

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 623**

51 Int. Cl.:

A23L 1/0562 (2006.01)
B01J 13/10 (2006.01)
B01J 13/08 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01)
A23L 1/056 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2006 E 06727590 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1846153**

54 Título: **Microcápsulas y emulsiones que contienen gelatina de Bloom bajo y métodos para fabricar y utilizar las mismas**

30 Prioridad:

21.01.2005 US 40820
15.09.2005 US 227961

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2014

73 Titular/es:

DSM NUTRITIONAL PRODUCTS AG (100.0%)
Wurmisweg 576
4303 Kaiseraugst, CH

72 Inventor/es:

ZHANG, WEI;
JIN, YULAI;
CURTIS, JONATHAN MICHAEL y
BARROW, COLIN JAMES

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 445 623 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

Microcápsulas y emulsiones que contienen gelatina de Bloom bajo y métodos para fabricar y utilizar las mismas

5 ANTECEDENTES

El uso de microcápsulas para suministrar compuestos a un sujeto ha sido bien establecido. La selección del material microencapsulante puede variar en función del modelo de liberación deseado y del compuesto a encapsular. Un material de este tipo que se ha utilizado es la gelatina. Las gelatinas se utilizan ampliamente para formular productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas. Una clase particular de gelatinas que son de interés son las gelatinas de Bloom bajo. Por ejemplo, la gelatina de pescado ha adquirido interés a lo largo de los años como una alternativa a la gelatina bovina y porcina, especialmente como resultado de preocupaciones sobre BSE (encefalopatía espongiforme bovina) (1). La gelatina de pescado también puede ser un producto kosher a diferencia de la gelatina porcina. Gelatina de pescado producida a partir de peces de agua caliente tiene índices de Bloom similares a la gelatina bovina y porcina con un sabor desagradable y un olor desagradable (2) indeseables, pero es una fuente limitada e impone un precio más elevado. En contraposición, la gelatina procedente de peces de agua fría no tiene índice de Bloom, pero proviene de recursos menos utilizados. Por lo tanto, existe una fuerte justificación económica de intentar utilizar una gelatina de pescado de Bloom bajo frente a gelatina de Bloom alto. Adicionalmente, el uso de gelatinas de Bloom bajo requiere temperaturas de reacción más bajas, lo cual puede prolongar la estabilidad del compuesto microencapsulado, así como reducir los tiempos de procesamiento y reducir el consumo de energía. En esta memoria se describen microcápsulas y emulsiones preparadas a partir de gelatina de Bloom bajo y métodos para producir y utilizar las mismas.

El documento US4867986 A describe composiciones de aceite con contenido en ácidos omega-tres, estables al almacenamiento, biodisponibles, libremente fluyentes y microemulsionadas en forma de microesferas y macroesferas, consistiendo dichas composiciones esencialmente en (1) hasta aproximadamente 70% en peso de un aceite con contenido en ácidos omega-tres y (2) gelatina, en que el aceite está microemulsionado por parte de la gelatina. Se describen también procedimientos para su preparación y aplicaciones del producto que incluyen formas sólidas tipo comprimido, polvos secos y emulsiones que se pueden tomar con cuchara y bebibles.

El documento US3526682 A describe un método para preparar microcápsulas de una dispersión acuosa de productos farmacéuticos inmiscibles en agua en sol coloidal, obligando a pasar por centrifugación a porciones diminutas de la dispersión a través de una película de sol de gelatina. Las gotitas resultantes están revestidas y encapsuladas por parte del sol de gelatina que luego se enfría antes de la difusión sustancial de dicha dispersión en el revestimiento. Las cápsulas se pueden secar para modificar físicamente el revestimiento a una envuelta impermeable endurecida.

El documento WO2004041251 A1 describe microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos que tienen múltiples envolturas, al menos una de las cuales está formada por un complejo de un coacervado de dos componentes de materiales de la envoltura. El coacervado complejo puede ser el mismo o diferente para cada una de las envolturas. También se proporcionan métodos para producir las microcápsulas.

SUMARIO

La invención se refiere a una microcápsula, a un procedimiento para preparar la microcápsula, a un alimento que comprende la microcápsula, a una formulación farmacéutica que comprende la microcápsula y a un método para suministrar una sustancia de carga no terapéutica a un sujeto según se define en las reivindicaciones.

Se describen en esta memoria microcápsulas y emulsiones preparadas a partir de gelatina de Bloom bajo y métodos para producir y utilizar las mismas. Las ventajas descritas en esta memoria se recogerán, en parte, en la descripción que sigue y, en parte, resultarán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos más adelante. Las ventajas descritas a continuación se realizarán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones particularmente reseñados en las reivindicaciones adjuntas. Ha de entenderse que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue a continuación son ilustrativas y explicativas únicamente y no son restrictivas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos que se acompañan, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos descritos más adelante.

La Figura 1 muestra un dibujo de una microcápsula de múltiples núcleos.

La Figura 2 muestra un dibujo de una microcápsula de un núcleo.

5 La Figura 3 muestra microcápsulas (60% de sustancia de carga) preparadas mediante emulsificación de aceite de pescado en una disolución de gelatina de pescado de Bloom cero (40°C) a 7.500 rpm durante 5 minutos, seguida de coacervación del complejo, enfriamiento hasta 4°C y reticulación con una transglutaminasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 Antes de revelar y describir los presentes compuestos, materiales compuestos, composiciones y/o métodos, ha de entenderse que los aspectos descritos a continuación no están limitados a compuestos, métodos de síntesis ni usos específicos, ya que los mismos pueden, naturalmente, variar. Ha de entenderse también que la terminología utilizada en esta memoria es con el fin de describir aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante.

15 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen se hará referencia a un cierto número de términos y expresiones que serán definidos para que tengan los siguientes significados:

20 Ha de señalarse que, tal como se utiliza en la parte descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias en plural, a menos que el contexto dictamine claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un soporte farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de dichos soportes, y similares.

25 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el fenómeno o circunstancia descrito subsiguientemente puede o puede no producirse, y que la descripción incluye casos en los que el fenómeno o la circunstancia se produce y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, la frase “alquilo inferior opcionalmente sustituido” significa que el grupo alquilo inferior puede o puede no estar sustituido, y que la descripción incluye tanto alquilo inferior no sustituido como alquilo inferior en el que existe sustitución.

30 Los intervalos se pueden expresar en esta memoria como de “aproximadamente” un valor particular y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del “aproximadamente” precedente, se comprenderá que el valor particular forma otro aspecto. Además, se entenderá que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en
35 relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final.

I. Composiciones

40 Se describen materiales, composiciones y componentes que se pueden utilizar para, se pueden utilizar junto con, se pueden utilizar en la preparación de o son productos del método y de las composiciones descritos. Estos y otros materiales se describen en esta memoria, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales y que, aún cuando pueda no describirse explícitamente una referencia específica de cada una de diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos, cada uno se contempla y describe específicamente en esta memoria. Así, si se describe una clase de
45 moléculas, A, B y C así como una clase de moléculas D, E y F y se describe un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se cita individualmente, cada una se contempla individual y colectivamente. Así, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F se contemplan específicamente y deberían considerarse descritas de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. De igual manera, también se contempla y describe específicamente cualquier subconjunto o combinación de éstos. Así, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se contempla específicamente y debería considerarse descrito de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, que incluyen, pero no se limitan a etapas
50 adicionales que se puedan realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada una de
55 dichas combinaciones se contempla específicamente y debería considerarse descrita.

a. Microcápsulas

Se describen en esta memoria microcápsulas que comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, teniendo cada una de las microcápsulas primarias individuales una envoltura primaria, en donde la sustancia de carga está encapsulada por la envoltura primaria, en donde la aglomeración está encapsulada por una envoltura externa, en donde la envoltura primaria y/o la envoltura externa comprende gelatina que tiene un índice de Bloom menor que 50. A estas microcápsulas se les alude en esta memoria como "microcápsulas de múltiples núcleos". Con referencia a la Figura 1, la sustancia de carga está en el núcleo 10 y está rodeada por la envoltura primaria 12. Las envolturas primarias quedan luego encapsuladas por la envoltura externa 14.

Se describen en esta memoria microcápsulas que comprenden una sustancia de carga, una envoltura primaria y una envoltura secundaria, en donde la envoltura primaria encapsula a la sustancia de carga y la envoltura secundaria encapsula a la sustancia de carga y la envoltura primaria, en donde la envoltura primaria y/o la envoltura secundaria comprende gelatina que tiene un índice de Bloom menor que 50. A estas microcápsulas se les alude en esta memoria como "microcápsulas de un núcleo". Haciendo referencia a la Figura 2, la sustancia de carga se encuentra en el núcleo 20 y está rodeada por la envoltura primaria 22. La envoltura primaria está luego encapsulada por la envoltura secundaria 24.

La sustancia de carga puede ser cualquier sustancia que no sea enteramente soluble en la mezcla acuosa. En un aspecto, la sustancia de carga es un sólido, un líquido hidrofóbico o una mezcla de un sólido y un líquido hidrofóbico. En otro aspecto, la sustancia de carga comprende una grasa, un aceite, un lípido, un fármaco (p. ej. molécula pequeña), una sustancia biológicamente activa, un suplemento nutritivo (p. ej. vitaminas), un compuesto saboreante, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de aceites incluyen, pero no se limitan a aceites animales (p. ej. aceite de pescado, aceite de mamífero marino, etc.), aceites vegetales (p. ej. canola o colza), aceites minerales, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. La sustancia de carga puede ser una sustancia oleosa purificada o parcialmente purificada tal como un ácido graso, un triglicérido o éster del mismo, o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, la sustancia de carga puede ser un carotenoide (p. ej. licopeno), un agente de saciedad, un compuesto saboreante, un fármaco (p. ej. un fármaco insoluble en agua), un producto en partículas, un producto químico agrícola (p. ej. herbicidas, insecticidas, fertilizantes) o un ingrediente de la acuicultura (p. ej. alimento, pigmento). Cuando la sustancia de carga es un aceite de pescado, se puede utilizar cualquier aceite de pescado. Ejemplos específicos de aceites de pescado adecuados incluyen, pero no se limitan a aceites de pescado del Atlántico, aceites de pescado del Pacífico, aceites de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado prensado ligero, aceite de pescado tratado alcalino, aceite de pescado tratado térmicamente, aceite de pescado pardo ligero y pesado, aceite de atún, aceite de róbalo, aceite de halibut, aceite de pez espada, aceite de barracuda, aceite de bacalao, aceite de sábalo, aceite de sardina, aceite de anchoa, aceite de capelín, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de caballa del Atlántico, aceite de sábalo del Atlántico, aceite de salmónidos, aceite de tiburón, y similares.

En un aspecto, la sustancia de carga comprende uno o más ácidos grasos. En un aspecto, el ácido graso comprende al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18 o al menos 20 átomos de carbono. En algunos ejemplos específicos, los ácidos grasos y residuos de los mismos pueden contener 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ó 45 átomos de carbono, en que cualquiera de los valores establecidos puede formar un punto final superior o inferior cuando sea apropiado. En otros ejemplos, los ácidos grasos pueden comprender una mezcla de ácidos grasos que tenga un intervalo de átomos de carbono. Por ejemplo, los ácidos grasos pueden comprender de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 40, de aproximadamente 12 hasta aproximadamente 38, de aproximadamente 14 hasta aproximadamente 36, de aproximadamente 16 hasta aproximadamente 34, de aproximadamente 18 hasta aproximadamente 32 o de aproximadamente 20 hasta 30 átomos de carbono.

Los ácidos grasos pueden estar saturados, insaturados o pueden ser una mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados. Por "saturado" se quiere dar a entender que la molécula no contiene dobles ni triples enlaces carbono-carbono. Por "insaturado" se quiere dar a entender que la molécula contiene al menos un doble o triple enlace carbono-carbono.

En un aspecto, la sustancia de carga puede ser un ácido graso omega-3. Ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen, pero no se limitan a ácido α -linolénico (18:3 ω 3), ácido octadecatetraenoico (18:4 ω 3), ácido eicosapentaenoico (20:5 ω 3) (EPA), ácido docosahexaenoico (22:6 ω 3) (DHA), ácido docosapentaenoico (22:5 ω 3) (DPA), ácido eicosatetraenoico (20:4 ω 3), ácido uncospentaenoico (21:5 ω 3), ácido docosapentaenoico (22:5 ω 3) y

derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Muchos tipos de derivados de ácidos grasos omega-3 son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de derivados adecuados incluyen, pero no se limitan a ésteres tales como ésteres de fitoesterol, ésteres alquílicos C₁-C₃₀ ramificados o no ramificados, ésteres alquénílicos C₂-C₃₀ ramificados o no ramificados o ésteres cicloalquílicos C₃-C₃₀ ramificados o no ramificados tales como ésteres de fitoesterol y ésteres alquílicos C₁-C₆. Fuentes de aceites que se pueden derivar de organismos acuáticos (*p. ej.* anchoas, capelín, bacalao del Atlántico, arenque del Atlántico, caballa del Atlántico, sábalo del Atlántico, salmónidos, sardinas, tiburón, atún, etc.) y plantas (*p. ej.* lino, verduras, etc.) y microorganismos (*p. ej.* hongos y algas).

En un aspecto, la sustancia de carga puede contener un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a vitamina E, CoQ₁₀, tocoferoles, derivados solubles en lípidos de antioxidantes más polares tales como ésteres de ácidos grasos de ascorbilo (*p. ej.*, palmitato ascorbilo), extractos vegetales (*p. ej.* aceites de romero, salvia y orégano), extractos de algas, y antioxidantes sintéticos (*p. ej.*, BHT, TBHQ, etoxiquina, galatos de alquilo, hidroquinonas, tocotrienoles).

Una o más de las capas de la envoltura en las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos comprenden gelatina que tiene un índice de Bloom menor que 50. A esta gelatina se le alude en esta memoria como "gelatina de Bloom bajo". El índice de Bloom describe la resistencia del gel formado a 10°C con una disolución al 6,67% gelificada durante 18 horas. En un aspecto, la gelatina de Bloom bajo tiene un índice de Bloom menor que 40, menor que 30, menor que 20 o menor que 10. En otro aspecto, la gelatina tiene un índice de Bloom de 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0, en que cualesquiera dos valores pueden utilizarse para producir un intervalo. En otro aspecto, la gelatina de Bloom bajo se encuentra tanto en la envoltura primaria como en la envoltura externa de la microcápsula de múltiples núcleos. En un aspecto, la proteína de Bloom bajo es gelatina tipo A. En otro aspecto, la gelatina de Bloom bajo es gelatina de tipo A, producida por Kenney & Ross, Ltd., R. R. N° 3, Shelburne, NS Canadá.

Otros polímeros pueden estar presentes en las capas de la envoltura de las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos, aparte de la gelatina de Bloom bajo. Ejemplos de polímeros de este tipo incluyen pero no se limitan a una proteína, un polifosfato, un polisacárido, o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, el material de la envoltura utilizado para preparar las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos comprende, además, gelatina de Bloom alto tipo A (índice de Bloom mayor que o igual a 50), gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitán, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, hidropropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa, proteína de la leche, proteína del suero lácteo, proteína de soja, proteína de colza, albúmina o una mezcla de los mismos. También se contempla que se puedan utilizar asimismo derivados de estos polímeros. En otro aspecto, el polímero puede ser gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal o gelatina no Halal.

En un aspecto, el material utilizado para producir las envolturas de las microcápsulas de un núcleo o de múltiples núcleos es un sistema de dos componentes producido a partir de una mezcla de gelatina de Bloom bajo y uno o más tipos de polímeros diferentes. En un aspecto, el material es un coacervado complejo entre gelatina de Bloom bajo y uno o más componentes polímeros. La coacervación compleja es provocada por la interacción entre dos polímeros de cargas opuestas. En un aspecto, el material de la envoltura utilizado para producir las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos está constituido por (1) gelatina de Bloom bajo y (2) gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitán, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, hidropropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa, proteína de la leche, proteína del suero lácteo, proteína de soja, proteína de colza, albúmina o una mezcla de los mismos. La relación en peso en seco de gelatina de Bloom bajo con el otro componente polímero depende de la sustancia de carga y del polímero seleccionado. En un aspecto, la relación molar es de 1:5 a 15:1. Por ejemplo, cuando se utilizan gelatina de Bloom bajo y polifosfato, la relación en peso en seco de gelatina de Bloom bajo a polifosfato es aproximadamente 8:1 hasta aproximadamente 12:1; cuando se utilizan gelatina de Bloom bajo y gelatina tipo B, la relación en peso en seco es de 2:1 a 1:2; y cuando se utilizan gelatina de Bloom bajo y alginato, la relación en peso en seco es de 3:1 a 20:1. La cantidad de gelatina de Bloom bajo y otros componentes polímeros proporcionados en la mezcla acuosa es típicamente suficiente para formar tanto las envolturas primarias como las envolturas externas de la aglomeración encapsulada de microcápsulas. En un aspecto, la gelatina de Bloom bajo se proporciona en una cantidad de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15% en peso de la mezcla acuosa, desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 8% en peso, o de aproximadamente 6% en peso.

En el material de la envoltura pueden estar incluidos auxiliares de tratamiento (p. ej. envolturas primarias o externas). Auxiliares de tratamiento se pueden utilizar por una diversidad de motivos. Por ejemplo, se pueden utilizar para fomentar la aglomeración de las microcápsulas primarias, estabilizar el sistema de la emulsión, mejorar las propiedades de las envolturas externas, controlar el tamaño de las microcápsulas y/o para actuar como un antioxidante. En un aspecto, el auxiliar de tratamiento puede ser un emulsionante, un ácido graso, un lípido, una cera, una célula microbiana (p. ej. líneas de células de levaduras), una arcilla o un compuesto inorgánico (p. ej. carbonato de calcio). No deseando estar ligados por la teoría, estos auxiliares de tratamiento, pueden mejorar las propiedades de barrera de las microcápsulas. En un aspecto, uno o más antioxidantes se pueden añadir al material de la envoltura. Las propiedades antioxidantes son útiles tanto durante el proceso (p. ej. durante la coacervación y/o secado por atomización) como en las microcápsulas después de haber sido formadas (es decir, para prolongar la vida útil, etc.). Preferiblemente, se puede utilizar un pequeño número de auxiliares de tratamiento que realicen un gran número de funciones. En un aspecto, el antioxidante puede ser un compuesto fenólico, un extracto vegetal o un aminoácido con contenido en azufre. En un aspecto, se puede utilizar ácido ascórbico (o una sal del mismo tal como ascorbato de sodio o potasio) para fomentar la aglomeración de las microcápsulas primarias, para controlar el tamaño de las microcápsulas y para actuar como un antioxidante. El antioxidante se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 100 ppm hasta aproximadamente 12.000 ppm, o de aproximadamente 1.000 ppm hasta aproximadamente 5.000 ppm. También se pueden utilizar otros auxiliares de tratamiento tales como, por ejemplo, quelantes de metales. Por ejemplo, ácido etilendiaminatetracético se puede utilizar para unir iones de metales que pueden reducir la oxidación catalítica de la sustancia de carga.

En un aspecto, las microcápsulas primarias (envolturas primarias) tienen un diámetro medio de aproximadamente 40 nm hasta aproximadamente 10 μm , de 0,1 μm hasta aproximadamente 10 μm , de 1 μm hasta aproximadamente 10 μm , de 1 μm hasta aproximadamente 8 μm , de 1 μm hasta aproximadamente 6 μm , de 1 μm hasta aproximadamente 4 μm o de 1 μm hasta aproximadamente 2 μm , o de 1 μm . En otro aspecto, las microcápsulas de múltiples núcleos pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 2.000 μm , de 20 μm hasta aproximadamente 1.000 μm , de aproximadamente 20 μm hasta aproximadamente 100 μm o de aproximadamente 30 μm hasta aproximadamente 80 μm . En otro aspecto, las microcápsulas de un núcleo tienen un diámetro externo de 1 μm hasta 2.000 μm .

Las microcápsulas descritas en esta memoria tienen generalmente una combinación de carga útil elevada y resistencia estructural. Por ejemplo, las cargas útiles de las sustancias de carga pueden ser de 20% a 90%, de 50% a 70% en peso, o de 60% en peso de las microcápsulas de un núcleo o de múltiples núcleos.

También se contempla que una o más capas de la envoltura adicionales puedan disponerse sobre la envoltura externa de las microcápsulas de un núcleo o de múltiples núcleos. Las técnicas descritas en la Publicación Internacional N° WO 2004/041251 A1 se pueden utilizar para añadir capas de la envoltura adicionales a las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos.

Las microcápsulas descritas en esta memoria tienen una buena resistencia a la rotura para ayudar a reducir o evitar la rotura de las microcápsulas durante el uso (p. ej. incorporación en alimentos u otras formulaciones). De hecho, las microcápsulas descritas en esta memoria son estables incluso en agua hirviendo. Además de ello, las envolturas de las microcápsulas son en su mayor parte insolubles tanto en medios acuosos como oleosos, y pueden ayudar a reducir o evitar la oxidación y/o el deterioro de la sustancia de carga durante la preparación de las microcápsulas, durante el almacenamiento a largo plazo y/o durante la incorporación de las microcápsulas en un vehículo de formulación y/o durante el almacenamiento de un vehículo de formulación que contiene las microcápsulas.

b. Emulsiones

En otro aspecto, cualquiera de las gelatinas de Bloom bajo se puede utilizar para estabilizar emulsiones que contienen cualquiera de las sustancias de carga descritas en esta memoria. Por ejemplo, la gelatina de Bloom bajo se puede mezclar con una disolución acuosa (es decir, emulsión) de una sustancia de carga tal como, por ejemplo, aceite de pescado, que contiene aditivos opcionales tales como antioxidantes, emulsionantes (tensioactivos), agentes quelantes de iones de metales, saboreantes o viscosificantes (polisacáridos). En este ejemplo, la emulsión puede ser entonces "lavada" con gas nitrógeno, para eliminar cualquier mal olor y se puede envasar bajo nitrógeno. En un aspecto, la emulsión comprende, además, una proteína, un polifosfato, un polisacárido o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, la emulsión comprende, además, gelatina tipo A, gelatina tipo B,

polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitán, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína de la leche, proteína del suero lácteo, proteína de soja, proteína de colza, albúmina o una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, la gelatina tiene un índice de Bloom de cero. Las emulsiones resultantes pueden luego incorporarse en un alimento u otra formulación.

Existen varias ventajas de utilizar gelatina de Bloom bajo como un estabilizador de las emulsiones. Primeramente, la gelatina sin Bloom tiene una temperatura de gelificación próxima a la temperatura de refrigeración, y permanece como un líquido cuando se encuentra por encima de la temperatura de refrigeración. Así, la emulsión no formará un gel a la temperatura ambiente. En segundo lugar, la emulsión se puede producir a o por debajo de la temperatura ambiente, lo cual permite que los materiales de carga tales como aceite de pescado eviten condiciones rigurosas (p. ej., altas temperaturas del proceso) que pueden ser perjudiciales para la estabilidad de la sustancia de carga.

En un aspecto, la emulsión tiene una carga útil de carga de 20 a 90%, de 50 a 70% o de 60%, basado en el peso en seco. En un aspecto, la emulsión puede estar en forma de una mezcla acuosa que luego se puede utilizar tal cual. En otro aspecto, la emulsión se puede secar para formar una microcápsula utilizando las técnicas descritas más adelante. La microcápsula puede existir en una diversidad de diferentes formas, dependiendo de la técnica de secado utilizada. Por ejemplo, la microcápsula (p. ej. de un núcleo o de múltiples núcleos) puede estar en una matriz polimérica. En un aspecto, la sustancia de carga tiene una envoltura primaria y está expuesta a una matriz de uno o más polímeros diferentes. La emulsión secada puede no contener agua o pequeñas cantidades de humedad (de 5% o menos en peso de la emulsión).

II. Métodos para Producir Microcápsulas

Se describen en esta memoria métodos para preparar microcápsulas. En un aspecto, el método comprende:

- (a) proporcionar una mezcla acuosa que comprende una sustancia de carga, una gelatina con un índice de Bloom menor que 50 (a la que se alude en esta memoria como "un primer componente polímero"),
- (b) ajustar el pH, la temperatura, concentración, velocidad de mezcladura o una combinación de los mismos para formar una envoltura primaria que comprende la gelatina alrededor de la sustancia de carga;
- (c) ajustar adicionalmente en pH y enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación de la gelatina hasta que las envolturas primarias formen una aglomeración; y
- (d) enfriar la mezcla acuosa para formar una envoltura externa alrededor de la aglomeración.

En la etapa (a), la sustancia de carga y la gelatina de Bloom bajo se pueden mezclar en cualquier orden. Se contempla también que cualquiera de los polímeros arriba descritos (a los que se alude en esta memoria como el "segundo componente polímero") se puedan mezclar en la etapa (a). La mezcla acuosa puede ser una mezcla mecánica, una suspensión o una emulsión. Cuando se utiliza un material de carga líquido, particularmente un líquido hidrofóbico, la mezcla acuosa es preferiblemente una emulsión del material de carga, la gelatina de Bloom bajo y el segundo componente polímero opcional. En los métodos descritos en esta memoria para producir las microcápsulas se puede utilizar cualquiera de las sustancias de carga y polímeros descritos anteriormente.

En un aspecto, la etapa (a) comprende (i) dispersar la sustancia de carga en la mezcla acuosa de la gelatina de Bloom bajo y (ii) añadir el segundo polímero a la mezcla acuosa de la sustancia de carga y gelatina. En un aspecto, también se puede añadir un auxiliar de tratamiento tal como, por ejemplo, un antioxidante. En este aspecto, la sustancia de carga puede entonces dispersarse en la mezcla acuosa, por ejemplo utilizando un homogeneizador. Sin desear estar ligados por la teoría, si la sustancia de carga es un líquido hidrofóbico, se puede formar una emulsión en la que una fracción de la gelatina de Bloom bajo (o su complejo con el segundo componente polímero) comienza a depositarse alrededor de gotitas individuales de la sustancia de carga para formar las envolturas primarias. Si la sustancia de carga es una partícula sólida, se forma una suspensión en la que una fracción de la gelatina de Bloom bajo (o su complejo con el segundo componente polímero) comienza a depositarse alrededor de partículas individuales para comenzar la formación de envolturas primarias. En este punto, otra disolución acuosa del primer y/o segundo componente polímero se puede añadir a la mezcla acuosa, si no es añadido antes de la etapa de emulsificación.

En un aspecto, después de haber mezclado la sustancia de carga, la gelatina de Bloom bajo y el segundo componente polímero opcional, se puede emulsionar la mezcla. No deseando estar ligados por la teoría, al variar

la velocidad de emulsificación, es posible producir microcápsulas de un núcleo o de múltiples núcleos. Por ejemplo, cuando se utilizan velocidades de emulsificación bajas (p. ej., 1.000 a 2.000 rpm), las gotitas de la sustancia de carga son lo suficientemente grandes como para formar una partícula sencilla que, tras la encapsulación, produce una microcápsula de un núcleo. A la inversa, si se utilizan altas velocidades de emulsificación (p. ej., 5.000 a 15.000 rpm), las gotitas resultantes de la sustancia de carga son pequeñas (p. ej., de 1 a 10 μm). Estas pequeñas gotitas tienen una energía superficial mayor y formarán fácilmente aglomeraciones cuando el pH y/o la temperatura se ajustan de manera correspondiente, lo que resulta en la formación de microcápsulas de múltiples núcleos tras la encapsulación. La etapa de emulsificación se puede conseguir mediante técnicas conocidas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a homogeneización y bombas de alta presión/alta cizalla.

En un aspecto, gotitas o partículas de la sustancia de carga en la mezcla acuosa tienen un diámetro medio menor que 100 μm , menor que 75 μm , menor que 50 μm y menor que 25 μm . Se pueden utilizar gotitas o partículas de la sustancia de carga que tengan un diámetro medio menor que 10 μm , menor que 5 μm , menor que 3 μm o menor que 1 μm . El tamaño de las partículas se puede medir utilizando cualquier equipo típico conocido en la técnica, por ejemplo un analizador del tamaño de partículas Coulter™ LS230, Miami, Florida, EE.UU.

El pH, la temperatura, concentración, velocidad de mezclado o una combinación de los mismos se ajusta luego para acelerar la formación de las envolturas primarias alrededor de las gotitas o partículas de la sustancia de carga. En un aspecto, la gelatina de Bloom bajo y el segundo componente polímero formarán una coacervación compleja que se depositará adicionalmente alrededor de la sustancia de carga para formar envolturas primarias del material de la envoltura. El ajuste del pH depende del tipo de material de la envoltura a formar. En un aspecto, el pH se puede ajustar a un valor de 3,5 a 5,0 o de 4,0 a 5,0. Si el pH de la mezcla comienza en el intervalo deseado, entonces se requiere un pequeño ajuste del pH o ninguno. En un aspecto, la temperatura inicial de la mezcla acuosa es de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 60°C, o de aproximadamente 30 a 50°C. La mezclado se puede ajustar de manera que exista una buena mezclado sin romper las microcápsulas a medida que se forman. Parámetros de mezclado particulares dependen del tipo de equipo que se esté utilizando. Se puede utilizar cualquiera de una diversidad de tipos de equipos de mezclado conocidos en la técnica. En un aspecto, se puede utilizar un impulsor de flujo axial tal como Lightnin™ A310 o A510.

La mezcla acuosa se puede luego enfriar bajo una tasa de enfriamiento y parámetros de mezclado controlados para permitir que la aglomeración de las envolturas primarias forme aglomeraciones encapsuladas de envolturas primarias. No deseando estar ligados por la teoría, las aglomeraciones encapsuladas son partículas discretas por sí mismas. Es ventajoso controlar la formación de las aglomeraciones encapsuladas a una temperatura por encima del punto de gelificación del material de la envoltura, y dejar que el material de la envoltura en exceso forme una envoltura externa más gruesa. También es posible en esta fase añadir más polímero, en los casos en los que el polímero sea el mismo o diferente, con el fin de engrosar la envoltura externa y/o producir microcápsulas que tengan envolturas primaria y externa de diferente composición. En un aspecto, la temperatura se hace descender a una tasa de 1°C/10 minutos hasta que se alcance una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 10°C, o de aproximadamente 5°C. La envoltura externa encapsula la aglomeración de envolturas primarias para formar una aglomeración encapsulada rígida de microcápsulas.

Se puede añadir un reticulante para incrementar adicionalmente la rigidez de las microcápsulas de un núcleo y de múltiples núcleos, reticulando el material de la envoltura tanto en las envolturas externa como primaria y para hacer que las envolturas sean insolubles tanto en medios acuosos como oleosos. En un aspecto, el reticulante se añade después de haber producido la envoltura externa de la microcápsula. Se puede utilizar cualquier reticulante adecuado, y la elección del reticulante puede variar en función de la selección de la gelatina de Bloom bajo y del segundo componente polimérico. En un aspecto, los reticulantes pueden ser reticulantes enzimáticos (p. ej. transglutaminasa), aldehídos (p. ej. formaldehído o glutaraldehído), ácido tánico, alumbre o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, el reticulante puede ser un extracto vegetal o un compuesto fenólico. También se contempla que se puedan utilizar con el reticulante una o más sustancias de carga (p. ej. antioxidantes). Cuando las microcápsulas se hayan de utilizar para suministrar una sustancia biológicamente activa a un organismo, los reticulantes son preferiblemente no tóxicos o de una toxicidad lo suficientemente baja. La cantidad de reticulante utilizado depende de la gelatina de Bloom bajo y de otros componentes seleccionados, y se puede ajustar para proporcionar una rigidez más o menos estructural, según se desee. En un aspecto, la cantidad de reticulante que se puede utilizar está en la cantidad de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5,0%, de 0,5% hasta aproximadamente 5,0%, de 1,0% hasta aproximadamente 5,0%, de aproximadamente 2,0% hasta aproximadamente 4,0% o de aproximadamente 2,5% en peso de la gelatina de Bloom bajo. En general, un experto

en la técnica puede determinar de manera rutinaria la cantidad deseada en cualquier caso dado mediante una simple experimentación.

5 En un aspecto, las microcápsulas se pueden lavar con agua y/o secar para proporcionar un polvo libremente fluyente. El secado se puede conseguir mediante un cierto número de métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, liofilización, secado con etanol o secado por atomización. En un aspecto, el secado por atomización puede utilizarse para secar las microcápsulas. Técnicas de secado por atomización se describen en "Spray Drying Handbook" 5ª edición, Longman Scientific Technical Reino Unido, 1991.

10 En otro aspecto, se describe en esta memoria un procedimiento para preparar microcápsulas, comprendiendo el procedimiento:

(a) proporcionar una emulsión que comprende una sustancia de carga y una gelatina con un índice de Bloom menor que 50; y

15 (b) secar la emulsión para producir las microcápsulas.

En esta realización, se puede utilizar cualquiera de las sustancias de carga y gelatinas de Bloom bajo descritas en esta memoria. Además de ello, al ajustar el pH, la temperatura, concentración, velocidad de mezclado o una combinación de los mismos, es posible preparar microcápsulas de un núcleo o de múltiples núcleos antes del secado. En general, la emulsión, antes de la etapa de secado (a), es una emulsión acuosa. También se contempla que se pueda utilizar cualquiera de los segundos componentes polímeros arriba descritos en combinación con la gelatina de Bloom bajo para producir el polvo. La etapa de secado puede ser cualquier técnica conocida en la técnica que incluye, pero no se limita a secado por atomización, secado en lecho fluido, liofilización o secado en tambor. Cuando la técnica de secado es secado por atomización, la etapa de secado requiere cortos tiempos del proceso que pueden reducir la posible degradación de la sustancia de carga.

25 **III. Uso de Microcápsulas**

Las microcápsulas descritas en esta memoria se pueden utilizar para preparar líquidos en forma de polvos libremente fluyentes o sólidos comprimidos, para almacenar una sustancia, para separar sustancias reactivas, para reducir la toxicidad de una sustancia, para proteger a una sustancia frente a la oxidación, para suministrar una sustancia a un entorno especificado y/o para controlar la tasa de liberación de una sustancia. En un aspecto, las microcápsulas y emulsiones descritas en esta memoria se pueden utilizar para suministrar cualquiera de las sustancias de carga descritas en esta memoria a un sujeto. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos tales como ratones, ratas, vacas o reses, caballos, ovejas, cabras y primates, incluidos simios, chimpancés, orangutanes, peces, moluscos, crustáceos, aves (p. ej., pollos, gallos, etc.), seres humanos o animales domesticados (p. ej., perros y gatos).

También se describen en esta memoria alimentos que comprenden cualquiera de las microcápsulas y emulsiones descritas en esta memoria. Por "alimento" se quiere dar a entender cualquier artículo que pueda ser consumido (p. ej., comido, bebido o ingerido) por un sujeto. En un aspecto, las microcápsulas se pueden utilizar en forma de suplementos nutritivos a un alimento. Por ejemplo, las microcápsulas y emulsiones se pueden cargar con vitaminas, ácidos grasos omega-3 y otros compuestos que proporcionan beneficios para la salud. En un aspecto, el alimento es un artículo de panadería, una pasta, un producto cárnico, un producto lácteo congelado, un producto de la leche, un producto de queso, un producto de huevo, un condimento, una mezcla de sopa, un alimento de aperitivo, un producto de nuez, un producto de proteína vegetal, un caramelo duro, un caramelo blando, un producto para aves de corral, un zumo de frutas procesado, un azúcar granulado (p. ej. blanca o morena), una salsa, una salsa espesa, un jarabe, una barrita nutritiva, una bebida, una bebida seca en polvo, una mermelada o jalea, un producto de pescado o un alimento para mascotas de compañía. En otro aspecto, el alimento es pan, tortillas, cereales, salchichas, pollo, helado, yogurt, leche, aderezos para ensalada, salvado de arroz, zumo de frutas, una bebida seca en polvo, bollos de pan, galletas, galletas saladas, pasteles de frutas o tartas.

En un aspecto, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de las microcápsulas o emulsiones descritas en esta memoria y un soporte farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender un material que no es indeseable desde un punto de vista biológico o desde otro punto de vista, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin provocar efectos biológicos indeseables ni interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación farmacéutica en la que está contenido. Naturalmente, el soporte se seleccionaría para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualesquiera efectos secundarios adversos en el sujeto, tal

como sería bien conocido por un experto en la técnica.

5 Soportes farmacéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Éstos serían, más típicamente, soportes convencionales para la administración de fármacos a seres humanos, incluidas disoluciones tales como agua
 10 estéril, solución salina y disoluciones tamponadas a pH fisiológico. Soportes adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19ª ed.) Gennaro, comp., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995, que enseña soportes y formulaciones farmacéuticas. Típicamente, en la formulación se utiliza una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable para hacer isotónica a la formulación. Ejemplos del soporte farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a solución salina, solución de
 15 Ringer y solución de dextrosa. El pH de la disolución es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 y más preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5. Soportes adicionales incluyen preparados de liberación retardada tales como matrices semi-permeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen los compuestos descritos, matrices que están en forma de artículos conformados, p. ej., películas, liposomas, micropartículas o microcápsulas. Resultará evidente para las personas expertas en la técnica que determinados soportes pueden ser más preferibles dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y de la concentración de la composición que esté siendo administrada. Otros compuestos pueden administrarse de acuerdo con procesos convencionales utilizados por los expertos en la técnica.

20 Formulaciones farmacéuticas pueden incluir soportes adicionales, así como espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes tensioactivos y similares, además de los compuestos descritos en esta memoria. Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir también uno o más ingredientes activos adicionales tales como agentes antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, anestésicos y similares.

25 La formulación farmacéutica se puede administrar en un cierto número de modos en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser por vía tópica (incluida oftálmica, vaginal, rectal, intranasal) oral, por inhalación, o por vía parenteral, por ejemplo mediante goteo intravenoso, por inyección subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. Los compuestos descritos se pueden administrar por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavidad o transdermal.

30 Preparados para la administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceites de pescado y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Soportes acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas que incluyen solución salina y medios tamponados. Vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa
 35 y cloruro de sodio, Ringer lactado o aceites fijados. Vehículos intravenosos incluyen reconstituyentes fluidos y nutrientes, reconstituyentes de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes quelantes y gases inertes, y similares.

40 Formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables soportes farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

45 Formulaciones farmacéuticas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a polvos o gránulos, suspensiones o disoluciones en agua o en medios no acuosos, cápsulas, saquitos o comprimidos. Pueden ser deseables espesantes, saboreantes, diluyentes, emulsionantes, auxiliares de dispersión o aglutinantes.

50 Algunas de las formulaciones pueden ser administradas potencialmente como una sal por adición de ácidos o por adición de bases farmacéuticamente aceptable, formada por la reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiociánico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o mediante reacción con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, y bases orgánicas
 55 tales como mono-, di-, tri-alkil- y aril-aminas y etanolaminas sustituidas.

Las microcápsulas y emulsiones se pueden utilizar para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades dependiendo de la selección de la sustancia de carga. Por ejemplo, cuando la sustancia de carga es un ácido graso omega-3, la microcápsula puede utilizarse para reducir los niveles de colesterol, niveles de triglicéridos o

una combinación de los mismos en un sujeto.

EJEMPLO

- 5 Los siguientes ejemplos se recogen con el fin de proporcionar a los expertos ordinarios en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo los compuestos, composiciones y métodos descritos y reivindicados en esta memoria se preparan y evalúan y, pretenden ser puramente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención definida por las reivindicaciones. Se ha realizado esfuerzos para asegurar una precisión con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero deberían asumirse algunos errores y desviaciones. A
10 menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es la temperatura ambiente y la presión es o está próxima a la atmosférica. Existen numerosas variaciones y combinaciones de las condiciones de reacción, p. ej., concentraciones de los componentes, disolventes deseados, mezclas de disolventes, temperaturas, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que puedan utilizarse para optimizar la pureza y el rendimiento del producto obtenido a partir del procedimiento descrito. Para optimizar
15 condiciones de proceso de este tipo sólo se requerirá una experimentación razonable y rutinaria.

Ejemplo 1

20 Gelatina de pescado con un elevado peso molecular de Bloom cero, proporcionada por Kenney & Ross Ltd., R. R. N° 3, Shelburne, NS Canadá (44,0 g) se mezcló con 482,0 g de agua destilada. La gelatina se disolvió después de haber sido dispersada en agua y se calentó a 25°C, en que se conectó un reactor a un circulador con la temperatura ajustada a 25°C. Se añadió agua destilada (889,0 g) al reactor, y la temperatura se controló por parte del circulador (25°C).

25 Después de disolver la gelatina, la mezcla se calentó hasta 35,2°C. Se mezcló aceite de pescado (72,0 g) con la gelatina y se emulsionó a 7500 rpm durante 5 minutos. Se formó una emulsión que contenía gotitas de aceite de aproximadamente 1-5 µm de diámetro. La emulsión se añadió al reactor que contenía agua a 25°C. La mezcla tenía un valor del pH de 6. A la mezcla se añadió ascorbato de sodio (7,3 g). Al reactor se añadió adicionalmente una parte alícuota de 88,1 g de una disolución de polifosfato de sodio al 5% p/p a la temperatura ambiente. El
30 valor del pH se ajustó a 4,7, lo cual permitió que la aglomeración aumentara hasta aproximadamente 50 µm según se determina mediante microscopio óptico.

La suspensión anterior que contenía las aglomeraciones de microcápsulas se enfrió luego hasta 4°C en el espacio de 2,5 h. Se añadió una preparación de enzimas de transglutaminasa a razón de 1% p/p y la temperatura se ajustó
35 a 5°C para la reticulación durante 5 h, seguido de 20°C para el endurecimiento enzimático durante 9 h. La suspensión de microcápsulas acabada se secó por atomización. Las microcápsulas eran un polvo libremente fluyente y el aceite libre en la superficie se encontraba por debajo de 0,1% p/p.

REFERENCIAS

- 40
1. Haug, I.J., Draget, K.I. y Smidsrod, O., Physical and Rheological Properties of Fish Gelatin Compared to Mammalian Gelatin, Food Hydrocolloids, 18 (2004) 203-213.
 2. Choi, S.S y Regenstein, J.M., Physicochemical and Sensory Characteristics of Fish Gelatin, J. of Food Science: Food Chemistry and Toxicology, 65 (2000) 194- 199.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, teniendo cada una de las microcápsulas primarias individuales una envoltura primaria, en donde la sustancia de carga está encapsulada por la envoltura primaria, en donde la aglomeración está encapsulada por una envoltura externa, en donde el material de la envoltura primaria y de la envoltura externa es un sistema de dos componentes de gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero y otro componente polímero.
- 10 2. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura primaria y/o la envoltura externa comprenden, además, gelatina de Bloom alto tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, goma arábiga, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitán, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, hidropropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa, proteína de la leche, proteína del suero lácteo, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal, o una mezcla de los mismos.
- 15 3. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la gelatina de pescado es gelatina tipo A.
- 20 4. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura primaria y la envoltura externa comprenden un coacervado complejo entre gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero y polifosfato.
- 25 5. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la microcápsula comprende, además, un antioxidante.
6. La microcápsula de la reivindicación 5, en donde el antioxidante comprende un compuesto fenólico, un extracto vegetal o un aminoácido que contiene azufre.
- 30 7. La microcápsula de la reivindicación 5, en donde el antioxidante comprende ácido ascórbico o una sal de ácido ascórbico.
8. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura externa tiene un diámetro medio de 1 μm a 2.000 μm .
- 35 9. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura externa tiene un diámetro medio de 20 μm a 1.000 μm .
- 40 10. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura externa tiene un diámetro medio de 20 μm a 100 μm .
11. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura externa tiene un diámetro medio de 30 μm a 80 μm .
- 45 12. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde las envolturas externas tienen un diámetro medio de 40 nm a 10 μm .
13. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde las envolturas externas tienen un diámetro medio de 0,1 μm a 5 μm .
- 50 14. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde las envolturas externas tienen un diámetro medio de 1 μm .
15. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga es del 20% al 90% en peso de la microcápsula.
- 55 16. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga es del 50% al 70% en peso de la microcápsula.
17. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende una grasa, un aceite, un lípido, un fármaco, una sustancia biológicamente activa, un suplemento nutritivo, un compuesto de sabor, o una mezcla de los mismos.

18. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende un aceite de pescado.
19. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3 o un éster o triglicérido de un ácido graso omega-3.
- 5 20. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido docosapentaenoico, un éster o triglicérido de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 10 21. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende un éster de fitoesterol de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster alquílico C₁-C₆ de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster o triglicérido de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 15 22. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura primaria y la envoltura externa comprenden un coacervado complejo entre gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero y polifosfato, y la sustancia de carga comprende ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido docosapentaenoico, un éster o triglicérido de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 20 23. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga comprende, además, un antioxidante, en donde el antioxidante comprende CoQ₁₀, vitamina E, un tocoferol, un derivado soluble en lípidos de un antioxidante polar, un extracto vegetal, un extracto de algas o un antioxidante sintético.
- 25 24. La microcápsula de la reivindicación 1, que comprende, además, una o más envolturas adicionales que rodean a la envoltura externa, en donde al menos las envolturas primaria, externa y adicionales comprenden un coacervado complejo.
- 30 25. La microcápsula de la reivindicación 1, que comprende, además, uno o más auxiliares de tratamiento en las envolturas primaria y/o externa, en donde el auxiliar de tratamiento comprende un emulsionante, un ácido graso, un lípido, una cera, una célula microbiana, una arcilla, un compuesto inorgánico o cualquier combinación de los mismos.
- 35 26. Un procedimiento para preparar una microcápsula de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:
- (a) proporcionar una mezcla acuosa que comprende una sustancia de carga y una gelatina con un índice de Bloom de cero;
- (b) ajustar el pH, la temperatura, concentración, velocidad de mezclado o una combinación de los mismos para formar una envoltura primaria que comprende la gelatina alrededor de la sustancia de carga;
- (c) enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación de la gelatina hasta que las envolturas primarias formen una aglomeración; y
- 40 (d) enfriar la mezcla acuosa para formar una envoltura externa alrededor de la aglomeración, en donde la mezcla acuosa comprende, además, un segundo componente polímero.
- 45 27. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el segundo componente polímero comprende una proteína, un polifosfato, un polisacárido o una mezcla de los mismos.
- 50 28. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el segundo componente polímero comprende gelatina de Bloom alto tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitán, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, hidropropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa, proteína de la leche, proteína del suero lácteo, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal, o una mezcla de los mismos.
- 55 29. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el segundo componente polímero es un polifosfato.
30. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la sustancia de carga comprende una grasa, un aceite, un lípido, un fármaco, una sustancia biológicamente activa, un suplemento nutritivo, un compuesto de sabor, o una mezcla de los mismos.

31. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la sustancia de carga comprende aceite de pescado.
- 5 32. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3 o un éster o triglicérido de un ácido graso omega-3.
33. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la sustancia de carga comprende ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido docosapentaenoico, un éster o triglicérido, o una mezcla de los mismos.
- 10 34. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la sustancia de carga está prevista en una cantidad de 20% a 90% en peso seco.
35. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la gelatina de pescado está prevista en una cantidad de 1% a 15% en peso de la mezcla acuosa.
- 15 36. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que se añade un antioxidante a la mezcla acuosa en la etapa (a).
37. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la etapa (a) comprende (i) dispersar la sustancia de carga en la mezcla acuosa de la gelatina y (ii) añadir un segundo componente polímero a la mezcla acuosa de la sustancia de carga y gelatina.
- 20 38. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el pH en la etapa (b) se ajusta a un valor de 3,5 a 5,0.
- 25 39. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el pH en la etapa (b) se ajusta a un valor de 4,0 a 5,0.
40. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la temperatura es inicialmente de 20°C a 60°C.
- 30 41. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la mezcla en la etapa (c) se enfría a una tasa de 1°C/10 minutos.
42. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que la mezcla en la etapa (c) se enfría hasta que alcanza una temperatura de 3°C a 10°C.
- 35 43. El procedimiento de la reivindicación 26, que comprende, además, añadir un reticulante para reticular la gelatina de pescado y el segundo componente polímero.
44. El procedimiento de la reivindicación 26, que comprende, además, después de la etapa (d), añadir un reticulante para reticular la gelatina de pescado y el segundo componente polímero.
- 40 45. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que el reticulante comprende un reticulante enzimático, un aldehído, ácido tánico, alumbre, un extracto vegetal, un compuesto fenólico o una mezcla de los mismos.
- 45 46. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que el reticulante es glutaraldehído.
47. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que el reticulante es transglutaminasa.
48. El procedimiento de la reivindicación 26, que comprende, además, secar la microcápsula después de la etapa (d).
- 50 49. El procedimiento de la reivindicación 26, que comprende, además, después de la etapa (d), mezclar la microcápsula con un tercer componente polímero y ajustar el pH, la temperatura, concentración, velocidad de mezcladura o una combinación de los mismos para formar un material de envoltura que comprende el tercer componente polímero, en el que el tercer componente polímero forma una envoltura alrededor de la microcápsula.
- 55 50. Un alimento que comprende la microcápsula de la reivindicación 1.
51. El alimento de la reivindicación 50, en donde el alimento es un artículo de panadería, una pasta, un producto

- 5 cárnico, un producto lácteo congelado, un producto de la leche, un producto de queso, un producto de huevo, un condimento, una mezcla de sopa, un alimento de aperitivo, un producto de nuez, un producto de proteína vegetal, un caramelo duro, un caramelo blando, un producto para aves de corral, un zumo de frutas procesado, un azúcar granulado, una salsa, una salsa espesa, un jarabe, una barrita nutritiva, una bebida, una bebida seca en polvo, una mermelada o jalea, un producto de pescado o un alimento para mascotas de compañía.
- 10 52. El alimento de la reivindicación 50, en donde el alimento es pan, tortillas, cereales, salchichas, pollo, helado, yogurt, leche, aderezos para ensalada, salvado de arroz, zumo de frutas, una bebida seca en polvo, bollos de pan, galletas, galletas saladas, pasteles de frutas o tartas.
- 15 53. El alimento de la reivindicación 50, en donde el alimento es kosher o Halal.
54. Una formulación farmacéutica, que comprende la microcápsula de la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 20 55. Un método para suministrar una sustancia de carga no terapéutica a un sujeto, que comprende administrar al sujeto la microcápsula de la reivindicación 1.
56. La microcápsula de la reivindicación 1 para uso para suministrar un fármaco a un sujeto para el tratamiento del sujeto.
- 25 57. El método de la reivindicación 55, en el que el sujeto es un mamífero.
58. El método de la reivindicación 55, en el que el sujeto es un ser humano.
- 30 59. El método de la reivindicación 55, en el que el sujeto es un animal doméstico.
60. El método de la reivindicación 55, en el que el sujeto es un ratón, una rata, una vaca, un caballo, una oveja, una cabra, un primate, un pez, un molusco, un crustáceo, un ave, un perro o un gato.
- 35 61. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la sustancia de carga es un sólido, un líquido hidrofóbico, o una mezcla de un sólido y un líquido hidrofóbico.
62. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la sustancia de carga comprende un aceite animal, un aceite de un mamífero marino, un aceite vegetal, un aceite mineral o una mezcla de los mismos.
- 40 63. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la sustancia de carga comprende un ácido graso purificado o parcialmente purificado, triglicérido o mezcla de los mismos.
64. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la sustancia de carga comprende un carotenoide, un producto en partículas, un producto químico agrícola o un ingrediente agrícola.
- 45 65. La microcápsula de la reivindicación 18, en donde la sustancia de carga comprende un aceite de pescado del Atlántico, aceite de pescado del Pacífico, aceite de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado prensado ligero, aceite de pescado tratado alcalino, aceite de pescado tratado térmicamente, aceite de pescado pardo ligero y pesado, aceite de atún, aceite de róbalo, aceite de halibut, aceite de pez espada, aceite de barracuda, aceite de bacalao, aceite de sábalo, aceite de sardina, aceite de anchoa, aceite de capelín, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de caballa del Atlántico, aceite de sábalo del Atlántico, aceite de salmónidos o aceite de tiburón.
- 50 66. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la sustancia de carga comprende uno o más ácidos grasos.
67. La microcápsula de la reivindicación 66, en donde el ácido graso comprende al menos 10 átomos de carbono.
- 55 69. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la sustancia de carga comprende ésteres alquílicos C₁-C₃₀ ramificados o no ramificados, ésteres alquénílicos C₂-C₃₀ ramificados o no ramificados o ésteres cicloalquílicos C₃-C₃₀ ramificados o no ramificados de ácidos grasos omega-3.

70. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la envoltura primaria y/o la envoltura secundaria comprenden más de un polímero.
- 5 71. La microcápsula de la reivindicación 70, en donde la relación molar de gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero a polímero es 1:5 a 15:1.
72. La microcápsula de la reivindicación 70, en donde el polímero es polifosfato y la relación en peso en seco de gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero a polifosfato es 8:1 a 12:1.
- 10 73. La microcápsula de la reivindicación 70, en donde el polímero es gelatina tipo B y la relación en peso en seco de gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero a gelatina tipo B es 2:1 a 1:2.
74. La microcápsula de la reivindicación 70, en donde el polímero es alginato y la relación en peso en seco de gelatina de pescado que tiene un índice de Bloom de cero a alginato es 3:1 a 20:1.
- 15 75. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la envoltura primaria y/o secundaria comprenden, además, un antioxidante.
- 20 76. La microcápsula de la reivindicación 75, en donde el antioxidante está presente en una cantidad de 100 ppm a 12.000 ppm.
77. La microcápsula de la reivindicación 61, en donde la envoltura primaria y/o secundaria comprenden, además, un quelante de metales o ácido etilendiaminatetraacético.
- 25

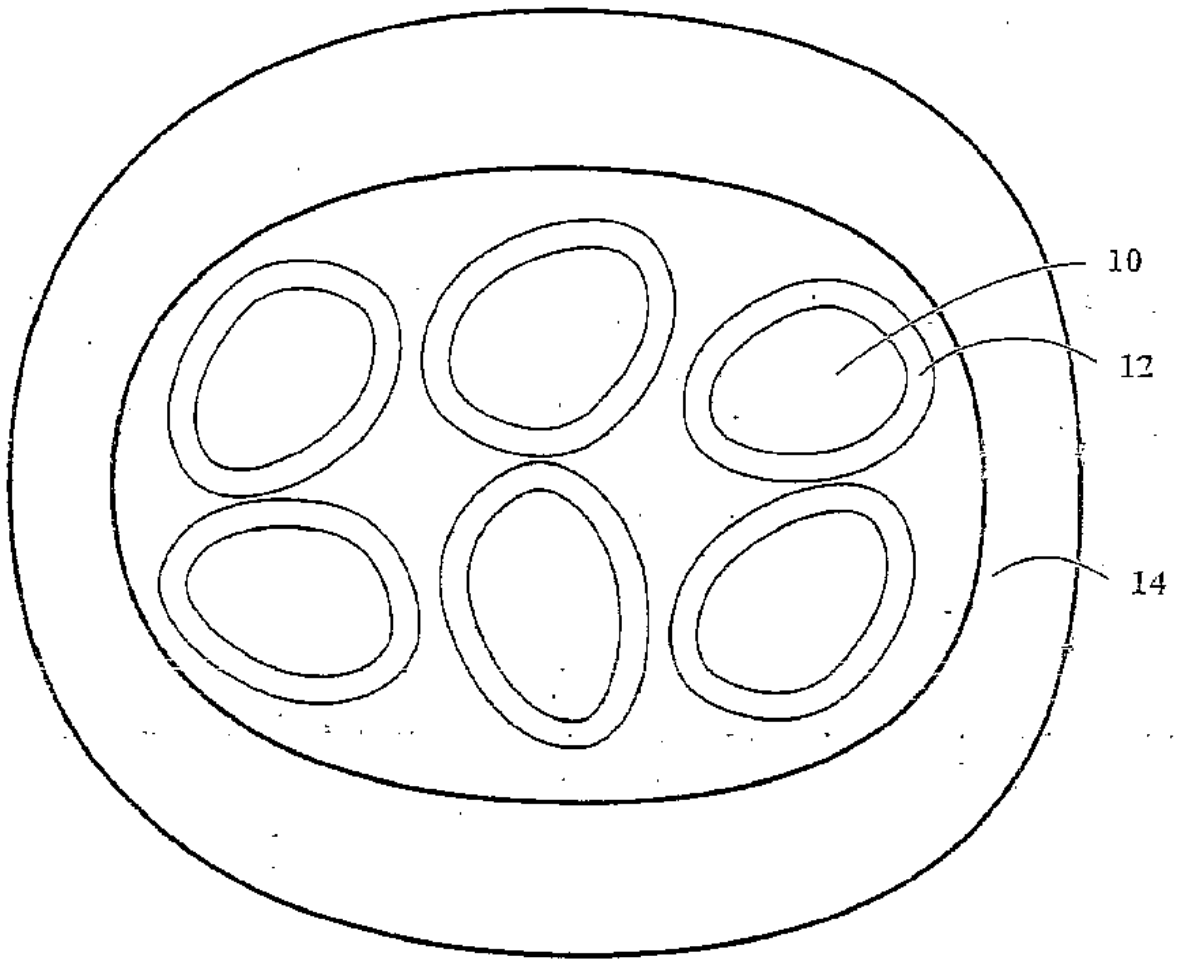


FIGURA 1

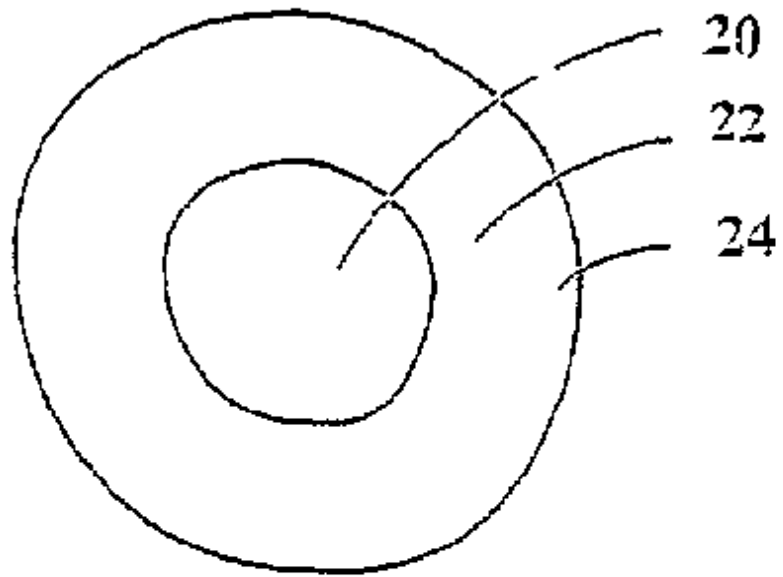


FIGURA 2

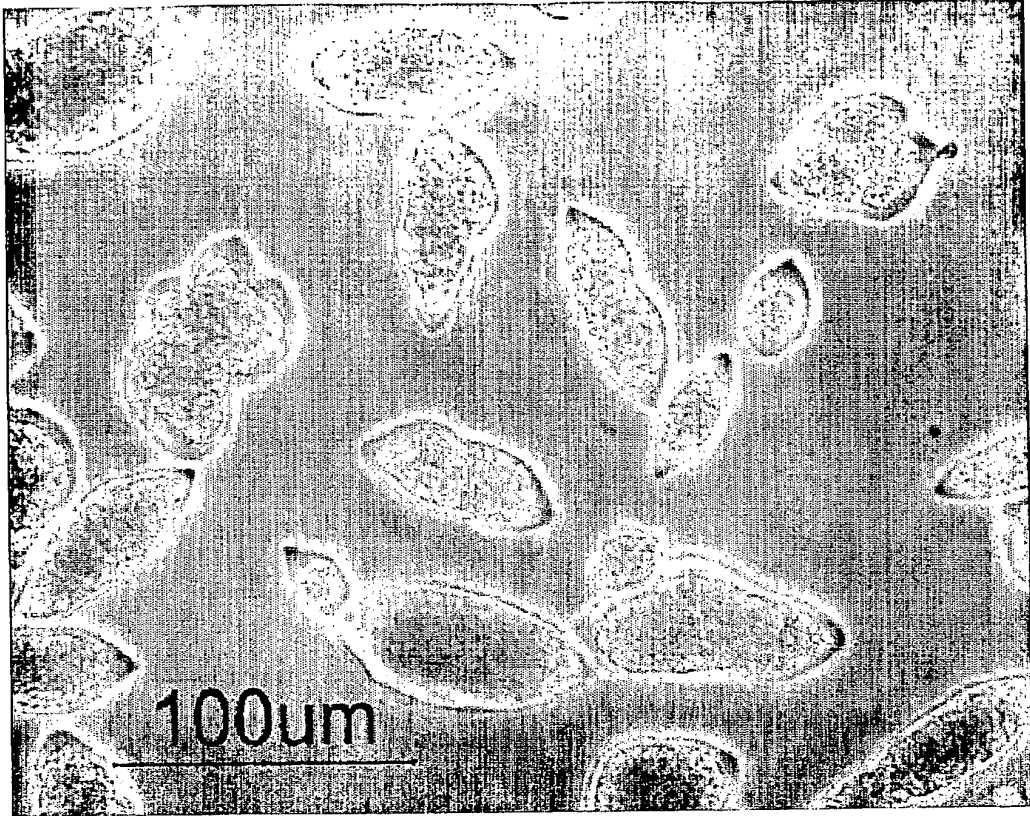


FIG. 3