, la forma de las cápsulas finales será esférica, mientras que dejando caer una composición de alta viscosidad podría producir cápsulas ovaladas. Las composiciones muy viscosas pueden ventajosamente moldearse o extruirse. Al usar un molde, el molde puede seleccionarse para producir formas de cápsula esféricas, ovaladas y alargadas. Al extruirse a través de una boquilla y cortar con un implemento de corte, por ejemplo, un cuchillo, alambre, chorro de agua, láser o un instrumento obturador de diafragma, puede determinarse la forma de las cápsulas mediante el diámetro del orificio y la longitud del fragmento cortado de la emulsión. Si el diámetro del orificio es similar a la longitud del fragmento, la forma de las cápsulas podría ser esférica y si la longitud del fragmento es mayor que el diámetro del orificio, la forma de las cápsulas será ovalada, alargada o cilíndrica. Debido al proceso de gelificación, la

membrana gelificada formada sobre la superficie de los fragmentos añadidos al baño de gelificación sufrirá cierto grado de contracción, mientras que los bordes afilados se redondearán. El nivel de contracción es influido por la viscosidad de la emulsión o la cantidad de componente añadido al vehículo de la emulsión.

5 Podría reducirse la adhesividad de la superficie de las partes de la emulsión que se van a añadir al baño de gelificación antes de añadirse a dicho baño. Una reducción en la adhesividad de la superficie de las partes de la emulsión podría ayudar a (a) asegurar la liberación completa de las partes de cualquier equipo empleado para moldear o dar forma (por ejemplo, un molde) o transferir las partes al baño de gelificación; (b) aumentar la facilidad y rapidez de manipulación de las partes; y/o (c) evitar la aglomeración o adherencia de las partes individuales de la emulsión que se añaden inicialmente al baño de gelificación. La adhesividad de la superficie de las partes de la emulsión puede reducirse mediante cualquier método adecuado que no interfiera con la formación de la membrana en gel de polisacárido que rodea las partes de la emulsión una vez que se añaden al baño de gelificación. Dichos métodos adecuados para reducir la adhesividad de la superficie de las partes de la emulsión incluyen, pero sin limitarse a ellos, (i) el secado de la superficie, o (ii) el endurecimiento de la superficie de cada porción de la emulsión, o mediante (iii) la aplicación de un recubrimiento superficial a al menos parte de cada porción de la emulsión. Los recubrimientos superficiales adecuados, tales como agentes de liberación, agentes anti-adhesivos y lubricantes, incluyen, pero sin limitarse a ellos, polisacáridos, como alginatos y otros polisacáridos; alquil-lactatos C₁₀-C₁₅, como lactato de laurilo, silicato de calcio, malato de dioctilo, carbonato de magnesio, D-manitol, sílice, sílice hidratado, talco; aceites y aceites hidratados, como aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de frijol de soja, aceite de jojoba, aceite de albaricoque, aceite fraccionado, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, aceite de nuez, aceite de germen de trigo y otros aceites; ceras, como por ejemplo cera de lanolina y otras ceras; celulosa microcristalina; estearatos, como estearato de isocetilo, estearoil estearato de isocetilo, estearato de isopropilo, estearato de magnesio, estearato de zinc y otros estearatos; derivados del glicerol, como behanato de glicerol, cocoato de glicerol, dioleato de glicerol, dioleato de glicerol SE, diestearato de glicerol, diestearato de glicerol SE, laurato de glicerol SE, oleato de glicerol SE, polimetacrilato de glicerol, ricinoleato de glicerol SE y otros derivados del glicerol; ácidos grasos, como ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico y otros ácidos grasos; polietilenglicol (PEG) y derivados, como PEG-6, PEG-100, PEG-200, estearato de PEG-40 y otros derivados del polietilenglicol; combinaciones de ellos y otros recubrimientos superficiales. Más preferentemente, podrían usarse alginatos como el recubrimiento superficial. En un método preferido, una porción de la emulsión, o dispersión, podría moldearse, por ejemplo, en un molde, donde al menos parte del molde podría tratarse con un recubrimiento superficial adecuado, como un alginato, antes de moldear la porción de la emulsión, o dispersión, impartiendo así un recubrimiento superficial al menos a parte de la porción de emulsión, o dispersión. El molde podría ser tratado con una alícuota del baño de gelificación que contiene un alginato al cual pueden añadirse partes de la emulsión, o dispersión, o el molde podría ser tratado con diferentes soluciones de un alginato.

En el caso de ciertas cápsulas, podrían añadirse o desviarse, de alguna manera, las partes de la emulsión, o dispersión, hasta el baño de gelificación en un punto por debajo de su superficie. Preferentemente, el baño de gelificación se agita a una velocidad suficiente para evitar la adherencia de las cápsulas entre sí durante la formación.

Durante el paso de encapsulación de la emulsión, o dispersión, de agua y aceite, como se indica anteriormente, es preferible que el baño de gelificación se mantenga a una temperatura de al menos 20 °C y, más preferentemente entre 30 °C y 70 °C. Ventajosamente, la membrana en gel formada podría contener un nivel de sólidos de alginato más altos al hacerse el paso de encapsulación a una temperatura elevada. Además, al aumentar la temperatura podría aumentar la velocidad de gelificación y, por consiguiente, reducir los tiempos de procesamiento, y además producir cápsulas con una apariencia mejorada y brillante. Si se prefiere un formador de película secundaria en el baño de gelificación como se indicó anteriormente, podría ser ventajoso añadirlo al baño de gelificación dentro de los límites mencionados anteriormente de temperaturas elevadas. Las soluciones de ciertos formadores de película secundarias adecuados, como kappa-, kappall- e iota-carrageninas y agar-agar, forman geles a temperatura ambiente, pero son líquidos a temperaturas elevadas. El formador de películas secundarias líquido, una vez disuelto completamente en el baño de gelificación, se vuelve una parte integral de la cápsula de gel de polisacárido, una vez que se forma la cápsula. Después de enfriar, el formador de película secundaria puede solidificarse, o gelificarse, proporcionando así resistencia a la cápsula. Diversas concentraciones del formador de películas secundarias ofrecen diferentes niveles de resistencia de la cápsula.

Las características deseadas en la cápsula pueden optimizarse durante el paso de encapsulación por un experto en este campo, dependiendo de los materiales empleados. En general, este paso puede lograrse durante un período de tiempo de hasta 240 minutos a partir del inicio de la adición de las partes de la emulsión, o dispersión, de agua y aceite, preferentemente entre 2 minutos y 60 minutos, y más preferentemente, entre 5 minutos y 20 minutos. Las cápsulas preparadas mediante los métodos detallados anteriormente tienen un diámetro de la cápsula de 1 milímetro a 40 milímetros, aunque el diámetro de la cápsula preparada no está restringido por el método de preparación. Generalmente, el espesor de la membrana en gel de las cápsulas preparadas por los métodos indicados anteriormente es de 0,3 milímetros a 4 milímetros.

Dependiendo del uso final previsto de las cápsulas de la invención actual, podría ser preferible que las cápsulas estuviesen secas. En un paso de secado, se elimina el agua contenida en la emulsión de agua y aceite ahora encapsulada dentro de la membrana en gel. Una vez "secadas", se considera que las cápsulas están en forma "seca", aunque una persona conocedora del campo entenderá que una cápsula en forma seca podrá incluir cierta cantidad de

agua, por ejemplo, hasta un 20%. Preferentemente el contenido de agua de las cápsulas es menor del 10% del peso total de las cápsulas secas. Una vez secada, la membrana en gel de polisacárido de la cápsula se vuelve más resistente, ya que se encoge para formar una película de gel de polisacárido seca más delgada sobre la superficie externa de la cápsula. Preferentemente, el contenido dentro de la cápsula después del secado está presente en una cantidad de al menos 70% en peso de la cápsula, más preferentemente al menos 90% en peso. Las cápsulas de la invención actual, que comprenden las cantidades de contenido que se indican anteriormente, ventajosamente no pierden su forma durante el secado y, por lo tanto, tienen un aspecto liso y sin costuras. También en las cápsulas que contienen la emulsión, posiblemente con otro componente líquido añadido, el centro cambia de no transparente a transparente conforme se elimina el agua en la emulsión, o dispersión, durante el paso de secado. Durante el paso de secado, la emulsión puede separarse completamente en una fase oleosa transparente, debido a la desestabilización de la emulsión, o puede secarse por deshidratación, manteniendo así la estructura de la emulsión encapsulada. Es preferible tener una apariencia lisa y sin costuras cuando se van a usar las cápsulas, entre otras cosas, como una dosis de un producto farmacéutico, suplemento nutricional, alimento, productos agrícolas, fertilizantes o similares. Puede hacerse el paso de secado usando cualquier método que produzca cápsulas en forma seca como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, el secado de cápsulas expuestas a la atmósfera, secado de cápsulas en un aparato de lecho fluido, secado de cápsulas en un sistema de recubrimiento en bombo perforado, y otros métodos de recubrimiento conocidos en el campo.

Además, nuevamente dependiendo del uso final previsto de las cápsulas de la invención actual, podría ser ventajoso que las cápsulas se recubrieran con, por ejemplo, un formador de películas secundarias, o un secuestrante, o un formador de películas secundarias y un secuestrante. Se prefiere el recubrimiento de las cápsulas de la invención actual, por ejemplo, cuando las propiedades de disolución de las cápsulas así formadas deban modificarse, cuando la solubilidad en agua y el cuerpo mamífero deba modificarse, para aumentar la resistencia de la cápsula, para cambiar el color de las cápsulas, para modificar la permeabilidad gaseosa de las cápsulas y por otras razones que serán conocidas por los expertos en este campo. Los formadores de películas secundarias incluyen, pero sin limitarse a ellos, los polímeros de gelificación y no gelificación, y polímeros entéricos como, por ejemplo, alginatos, alginato de propilenglicol, carrageninas, pectinas como pectinas de alto contenido en grupos metoxi (HM), de bajo contenido en ellos (LM) y de bajo contenido en pectinas amidadas bajas en grupos metoxi, quitosanos, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxilcelulosa, acetato de polivinilftalato, acetato de polivinilbutirato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo y otros polímeros entéricos, cetilhidroxietil-celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa, cera de lanolina, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma de guar, goma arábiga, goma gellan, goma de algarroba, goma xantana, goma de tragacanto, almidones, maltodextrinas y otros formadores de películas secundarias.

Los perfiles de disolución de las cápsulas pueden modificarse para que sean de liberación inmediata, entéricas, o de liberación prolongada, dependiendo del tipo de polisacárido y otros materiales, como formadores de películas secundarias, que se empleen, además de las cantidades de ellos. Las definiciones de "entérico", "liberación inmediata" y "liberación prolongada" son las establecidas en la Farmacopea de los EE. UU., y por lo tanto, estas definiciones se incorporan como referencia. Los polisacáridos, formadores de películas secundarias y otros materiales que pueden usarse para modificar estas propiedades se revelan también en la Farmacopea de los EE. UU. y aquí se incorporan ejemplos de ellos como referencia. Los ejemplos de formadores de películas secundarias de tipo entérico incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxilcelulosa, polivinilacetatoftalato, acetato de polivinilbutirato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, o mezclas de ellos. Los formadores de películas secundarias de liberación inmediata incluyen compuestos tales como alginato de propilenglicol, alcohol de polivinilo, carrageninas, pectinas, quitosanos, goma de guar, goma arábiga, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidones, maltodextrinas o mezclas de ellos. Los formadores de películas secundarias pueden añadirse al baño de gelificación en una cantidad de hasta 40% en peso de dicho baño de gelificación.

Los secuestrantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, citrato de sodio, sales de fosfato, sales del ácido etilendiamintetracético (EDTA), ácido etilenglicol-bis-(β -aminoetiléster)-,N,N,N',N'-tetracético (EGTA) y otros secuestrantes. También puede usarse el lavado de las cápsulas con una solución acuosa de alcohol y secuestrantes para aumentar la solubilidad acuosa de las cápsulas.

Las cápsulas de la invención pueden lavarse o enjuagarse con una solución acuosa como agua, o una solución acuosa de alcohol después del paso de encapsulación y antes del paso de secado y recubrimiento optativo. Las cápsulas lavadas y enjuagadas de la invención también podrían transferirse a un baño de endurecimiento, antes de secarse y recubrirse.

Aunque el secado y recubrimiento de las cápsulas puede hacerse separadamente y sin seguir un orden especial, un método preferido en el contexto de la invención actual es hacer el paso de secado y el de recubrimiento simultáneamente. El secado y recubrimiento simultáneo de las cápsulas puede hacerse, por ejemplo, mediante (1) el

pre-secado de las cápsulas húmedas durante un corto período de tiempo (unos 10 minutos) en un equipo de lecho fluido; (2) la adición de una solución de un recubrimiento, después (3) la sujeción de las cápsulas recubiertas a otro período, generalmente más largo, de secado, produciendo cápsulas en forma seca. Un "equipo de lecho fluido" es un equipo que puede usarse para el secado y/o recubrimiento de las cápsulas, en el cual las cápsulas se colocan en una corriente de aire (el fluido) a una velocidad que hace que las cápsulas floten en la corriente de aire, haciendo que se sequen. Un equipo de este tipo se vende bajo el nombre y marca registrada de STREA-1, fabricado por Niro-Aeromatic Ltd, Hauptstrasse 145, CH-4416, Bubendorf, Suiza.

Las cápsulas de la invención actual en forma seca podrán tener diversos diámetros de la cápsula dependiendo del uso previsto; por ejemplo, el diámetro de la cápsula podría ser relativamente pequeño o ligeramente más grande, y estará entre 0,5 milímetros y 35 milímetros, donde generalmente la película en gel de polisacárido seca tiene un espesor de 40 µm a 500 µm.

Se espera que las cápsulas de polisacárido dentro del ámbito de la invención actual, preparadas por los métodos aquí establecidos, podrán prepararse ya sea en un proceso continuo, o en un proceso por lotes, cualesquiera sea preferible para la producción de cápsulas adecuadas.

El término "plastificante" se refiere a cualquier compuesto o material que, cuando se añade a la emulsión o baño de gelificación, ayuda a enlazar el agua con la membrana de polisacárido de la cápsula una vez se forma, promoviendo así el ablandamiento de la membrana de la cápsula. También pueden añadirse los plastificantes a la emulsión con el fin de ablandar el contenido de las cápsulas. El término "formadores de películas secundarias" se refiere a cualquier compuesto o material que, cuando se añade al baño de gelificación o al recubrir la cápsula en un paso separado, ayuda a modificar las propiedades de la cápsula; por ejemplo, resistencia, elasticidad, permeabilidad gaseosa, solubilidad y aspecto. El término "polímeros de estabilización" se refiere a cualquier compuesto o material que, al añadirse a la emulsión, ayuda a estabilizar la emulsión de agua y aceite al aumentar la viscosidad de la fase acuosa. El término "desestabilizadores de la emulsión" se refiere a cualquier compuesto o material que, al añadirse al baño de gelificación, promueve la desestabilización de la emulsión en el baño de gelificación. El término "ajustador de la densidad" se refiere a cualquier compuesto o material que, cuando se añade al baño de gelificación, promueve la sumersión de la emulsión en el baño de gelificación. El término "secuestrante" se refiere a cualquier compuesto o material que, al usarse como tratamiento de la cápsula, enlaza o forma complejos con el calcio, u otros iones de gelificación, en la membrana de polisacárido de la cápsula, cambiando así las características físicas de la cápsula, por ejemplo, haciendo que las cápsulas sean más solubles en agua. El término "antioxidante" se refiere a cualquier compuesto o material que, al añadirse a la emulsión o baño de gelificación, ayuda a prevenir la oxidación del principio activo, por ejemplo, un aceite. El término "conservante" se refiere a cualquier compuesto o material que, al añadirse a la emulsión o baño de gelificación, ayuda a prevenir el crecimiento bacteriano en la cápsula. El término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura entre 20° C y 30° C.

El término "agente antiespumante" se refiere a cualquier compuesto que previene la formación de espuma al añadirse al baño de gelificación.

El término "dispersión" se refiere a un sistema en donde las partículas de cualquier naturaleza, por ejemplo, sólidas, líquidas o gaseosas, se dispersan en una fase continua de una composición o estado diferente.

Ahora, describiremos la invención actual en mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos, pero deberá entenderse que la invención no está limitada a ellos. A menos que se indique lo contrario, todas las partes, porcentajes, tasas y similares se indican por peso.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE AGUA EN ACEITE – ACEITE DE SOJA

Se añadió una solución de 15,0 gramos de cloruro de calcio deshidratado (Merck, Alemania) en 10,0 gramos de agua a una mezcla de 0,0001 gramos de polirricinoleato de poliglicerol (Emulsifier-PGPR 90) y 75,0 gramos de aceite de soja (Mills, Noruega). La mezcla se agitó vigorosamente durante unos 30 segundos usando un homogeneizador, obteniéndose una emulsión de agua en aceite. La emulsión se dejó caer en partes en un baño de gelificación que comprendió 2,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200, PM=387.000 Dalton; FMC Corporation, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.), 16,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60, PM=35.000 Dalton; FMC Corporation), 20,0 gramos de glicerol (plastificante), 2,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (desestabilizante de la emulsión, Tween 20, Fluka), 500 gramos de etanol (96% Arcus, Noruega) (desestabilizante de la emulsión-ajustador de la densidad) y 1.460 gramos de agua. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, mientras se mantenía a una temperatura de 22 °C. La adición de la emulsión se terminó en 9 minutos, después de lo cual las cápsulas así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante aproximadamente una hora. Después de transcurrido este tiempo, se separaron las cápsulas del baño de gelificación por tamizado y se enjuagaron con agua, obteniéndose cápsulas con un diámetro de unos 4 mm. Las cápsulas se secaron durante unas 18 horas en una mesa de laboratorio con circulación de aire sobre ellas usando un ventilador. Al terminarse el secado, parte de las cápsulas se puso en un baño de

5 secuestrante de 100 gramos de una solución acuosa de citrato de trisodio dihidrato 0,1M (Merck), 2% glicerol y 20% etanol durante unos 90 minutos. Después de transcurrido este tiempo, se sacaron las cápsulas del baño de secuestrante, se enjuagaron con agua y se secaron en la forma indicada anteriormente. Una muestra de las cápsulas se puso en agua, donde las cápsulas se disolvieron en unos 15 minutos. Las cápsulas no tratadas con el secuestrante no se disolvieron en agua.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN CARRAGENINA DE UNA EMULSIÓN DE AGUA EN ACEITE – ACEITE DE SOJA

10 Se preparó una emulsión de agua en aceite de manera análoga a la del Ejemplo 1, donde la emulsión de agua en aceite comprendió 65,0 gramos de aceite de soja, 1,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 6,5 gramos de cloruro de potasio (Merck) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciendo la emulsión de agua en aceite. La emulsión de agua en aceite se añadió a un baño de gelificación, preparado también de manera análoga a la del Ejemplo 1, donde el baño de gelificación comprendió 4,5 gramos de *kappa*-carragenina (FMC Corp.), 75,0 gramos de etanol (desestabilizante de la emulsión-ajustador de la densidad), 0,3 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 220,2 gramos de agua desionizada. Después de terminarse la adición, las cápsulas de carragenina así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante alrededor de una hora antes de recuperarlas y secarlas de manera análoga a la del Ejemplo 1, produciendo cápsulas redondas de un diámetro de aproximadamente 4 mm.

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN CARRAGENINA-ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE AGUA EN ACEITE – ACEITE DE SOJA

20 Se preparó una emulsión de agua en aceite de manera análoga a la del Ejemplo 1, donde la emulsión de agua en aceite comprendió 65,0 gramos de aceite de soja, 16,1 gramos de cloruro de calcio dihidrato y 6,4 gramos de agua desionizada, produciendo la emulsión de agua en aceite. Dicha emulsión se añadió a un baño de gelificación, preparado también de manera análoga a la del Ejemplo 1, donde el baño de gelificación comprendió 0,75 gramos de carragenina, 0,75 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 0,30 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20), 3,0 gramos de glicerol y 295,2 gramos de agua desionizada. Una vez terminada la adición, las cápsulas de carragenina-alginato así formadas se dejaron en un baño de gelificación durante alrededor de una hora antes de recuperarse y secarse de manera similar a la del Ejemplo 1, produciendo cápsulas redondas de unos 8-9 mm de diámetro.

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA

35 Con agitación a velocidad moderada usando un homogeneizador, se añadieron lentamente 130,0 gramos de aceite de soja a una solución de 7,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada. Al terminar de hacerse la adición, se agitó la mezcla vigorosamente durante unos 2 minutos usando un homogeneizador, produciendo una emulsión de aceite en agua. Entonces, se añadió la emulsión haciendo caer partes de la misma a través de una boquilla (diámetro 7 mm) a un baño de gelificación que comprendió 12,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL LF 10/60; PM=180.000 Dalton; FMC Corporation), 48,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 240,0 gramos de glicerol (plastificante) y 2.100 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, manteniéndose a una temperatura de unos 60 °C. La adición de la emulsión se terminó en unos 2 minutos. Al terminarse la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante unos 30 minutos. Durante este período de 30 minutos, se tomaron alícuotas de las cápsulas a los 5, 10, 15 y 30 minutos del tiempo en el baño de gelificación. Una porción de cada alícuota de las cápsulas se secó de manera similar a la del Ejemplo 1. Las cápsulas secadas se analizaron en cuanto a elasticidad y resistencia a la fractura sujetando muestras de las cápsulas a pruebas de compresión usando un analizador de textura (TA-XT2, fabricado por Stable Micro Systems, Vienna Court, Lammas Road, Goldaming, Surrey, GU7 1YL, Inglaterra). Las cápsulas secas y húmedas se analizaron también en cuanto al espesor de la película y del gel, respectivamente, rompiendo las cápsulas y observando la sección transversal usando un microscopio óptico (OPTIHOT, fabricado por Nikon Corporation, Fuji Building 2-3, Marunouchi 3-chrome, Chioda-ku, Tokio, Japón). Como se indica en la Tabla 1 a continuación, los resultados de estas pruebas indican que al prolongarse el tiempo en el baño de gelificación, la elasticidad de la cápsula disminuye, mientras que la resistencia a la fractura, el espesor del gel antes de secar y el espesor de la película seca aumentan.

Tabla 1

Cápsula	Tiempo en el baño de gelificación (minutos)			
	5	10	20	30
Elasticidad [fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm]	0,16	0,29	0,39	0,44
Resistencia [fuerza (kg) hasta la ruptura]	11,7	14,8	18,5	18,9
Espesor de la membrana en gel (antes de secar) (en mm)	0,88	0,98	1,05	1,10
Espesor de la película de gel seca (en μm)	100	130	140	150

Las cápsulas que se dejan en el baño de gelificación durante los 30 minutos tienen forma ovalada, un diámetro de 7 mm y longitud de 11 mm. La elevada temperatura de procesamiento causó una velocidad de gelificación más rápida, un contenido de sólidos en la membrana en gel antes de secar más elevado y cápsulas con un aspecto más brillante después del secado.

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE PESCADO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de forma análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprende 110,9 gramos de aceite de pescado (aceite de hígado de bacalao de Møller, Peter Møller), 4,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Dicha emulsión de aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, también preparado de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde el baño de gelificación comprendió 0,6 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (desestabilizador de la emulsión) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión de aceite en agua. Las cápsulas de alginato así formadas tuvieron forma ovalada, con diámetro de 8 mm y una longitud de unos 11 mm. Las cápsulas se secaron de manera análoga a la del Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE MINERAL

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprende 111,9 gramos de aceite mineral (aceite mineral blanco ligero, Aldrich), 4,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Dicha emulsión de aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, también preparado de manera análoga al del Ejemplo 4, donde el baño de gelificación comprendió 0,6 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (desestabilizador de la emulsión) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión de aceite en agua. Las cápsulas de alginato así formadas tuvieron forma ovalada, con diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 11 mm. Las cápsulas se secaron de manera análoga a la del Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN QUITOSANO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprende 70,0 gramos de aceite de soja, 2,2 gramos de polifosfato de sodio (Calgon) (sal metálica polivalente), 0,8 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. El baño de gelificación se preparó disolviendo 15,0 gramos de glicerol (plastificante) y 6,0 gramos de quitosano (C1210, Pronova Biopolymer) en 279,0 gramos de agua desionizada. Después se diluyó una alícuota de 150,0 gramos de la solución de quitosano con 150,0 gramos de agua desionizada. Se añadió gota a gota la emulsión de aceite en agua preparada anteriormente a la solución de quitosano. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión de aceite en agua. Una vez terminada la adición, las cápsulas de quitosano así producidas se dejaron en el baño de gelificación durante 30 minutos antes de recuperarse y secarse de manera análoga a la del Ejemplo 1, produciendo cápsulas redondas con un diámetro de unos 7 mm.

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: RECUBRIMIENTO CON UNA PELÍCULA SECUNDARIA DE ALGINATO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 115,7 gramos de aceite de soja, 3,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Dicha emulsión de aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, también preparado de manera análoga al del Ejemplo 4, donde el baño de gelificación comprendió 0,6 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (desestabilizador de la emulsión) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión de aceite en agua. Una vez terminada la adición, las cápsulas de alginato así formadas se dejaron en el baño de gelificación durante 90 minutos antes de recuperarse, produciendo cápsulas de forma ovalada, con diámetro de unos 7-8 mm y una longitud de unos 10 mm. Las cápsulas recuperadas se colocaron en un equipo de lecho fluido a temperatura ambiente y se secaron durante unos 10 minutos. Se preparó una solución de recubrimiento, que comprendió 7,5 gramos de alginato (PROTANAL LF 10/60), 7,5 gramos de glicerol (plastificante) y 235,0 gramos de agua. Después del período de secado de 10 minutos, se añadieron gradualmente 100 gramos de la solución de recubrimiento a las cápsulas, durante unos 45 minutos. Después de unos 80 minutos de iniciarse el procedimiento de secado y recubrimiento, se sacaron las cápsulas del equipo de lecho fluido y se pusieron en una mesa de laboratorio a la atmósfera, donde se continuó el período de secado durante unas 18 horas. Después de este tiempo, se analizaron las cápsulas en cuanto a elasticidad, resistencia a la fractura y espesor de la película de manera similar a la del Ejemplo 4. También se secó una alícuota de las cápsulas sin recubrimiento para usarse en pruebas de comparación. Como se indica en la Tabla 2 a continuación, los resultados de estas pruebas indican que las cápsulas recubiertas poseen una elasticidad similar a la de las cápsulas sin recubrir, pero son aproximadamente cuatro veces más resistentes a la fractura. El espesor de las cápsulas fue del doble en las cápsulas recubiertas.

Tabla 2

Cápsula	Sin recubrir	Recubierta
Elasticidad [fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm]	0,46	0,54
Resistencia [fuerza (kg) hasta la ruptura]	4,3	17,8
Espesor de la membrana en gel seca (en μm)	80	160

EJEMPLO 9**PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: RECUBRIMIENTO CON UNA PELÍCULA SECUNDARIA DE ALGINATO Y UN SECUESTRANTE DE CITRATO DE SODIO**

5 Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprende 109,8 gramos de aceite de soja, 3,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se preparó un baño de gelificación de manera análoga al del Ejemplo 4, en donde dicho baño de gelificación comprendió 1,8 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 14,4 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 45,0 gramos de glicerol (plastificante) y 1.738,8 gramos de agua desionizada. Se separaron unos 600,0 gramos del baño de gelificación y se añadió la emulsión de aceite en agua preparada anteriormente, como se señaló en el Ejemplo 4. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión de aceite en agua. Una vez terminada la adición, las cápsulas de alginato así formadas se dejaron en el baño de gelificación durante 120 minutos antes de recuperarse, produciendo cápsulas de forma ovalada, con longitud de unos 10 mm y un ancho de 7-8 mm. Las cápsulas recuperadas se colocaron en un equipo de lecho fluido a temperatura ambiente y se secaron durante unos 13 minutos. Se preparó una solución de recubrimiento, que comprendió 3,0 gramos de alginato (PROTANAL LF 10/60), 5,2 gramos de citrato de trisodio dihidrato (secuestrante) y 91,8 gramos de agua. Después del período de secado de 13 minutos, se añadieron gradualmente 67 gramos de la solución de recubrimiento a las cápsulas, durante unos 40 minutos. Después de este tiempo, se sacaron las cápsulas del equipo de lecho fluido y se pusieron en una mesa de laboratorio a la atmósfera, donde se secaron durante unas 18 horas. Al ponerse en agua, las cápsulas recubiertas de la manera indicada mostraron una mayor solubilidad después de 30 minutos. En las pruebas de comparación, se secó y analizó una alícuota de cápsulas recubiertas y no recubiertas de manera similar a la del Ejemplo 4. Como se muestra en la Tabla 3 a continuación, los resultados de estas pruebas indican que las cápsulas sin recubrir son más elásticas y más resistentes a la fractura que las cápsulas recubiertas. El espesor de la película fue más del doble en las cápsulas recubiertas.

Tabla 3

Cápsula	Recubierta	Sin recubrir
Elasticidad [fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm]	0,43	0,76
Resistencia [fuerza (kg) hasta la ruptura]	9,2	5,6
Espesor de la membrana en gel seca (en μm)	90	200

EJEMPLO 10**PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE AGUA EN ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA**

30 Se preparó una emulsión de agua en aceite en agua siguiendo un procedimiento de dos pasos. Primero se preparó una emulsión de agua en aceite añadiendo una solución de 0,6 gramos de bicarbonato de sodio (Prolabo) (material soluble en agua) en 10 gramos de agua a una mezcla de 1,1 gramos de polirricinoleato de poliglicerol (Emulsifier-PGPR 90) dispersado en 90 gramos de aceite de soja. Al terminarse la adición, la mezcla se agitó vigorosamente usando un homogeneizador, obteniéndose una emulsión de agua en aceite. Después, dicha emulsión de agua en aceite se añadió lentamente a una solución de 3,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente – Tween 20) y 10 gramos de agua desionizada, produciéndose una emulsión de agua en aceite en agua. Dicha emulsión se añadió a un baño de gelificación de forma análoga a la usada en el Ejemplo 1, obteniéndose cápsulas estables de gel de alginato.

EJEMPLO 11**PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: DÁNDOLE FORMA A LA EMULSIÓN EN UN MOLDE TRATADO CON UN RECUBRIMIENTO SUPERFICIAL**

45 Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 173,5 gramos de aceite de soja, 4,5 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,2 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 15,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se preparó un baño de gelificación, nuevamente de manera análoga al del Ejemplo 4, que

comprendió 0,6 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante) y 600 gramos de agua desionizada. Se trató un molde de plástico flexible atomizándolo o cubriéndolo con una película fina de una alícuota de la solución de alginato del baño de gelificación, en la forma preparada anteriormente, hasta cubrir las cavidades del molde de 1 cm de altura por 1,5 cm de ancho. Se colocaron partes de la emulsión, preparada como se indicó anteriormente, en las cavidades del molde, impartiendo así un recubrimiento superficial al menos a parte de las partes de la emulsión. Se dejó que las partes de la emulsión permaneciesen en el molde durante un período de unos 5 a 20 segundos y entonces se añadieron al baño de gelificación invirtiendo el molde sobre el baño de gelificación y presionando cuidadosamente las partes moldeadas de la emulsión para expulsarlas del molde. Las partes de la emulsión salieron fácilmente del molde, sin alteración de la forma. Una vez en el baño de gelificación, la formación de las cápsulas de alginato procedió de manera análoga a la del Ejemplo 4. Se sacaron las cápsulas del baño de gelificación y se secaron, también de manera análoga a la usada en el Ejemplo 4. Se repitió el proceso atomizando o cubriendo el molde con una solución acuosa al 1% de un alginato de peso molecular más alto (PROTANAL SF 200). El proceso se repitió nuevamente atomizando o cubriendo el molde con una solución acuosa al 1% de un alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/60). En ambos procesos repetidos, las partes de la emulsión salieron fácilmente del molde, sin alteración de la forma.

EJEMPLO 12

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA

Se añadieron lentamente y con agitación moderada usando un homogeneizador 400,0 gramos de aceite de soja a una solución de 20,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada. Una vez terminada la adición, se agitó vigorosamente la mezcla durante unos 2 minutos usando un homogeneizador, obteniéndose una emulsión de aceite en agua. La emulsión se añadió como fragmentos cilíndricos, obtenidos mediante extrusión de la emulsión a través de un orificio (diámetro 7 mm) y cortándose manualmente con un cuchillo metálico, para caer en un baño de gelificación que comprendió 12,0 de un alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/60), 18,0 gramos de pectina (Grindsted AMD 780, Danisco Ingredients, EE. UU.), 60,0 gramos de glicerol (AnalR, BDH, VWR International, Ltd., Reino Unido) y 510 gramos de agua desionizada. Se agitó el baño de gelificación a velocidad moderada, manteniéndose a una temperatura de unos 22 °C. Se terminó de hacer la adición de la emulsión en unos 2 minutos. Al terminarse la adición, las cápsulas de alginato-pectina así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante 19 minutos más. Las cápsulas se sacaron del baño con un tamiz y se enjuagaron con agua para eliminar el baño de gelificación que no había reaccionado. Las cápsulas se secaron de manera similar a la del Ejemplo 1, produciendo cápsulas ovaladas con un diámetro de 7 mm y una longitud de 14 mm. Las cápsulas secas tenían un contenido total de humedad de 3,8% en peso.

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-PROPILENGLICOL-ALGINATO (PGA) DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: CÁPSULAS DESINTEGRANTES EN ÁCIDO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 390 gramos de aceite de soja, 12,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 3,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadió la emulsión de aceite en agua a un baño de gelificación, nuevamente de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 6,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de alginato de propilenglicol de peso molecular promedio ponderado bajo (PGA) (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (AnalR)(plastificante) y 510,0 gramos de agua desionizada. Se añadió la emulsión al baño de gelificación durante 2 minutos y se dejó en dicho baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y encapsulación de la emulsión de aceite en agua. Se secaron las cápsulas en una mesa de laboratorio con aire circulante proveniente de un ventilador durante 48 horas, y después de secarse, las cápsulas de alginato-PGA así formadas presentaron forma ovalada, con un diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 13 mm, el contenido de agua fue de 6,4%. Las cápsulas cumplen con la prueba de desintegración dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0016 para cápsulas blandas usando HCl 0,1M como el medio líquido.

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-PROPILENGLICOL-ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: CÁPSULAS DESINTEGRANTES EN ÁCIDO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 390 gramos de aceite de soja, 11,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,5 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadió la emulsión de aceite en agua a un baño de gelificación de manera análoga a la

del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 7,2 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de PGA de bajo peso molecular (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (AnalR)(plastificante), 80 gramos de una solución de maltitol al 75% (Maltisweet 3145, 75%, SPI Polyols, EE. UU.) y 428,8,0 gramos de agua desionizada. Se añadió la emulsión al baño de gelificación durante 2 minutos, y se dejó en dicho baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y encapsulación de la emulsión de aceite en agua. Se secaron las cápsulas en una mesa de laboratorio con aire circulante proveniente de un ventilador durante 48 horas, y después de secarse, las cápsulas de alginato-PGA así formadas presentaron forma ovalada, con un diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 14 mm. Las cápsulas cumplen con la prueba de desintegración dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0016 para cápsulas blandas usando HCl 0,1M como el medio líquido.

EJEMPLO 15

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-PROPILENGLICOL-ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: ENDURECIMIENTO ADICIONAL EN UNA SOLUCIÓN DE LACTATO DE CALCIO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 390 gramos de aceite de soja, 11,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,5 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadió la emulsión de aceite en agua a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 7,2 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de PGA de bajo peso molecular (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (plastificante) y 508,8 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y encapsulación de la emulsión de aceite en agua. Se añadió la emulsión al baño de gelificación durante 2 minutos, y después de 19 minutos más, se recolectaron y enjuagaron las cápsulas con agua durante 5 segundos y se transfirieron a un baño de endurecimiento que comprendió 1,54 gramos de lactato de calcio (Merck), 50 gramos de glicerol (plastificante) y 448,46 gramos de agua desionizada. Se dejaron las cápsulas en el baño de endurecimiento durante 5 minutos. Se secaron las cápsulas en una mesa de laboratorio con aire circulante proveniente de un ventilador durante 48 horas. Después de secarse, las cápsulas de alginato-PGA así formadas presentaron forma ovalada, con un diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 14 mm, con un contenido de agua de 7,4%. Las cápsulas cumplen con la prueba de desintegración dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0016 para cápsulas blandas usando HCl 0,1M como el medio líquido.

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-CARRAGENINA-PROPILENGLICOL-ALGINATO (PGA) DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: CÁPSULAS DESINTEGRANTES EN ÁCIDO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 480 gramos de aceite de soja, 20,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se preparó un baño de gelificación que comprendió 15,0 gramos de un alginato de bajo peso molecular (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de kappa-carragenina (A-CAT, FMC Corporation), 60,0 gramos de PGA de bajo peso molecular (Duckloid SLF-3, Kibun), 150,0 gramos de glicerol (plastificante) y 1260,0 gramos de agua desionizada, disolviendo el alginato, carragenina y PGA en el agua desionizada a 80 °C con agitación vigorosa durante 20 minutos. A 500 gramos del baño de gelificación mencionado anteriormente, se añadió la emulsión de manera análoga a del Ejemplo 12 durante 2 minutos, y se dejó en dicho baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a 35 °C durante la adición y encapsulación de la emulsión de aceite en agua. Se secaron las cápsulas en una mesa de laboratorio con aire circulante proveniente de un ventilador durante 48 horas, y después de secarse, las cápsulas de alginato-carragenina-PGA así formadas presentaron forma ovalada, con un diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 13 mm. Las cápsulas cumplen con la prueba de desintegración dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0016 para cápsulas blandas usando HCl 0,1M como el medio líquido.

EJEMPLO 17

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-ALCOHOL POLIVINÍLICO (PVA) DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: CÁPSULAS DESINTEGRANTES EN ÁCIDO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 269,8 gramos de aceite de soja, 10,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 2,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 20,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadieron 24,1 gramos de la emulsión de aceite en agua a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 6,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 18,0 gramos de alcohol polivinílico (PVA) (PM 30.000-70.000 Dalton, Sigma), 60,0 gramos de glicerol (AnalR)(plastificante), 120 gramos de una solución de maltitol al 75%

(Maltisweet 3145, 75%, SPI Polyols, EE. UU.) y 396,0 gramos de agua desionizada. Se añadió la emulsión al baño de gelificación durante 2 minutos y se dejó en dicho baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y encapsulación de la emulsión de aceite en agua. Se secaron las cápsulas en una mesa de laboratorio con aire circulante proveniente de un ventilador durante 48 horas, y después de secarse, las cápsulas de alginato-PVA así formadas presentaron forma ovalada, con un diámetro de unos 8 mm y una longitud de unos 13 mm. Las cápsulas cumplen con la prueba de desintegración dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0016 para cápsulas blandas usando HCl 0,1M como el medio líquido.

EJEMPLO 18

10 PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-ACETATO FTALATO DE CELULOSA DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – MEJORA DE LAS PROPIEDADES ENTÉRICAS

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 600 gramos de aceite de soja, 25,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 50,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. La emulsión de aceite en agua mencionada anteriormente se añadió a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 9,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL LF 10/60), 6,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 60,0 gramos de glicerol (AnalR)(plastificante), 12,0 gramos de acetato ftalato de celulosa (Eastman Chemical Company, EE. UU.) y 513,0 gramos de agua desionizada, ajustándose el pH del baño de gelificación a 11 con solución de NaOH 1M. La adición al baño de gelificación tardó 2 minutos y las cápsulas formadas se dejaron en el baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la formación de las cápsulas. Las cápsulas se secaron de manera análoga a la del Ejemplo 1 y después de secarse, las cápsulas de alginato así formadas presentaron forma alargada, con un diámetro de unos 7,5 mm y una longitud de unos 13 mm. Las cápsulas así formadas cumplen con la prueba dada en la Farmacopea Europea 01/2002:0013 para cápsulas gastroresistentes, usando un tampón de fosfato 50 mM a pH 6,8.

EJEMPLO 19

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: CONTENIDO ALTO EN SÓLIDOS-CARBONATO DE CALCIO

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 80 gramos de aceite de soja, 4,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadió una mezcla de 35 gramos de carbonato de calcio (Merck) y 20 gramos de la emulsión de aceite en agua mencionada anteriormente a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 9,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL LF 10/60), 6,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 60,0 gramos de glicerol (plastificante) y 525,0 gramos de agua desionizada. La adición al baño de gelificación tardó 2 minutos y las cápsulas así formadas se dejaron en el baño durante 19 minutos más, antes de recolectarse y enjuagarse brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la formación de las cápsulas. Se secaron las cápsulas de manera análoga a la del Ejemplo 1 y después de secarse, las cápsulas presentaron forma alargada, con un diámetro de unos 7,5 mm y una longitud de unos 12 mm, el contenido de agua fue de 1,0%. Se calculó que la cantidad de carbonato de calcio en las cápsulas secas finales fue 62%.

EJEMPLO 20

45 PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: ESTABILIDAD DE LAS CÁPSULAS SECAS

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 1000 gramos de aceite de soja, 50,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 10,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 100,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión de aceite en agua. Se añadieron 132 gramos de la emulsión preparada a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 50,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL LF 10/60), 200,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 1000 gramos de Sorbitol Special (SPI Polyols, EE. UU.) y 8750 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a velocidad moderada y se mantuvo a una temperatura de unos 60 °C. La adición de la emulsión se hizo en unos 2 minutos. Al terminarse la adición, las cápsulas de alginato así formadas se dejaron en el baño durante 19 minutos más. Las cápsulas se sacaron del baño con un tamiz y se enjuagaron con agua para eliminar el baño de gelificación que no había reaccionado. Se secaron las cápsulas de manera análoga a la del Ejemplo 1. Después de secarse, las cápsulas se pusieron en recipientes de plástico cerrados y abiertos y se insertaron en una incubadora a 40 °C con una humedad relativa del 75%. Las cápsulas se evaluaron durante un período

de 6 meses y los resultados se indican en la Tabla 4 a continuación. Las cápsulas tuvieron forma ovalada. Se hizo la prueba de desintegración siguiendo la prueba de la Farmacopea Europea 4, 01/2002:0016, para cápsulas gastrorresistentes, usando un tampón de fosfato 50 mM, con pH 6,8.

Tabla 4

Semanas	0	4	4	12	12	26	26
Recipiente	Inicio	Abierto	Cerrado	Abierto	Cerrado	Abierto	Cerrado
Parámetros de prueba							
Resistencia, fuerza de compresión 0,5 mm (g)	1224	382	661	362	429	576	565
DESV. EST. (g) n=5	66	221	198	45	48	102	33
Resistencia, fuerza de fractura (kg)	16,7	12,2	16,4	13,4	12,9	13,7	15,2
DESV. EST. (kg) n=5	3,7	3,8	1,8	2,9	3,8	3,4	3,1
Espesor de la película de gel seca (en μm)	150	110	110	110	110	130-140	130-140
Escape de aceite	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ruptura de la cápsula	Ninguno	Ninguno	Ninguno	2/14	Ninguno	2/14	Ninguno
Desintegración	Cumple con la prueba	No determinada	No determinada	Cumple con la prueba			

5 DESV. EST. = Desviación estándar de las determinaciones de 5 cápsulas

EJEMPLO 21

PREPARACIÓN Y ENCAPSULACIÓN EN ALGINATO-CARRAGENINA DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: ESTABILIDAD DE LAS CÁPSULAS SECAS

10 Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 109,5 gramos de aceite de soja (Mills, Noruega), 4,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato (Merck), 1,0 gramos de cloruro de potasio (Merck), 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 12,0 gramos de agua desionizada, produciéndose la emulsión. Una parte de la emulsión así preparada se añadió a un baño de gelificación de manera análoga a la del Ejemplo 12, donde el baño de gelificación comprendió 12,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 12,0 gramos de kappa-carragenina (A-CAT, FMC Corporation), 60 gramos de Sorbitol Special (SPI Polyols, EE. UU.) y 516 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a velocidad moderada y se mantuvo a una temperatura de unos 60 °C. La adición de la emulsión se hizo en unos 2 minutos. Al terminarse la adición, las cápsulas de alginato-carragenina así formadas se dejaron en el baño durante 19 minutos más. Las cápsulas se sacaron del baño con un tamiz y se enjuagaron rápidamente con agua para eliminar el baño de gelificación que no había reaccionado. Se secaron las cápsulas de manera análoga a la del Ejemplo 1. Después de secarse, las cápsulas se pusieron en recipientes de plástico cerrados y se insertaron en una incubadora a 40 °C con una humedad relativa del 75%. Se evaluaron las cápsulas durante un período de 6 meses, y los resultados se indican en la Tabla 5 a continuación. Las cápsulas tuvieron forma ovalada. Se hizo la prueba de desintegración siguiendo la prueba de la Farmacopea Europea 4, 01/2002:0016, prueba para cápsulas blandas, usando HCl 0,1M como medio líquido.

25

Tabla 5

Semanas	0	4	12	26
Parámetros de prueba				
Resistencia, fuerza de compresión 0,5 mm (g)	331	124	99	85
DESV. EST. (g) n=5	16	10	19	5
Resistencia, fuerza de fractura (kg)	9,1	8,6	8,6	4
DESV. EST. (kg) n=5	2,2	1,1	0,9	1,3
Espesor de la película de gel seca (en μm)	170	210	230	220
Escape de aceite	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ruptura de la cápsula	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Desintegración	Cumple con la prueba	No determinada	Cumple con la prueba	Cumple con la prueba

DESV. EST. = Desviación estándar de las determinaciones de 5 cápsulas

EJEMPLO 22

PREPARACIÓN DE UNA EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA – ACEITE DE SOJA: ESTABILIDAD DE LA EMULSIÓN COMO FUNCIÓN DEL TIEMPO Y LA TEMPERATURA

5

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 520 gramos de aceite de soja, 14,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada, produciéndose una emulsión de aceite en agua. Se llenaron 5 probetas (25 ml) hasta el borde con unos 30 gramos de la emulsión. Se cubrieron con parafilm y se guardaron durante 24 horas a 5 °C, 20 °C, 40 °C, 60 °C y 80 °C y se examinaron visualmente. No se observaron indicaciones de desestabilización durante este período a todas las temperaturas. La emulsión en la probeta a 80 °C se transfirió después de 24 horas a 20 °C y se examinó visualmente durante 35 días más. No se observaron indicaciones de desestabilización durante este período.

10

EJEMPLO 23

ESPESOR DE LA PELÍCULA, VARIABILIDAD Y PESO DE LA PELÍCULA CONTRA EL PESO DE LA CÁPSULA – COMPARACIÓN CON LAS CÁPSULAS DE GELATINA VENDIDAS COMERCIALMENTE

15

Se preparó una emulsión de aceite en agua de manera análoga a la del Ejemplo 4, donde la emulsión de aceite en agua comprendió 131,5 gramos de aceite de soja (Mills, Noruega), 6,0 gramos de cloruro de calcio dihidrato (Merck), 1,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20, Fluka) y 10,0 gramos de agua desionizada, produciéndose una emulsión de aceite en agua. Se añadieron entonces 19,8 gramos de la emulsión preparada de manera análoga a la del Ejemplo 12, usando un diámetro del orificio de 6 mm, a un baño de gelificación, que comprendió 12,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado más alto (PROTANAL LF 10/60), 18,0 gramos de un alginato de peso molecular promedio ponderado bajo (PROTANAL LFR 5/60), 180,0 gramos de glicerol (AnalR) y 990 gramos de agua desionizada. Se agitó el baño de gelificación a una velocidad moderada y se mantuvo a una temperatura de unos 25 °C. La adición de la emulsión se hizo en 2 minutos. Al terminarse la adición, las cápsulas de alginato así formadas se dejaron en el baño durante 19 minutos más. Las cápsulas se sacaron del baño con un tamiz y se enjuagaron con agua para eliminar el baño de gelificación que no había reaccionado. Las cápsulas se secaron de manera análoga a la del Ejemplo 1, produciéndose cápsulas de forma alargada, con un diámetro de unos 6,8 mm y una longitud de unos 9,8 mm. El peso total de las cápsulas secas fue 250 miligramos, con un peso de las paredes de unos 41 mg. Se calculó que la cantidad de humedad en la cápsula seca era 6,2% en peso. El espesor de la película de las cápsulas descritas anteriormente y las cápsulas de los Ejemplos 12 y 17 se compararon con 4 cápsulas de gelatina vendidas comercialmente. El espesor de la película se obtuvo determinando el espesor de la película del corte transversal de las cápsulas. Las cápsulas se fotografiaron usando una cámara Kappa CF 11/1 (Kappa messtechnik gmbh, Gleichen, Alemania) sobre un microscopio estereoscópico Nikon SMZ-10 (Nikon Corporation), las copias de las fotografías se evaluaron manualmente y se calculó el espesor de la película en 8 posiciones uniformemente espaciadas. La excepción fueron las cápsulas del Ejemplo 17, donde la delgadez de la película hizo que este método resultase difícil y las cápsulas se midieron directamente en 8 posiciones uniformemente espaciadas en un

20

25

30

35

microscopio Nikon OPTIHOT. Los resultados se indican en la Tabla 6 a continuación. Se calcularon el promedio (Pr) y la desviación estándar relativa (%DER) del espesor de la película. Los cálculos del peso de la película vs. el peso total (%peso película) se hicieron para todas las cápsulas dividiendo el peso de la película por el peso total de la cápsula. El peso de la película se obtuvo después de eliminar el contenido de las cápsulas y de limpiarlas completamente.

5 Tabla 6

Cápsula	Fabricante/lote	Pr (µm)	% DER	% peso película
Ejemplo 12	FMC	161	2,5	16
Ejemplo 17	FMC	61	5,3	5,7
Ejemplo 22	FMC	157	7,2	16
Gelatina	Triomega®, Pronova Biocare, 215741A	452	16,2	32
Gelatina entérica	Mintec™, Monmouth Pharmaceuticals Ltd., Reino Unido BN95822EC/1	526	13,9	39
Gelatina	Möller's Dobbelt, Peter Möller, Noruega, L93468	514	12,3	36
Gelatina	Triomega Kids®, Pronova Biocare, 4210104/I TD3057	559	11,7	35

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula sin costura que comprende una membrana en gel de polisacárido en la superficie externa, donde dicha cápsula es alargada, ovalada o cilíndrica y se obtiene por un proceso que comprende:
 - 5 (i) la preparación de una emulsión que comprende al menos uno de los siguientes: aceite, agua, al menos un emulgente y al menos una sal metálica monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y un ácido, donde dicho aceite está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la emulsión; siempre y cuando la emulsión no contenga mucílago de membrillo;
 - (ii) la adición de partes de dicha emulsión a un baño de gelificación acuosa que comprende al menos un polisacárido iónico para formar cápsulas alargadas, ovaladas o cilíndricas; y
 - 10 (iii) optativamente, el secado de la cápsula producida eliminando el agua.
2. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha emulsión se deshidrata y se mantiene la estructura de dicha emulsión.
3. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha emulsión es una emulsión de aceite en agua.
4. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha emulsión es una emulsión de agua en aceite.
- 15 5. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha emulsión es una emulsión de agua en aceite en agua.
6. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha emulsión comprende además al menos un componente seleccionado entre un agente farmacéutico, un agente veterinario, un suplemento nutricional, un agente agrícola, un ingrediente cosmético, un colorante y un alimento.
- 20 7. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 6, donde al menos un componente es un agente farmacéutico.
8. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha cápsula es entérica o de liberación prolongada.
9. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde al menos un polisacárido iónico es un alginato con un peso molecular promedio ponderado de 20.000 Dalton a 500.000 Dalton.
- 25 9. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 9, donde al menos un polisacárido iónico comprende una mezcla de:
 - (i) un alginato con un peso molecular promedio ponderado de 30.000 Dalton a 40.000 Dalton; y
 - (ii) un alginato con un peso molecular promedio ponderado de 150.000 Dalton a 500.000 Dalton.
- 30 11. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 10, donde dicha mezcla de (i) y (ii) se encuentra en una tasa de 0,1 a 20:1.
12. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 10, donde dicha tasa es de 1 a 16:1.
13. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha membrana en gel iónica comprende un alginato, donde dicho alginato tienen un contenido G de al menos 30%.
- 35 14. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha membrana en gel polisacárido comprende un alginato, donde dicho alginato tiene un contenido G de al menos 30%.
15. Una cápsula como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14, donde dicho contenido G es de 40% a 80%.
- 40 16. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, con un diámetro de la cápsula húmeda de 1 milímetro a 40 milímetros, donde dicha membrana en gel tiene un espesor de 0,3 milímetros a 4 milímetros.
17. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha cápsula se seca y dicha membrana en gel es una película en gel de polisacárido seco en la superficie externa que constituye hasta un 30% en peso de la cápsula sin costuras seca.
- 45 18. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 17, donde dicha película en gel de polisacárido seco constituye hasta 10% en peso de la cápsula sin costuras seca.

19. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, con un diámetro de la cápsula seca de 0,5 milímetros a 35 milímetros, donde dicha película en gel de polisacárido seco tiene un espesor de 40 μm a 500 μm .
20. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha membrana en gel de polisacárido comprende una membrana en gel de alginato.
- 5 21. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicha membrana en gel de polisacárido comprende además uno o más formadores de película secundaria que comprenden al menos uno de los siguientes: acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxicelulosa, acetato de polivinilftalato, acetato de polivinilbutirato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, alginato de propilenglicol, alcohol polivinílico, carrageninas, pectinas, quitosanos, goma de guar, goma arábica, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidones y maltodextrinas.
- 10 22. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite es un agente farmacéutico, un suplemento nutricional, un aceite saborizante o un alimento.
- 15 23. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 22, donde dicho aceite es un agente farmacéutico.
24. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite es un vehículo para principios activos solubles en aceite y dicho principio activo soluble en aceite comprende un agente farmacéutico, nutricional, sabor, aroma o un alimento.
- 20 25. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite comprende al menos un ácido o ésteres grasos.
26. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite es aceite de pescado.
27. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite está presente en una emulsión de aceite en agua en una cantidad de 70% en peso a 98% en peso de dicho aceite, agua, emulgente, sal monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.
- 25 28. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 27, donde dicho aceite está presente en dicha emulsión de aceite en agua en una cantidad de 85% en peso a 95% en peso de dicho aceite, agua, emulgente, sal monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.
29. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 1, donde dicho aceite está presente en una emulsión de agua en aceite en una cantidad de 65% en peso a 85% en peso de dicho aceite, agua, emulgente, sal monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.
- 30 30. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 29, donde dicho aceite está presente en dicha emulsión de agua en aceite en una cantidad de 70% en peso a 80% en peso de dicho aceite, agua, emulgente, sal monovalente soluble en agua, sal metálica polivalente y ácido.
31. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 5, donde dicha cápsula comprende un recubrimiento.
- 35 32. Una cápsula como la indicada en la reivindicación 31, donde el recubrimiento se selecciona entre el grupo formado por un formador de película secundaria, un secuestrante o ambos.