

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 744**

51 Int. Cl.:

C09D 5/00	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A23L 1/00	(2006.01)
A23K 1/00	(2006.01)
A23L 1/22	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11715552 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2563160**

54 Título: **Nuevo sistema de revestimiento**

30 Prioridad:

26.04.2010 CH 607102010

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

07.08.2014

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**DIGUET, SYLVAIN;
LEUENBERGER, BRUNO;
LABOULFIE, FABIEN;
HÉMATI, MEHRDJI y
LAMURE, ALAIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 483 744 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

Nuevo sistema de revestimiento

5 La presente solicitud de patente se refiere a un nuevo sistema de revestimiento, en el que el revestimiento comprende al menos un compuesto lipídico y al menos un compuesto formador de película y al menos un plastificante y/o al menos un emulsionante, caracterizado por que el compuesto lipídico tiene un diámetro medio de masa (MMD) de menos de 1 μm . Además, se refiere a composiciones revestidas con un sistema de revestimiento de este tipo y el uso de tales composiciones en la producción de alimentos, piensos, suplementos dietéticos y/o
10 productos farmacéuticos.

El objetivo de la presente invención era encontrar un sistema de revestimiento, que mejore la estabilidad del o de los ingredientes activos, que están revestidos mediante un sistema de revestimiento de este tipo.

15 Sorprendentemente, se encontró que mediante el uso de un sistema de revestimiento que comprende
 (i) al menos un compuesto lipídico y
 (ii) al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante y
 (iii) al menos un plastificante,
 caracterizado por que el diámetro medio de masa del lípido es inferior a 1 μm , se obtienen composiciones revestidas
20 mejoradas.

Las composiciones revestidas mediante un sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención se mejoran en lo que respecta a

25 (a) estabilidad al almacenamiento;
 (b) sistema sensorial (olor y olor penetrante); (esto es crucial cuando se utiliza un fuerte ingrediente activo de sabor);
 (c) liberación controlada del ingrediente activo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un sistema de revestimiento que comprende

30 (i) al menos un compuesto lipídico y
 (ii) al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante y
 (iii) al menos un plastificante,
 caracterizado por que el diámetro medio de masa del lípido es inferior a 1 μm .

35 Diámetro medio de masa o "MMD" es una medida de la distribución del tamaño medio de partícula. Los resultados se expresan como diámetros de la distribución total del volumen en 50% de paso total. El diámetro medio de masa (MMD) dada en la presente solicitud de patente siempre se mide mediante el uso de un aparato Malvern Mastersizer 2000. Se ha de decir que todos los tamaños de partículas dados en esta solicitud de patente son partículas de dimensiones medias. La monodispersidad de las partículas no es un criterio esencial de la presente invención.

40 El MMD del compuesto lipídico utilizado en el revestimiento de la composición de acuerdo con la invención es inferior a 1 μm . Preferiblemente, el MMD está por debajo de 0,95 μm , más preferiblemente por debajo de 0,8 μm .

45 Compuestos lipídicos preferidos de acuerdo con la presente invención son ácidos grasos saturados, así como sales de los mismos, más preferiblemente ácido esteárico o ácido palmítico, así como sus sales. Es claro que se puede utilizar un compuesto lipídico único, así como mezclas de dos y más compuestos lipídicos.

Compuestos formadores de película preferidos de acuerdo con la presente invención son hidrocoloides. El hidrocoloide puede ser un polisacárido o una proteína. El término polisacáridos incluyen goma (alginatos, pectinas, goma arábiga (goma de acacia) 1, guar, algarrobo, xantano), almidones y almidones modificados, celulosa y
50 derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Es claro que se puede utilizar un solo compuesto formador de película, así como mezclas de dos y más compuestos formadores de película.

Emulsionantes preferidos de acuerdo con la presente invención son éster de sacarosa, palmitato de ascorbilo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán (disponible bajo el nombre comercial Tween). Resulta claro que
55 se puede utilizar un solo emulsionante, así como mezclas de dos y más emulsionantes.

Plastificantes preferidos de acuerdo con la presente invención son azúcares tales como sacarosa o un derivado de azúcar (manitol, sorbitol), glicerol, monoglicéridos y diglicéridos, monoglicéridos acetilados, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol. Preferiblemente, el PEG tiene un peso molecular entre 200 y 6000. Es claro que se puede utilizar
60 un solo plastificante, así como mezclas de dos y más plastificantes.

El sistema de revestimiento puede comprender opcionalmente otros componentes. Estos componentes pueden ser útiles para la producción del revestimiento, la producción de la composición revestida, la producción de alimentos, piensos, suplemento dietético o producto farmacéutico, o puede ser añadido por otras razones. Tales componentes pueden ser, por ejemplo, colorantes, antioxidantes, etc.

5 El sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente de 10 a 30 por ciento en peso (% en peso) de al menos un lípido, preferiblemente de 15 a 25% en peso, basado en el peso total del sistema de revestimiento.

10 El sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente de 55 a 80% en peso de al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante, preferiblemente 60 a 75% en peso, basado en el peso total del sistema de revestimiento.

15 El sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente de 5 a 25% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso de al menos un plastificante, basado en el peso total del sistema de revestimiento. Es obvio que la suma de los porcentajes mencionados anteriormente del sistema de revestimiento siempre asciende 100.

20 Un sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención se utiliza para el revestimiento de un ingrediente activo (o una formulación que comprende al menos un ingrediente activo). Un sistema revestido de este tipo comprende un núcleo (que comprende el ingrediente activo) y el sistema de revestimiento. El ingrediente activo que está revestido es un compuesto soluble en grasas.

25 Por lo tanto la presente invención también se refiere a una composición que comprende
 (a) un núcleo, en donde el núcleo comprende al menos un compuesto soluble en grasas y
 (b) un sistema de revestimiento, que comprende
 (i) al menos un compuesto lipídico y
 (ii) al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante y
 (iii) al menos un plastificante,
 30 caracterizado por que el diámetro medio de masa del lípido es inferior a 1 μm .

Todas las preferencias para el sistema de revestimiento se aplican a las composiciones arriba mencionadas.

35 Al menos un compuesto soluble en grasas está revestido por el sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, el compuesto soluble en grasas es una vitamina soluble en grasas o un PUFA (siglas inglesas de ácido graso poli-insaturado). De la manera más preferida, el compuesto soluble en grasas es una vitamina.

40 Además, el núcleo puede comprender ingredientes adicionales, habitualmente aditivos, que se utilizan en la producción de tales compuestos o aditivos que son útiles para productos en los que están incorporadas las composiciones de acuerdo con la presente invención. El núcleo de la composición puede estar en cualquier forma. Por ejemplo, puede estar en forma de perlita que comprende el ingrediente activo. Una perlita adecuada, que puede estar revestida por el sistema de revestimiento de acuerdo con la presente invención se puede encontrar en el documento WO 2007/045488.

45 Además de ello, la composición de acuerdo con la presente invención comprende
 (i) 50 a 90% en peso, basado en el peso total de la composición, de núcleo y
 (ii) 10 a 50% en peso, basado en el peso total de la composición, de sistema de revestimiento.

50 Las composiciones revestidas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar en cualquier tipo de formulaciones, en donde sea útil el uso de tales ingredientes solubles en grasas. Habitualmente, tales composiciones se pueden usar en productos alimenticios. El producto alimenticio puede estar en cualquier forma.

55 Las composiciones revestidas de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar en productos de alimentación para animales tales como aves de corral, cerdo, rumiantes, etc. El producto de alimentación puede estar en cualquier forma.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar como o utilizar en suplementos dietéticos. Los suplementos dietéticos pueden estar en cualquier forma.

60 Las composiciones revestidas de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar en productos

farmacéuticos. El producto farmacéutico puede estar en cualquier forma galénica, habitualmente en forma de comprimidos.

5 Una forma de realización adicional de la presente invención se refiere a productos alimenticios, productos de piensos, suplementos dietéticos y/o productos farmacéuticos, que comprende al menos una composición revestida según se define anteriormente.

10 La invención se ilustra mediante el siguiente Ejemplo. Todas las temperaturas se dan en °C y todas las partes y porcentajes se relacionan con el peso.

Ejemplo 1:

Etapa 1: Formulación de revestimiento

15 450 g de agua desionizada se calientan a 80 °C. Se añaden 33,5 g hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tipo methocel E19 se añaden y se dejan a 80 °C durante aproximadamente 1 hora. La disolución se deja reposar durante una noche a temperatura ambiente para la desgasificación. Se añaden a continuación 6,5 g de polietilenglicol (PEG 400). Después se predispersan 10 g de ácido esteárico en la disolución de HPMC/PEG. La micronización del ácido esteárico se asegura entonces por un tipo de disco de disolución (ESCO-Labor, recipiente de 1,5 litros, disco de diámetro 60 mm). Con el fin de obtener una buena micronización del ácido esteárico, es necesario estar por encima de la temperatura de fusión (70-80 °C), y para incorporar suficiente energía en el sistema (2000-4000 rpm). El enfriamiento de la suspensión debe ser rápido (en un par de minutos) y bajo fuerte agitación para evitar la re-aglomeración del ácido esteárico. A continuación se añaden 40 g de agua desionizada a 210 g de la suspensión para ajustar la viscosidad a aproximadamente 400 mPa s. El MMD de ácido esteárico en la suspensión se mide con un aparato Malvern Mastersizer 2000 a $d_{3,2} = 0,26 \mu\text{m}$, $d_{10} = 0,15 \mu\text{m}$, $d_{50} = 0,30 \mu\text{m}$, $d_{90} = 0,59 \mu\text{m}$.

Etapa 2: Aplicación de la formulación de revestimiento sobre la superficie del núcleo

30 80 g de una forma de perlita de vitamina A (tipo acetato de Vitamina A seco 325 CWS/S) se fluidifican en un pequeño equipo de lecho fluido de laboratorio (DMR, WFP mini) y se utiliza como partículas del núcleo. 241 g de la formulación de revestimiento obtenido en la etapa 1 se pulverizan sobre la superficie de las perlitas con una boquilla de 2 fluidos (presión de aire: 2 bar) en una configuración de pulverización inferior. El tiempo de pulverización es de aproximadamente 3 horas con una temperatura del aire de entrada de 60 °C. La composición final del producto obtenido es:

Tabla 1: Compuesto del Ejemplo 1

Ingredientes	% en peso
Acetato de vitamina A seco 325 CWS/S	80
HPMC	13,4
PEG 400	2,6
Ácido esteárico	4

Ejemplo 2:

40 En analogía al Ejemplo 1, se utiliza una composición en lugar de utilizar aceite de pescado de acetato de vitamina A.

Etapa 1: la misma formulación de revestimiento que en el ejemplo 1

45 Etapa 2: Aplicación de la formulación de revestimiento sobre la superficie del núcleo

85 g de una perlita ROPUFA® '10 ' n-3 INF Polvo se fluidifican en un pequeño equipo de lecho fluido de laboratorio (DMR, WFP mini) y se utilizan como partículas del núcleo. 181 g de la formulación de revestimiento obtenida en la Etapa 1 se pulverizan sobre la superficie de las perlitas con una boquilla de 2 fluidos (presión de aire: 2,5 bares) en una configuración de pulverización en el fondo. El tiempo de pulverización es de aproximadamente 2,5 horas con una temperatura del aire de entrada de 60 °C.

La composición final del producto obtenido es la siguiente:

55

Tabla 2: Compuesto del Ejemplo 2

Ingredientes	% en peso
ROPUFA® '10' n-3 INF Polvo	85
HPMC	10,1
PEG 600	1,9
Ácido esteárico	3

Ensayo de Estabilidad de los Revestimientos

5

Permeabilidad al Agua del Revestimiento

Los revestimientos se formaron mediante la difusión de la disolución sobre una placa de vidrio con un aparato de revestimiento manual CAMAG. El revestimiento líquido se secó luego en un horno ventilado a 40 °C durante 24 horas.

10

Las instalaciones de ensayo permiten crear dos ambientes con diferente humedad del agua gracias al gel de sílice (HR = 0) en un bol sellado e hidróxido de sodio (HR = 0,75) en el entorno cerrado alrededor del bol (Fig.1). El gradiente creado genera una difusión del agua a través del revestimiento. El peso del bol medida como función del tiempo (absorción de agua) proporciona el flujo de vapor de agua a través de la película.

15

La permeabilidad al vapor de agua (WVP) se define como:

$$WVP = \frac{\Delta m \cdot \delta}{A \cdot \Delta P \cdot \Delta t} \quad \text{unidad: g.mm / (día.m}^2\text{.kPa)}$$

20

en que Δm (g) es la masa de agua retenida en el recipiente durante Δt (día), δ es el espesor del revestimiento (mm), A es la superficie de intercambio (m^2) y ΔP es la diferencia de la presión parcial de agua (kPa) una vez que se ha alcanzado el estado estacionario. Cuanto menor sea el WVP, tanto mejor será el revestimiento para proteger el ingrediente activo frente a la humedad.

25

La composición de los revestimientos es la misma que en los Ejemplos 1 y 2.

El Revestimiento 1 comprende ácido esteárico, que tiene un MMD de 10 a 20 μm (Ejemplo comparativo) y el Revestimiento 2 comprende ácido esteárico con un MMD menor que 1 μm (Invención).

30

	revestimiento 1	revestimiento 2
Ingredientes		
HPMC	67% en peso	67% en peso
PEG 600d	13% en peso	13% en peso
Ácido esteárico	20% en peso	20% en peso
MMD del ácido esteárico	10 a 20 μm	< 1 μm
WVP	1,42	0,18

La WVP se ha reducido por un factor de 7 a 8 por la micronización del ácido esteárico.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de revestimiento que comprende
 - (i) al menos un compuesto lipídico y
 - (ii) al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante y
 - (iii) al menos un plastificante,
 5 caracterizado por que el diámetro medio de masa del lípido es inferior a 1 μm .

2. Sistema de revestimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diámetro medio de masa es inferior a 0,95 μm , preferiblemente inferior a 0,8 μm .
 10

3. Sistema de revestimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto lipídico es un ácido graso saturado y/o sales del mismo, preferiblemente ácido esteárico o ácido palmítico y/o sales del mismo, así como mezclas de los mismos.

4. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los compuestos formadores de película son hidrocoloides, preferiblemente polisacáridos o proteínas, así como mezclas de los mismos.
 15

5. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los emulsionantes son éster de sacarosa, palmitato de ascorbilo o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán, así como mezclas de los mismos.
 20

6. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el plastificante son azúcares tal como sacarosa o un derivado de azúcar (manitol, sorbitol), glicerol, monoglicéridos y diglicéridos, monoglicéridos acetilados, polietilenglicol, polipropilenglicol, así como mezclas de los mismos.
 25

7. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de revestimiento comprende al menos un componente adicional.

8. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de revestimiento comprende de 10 a 30 % en peso de al menos un lípido, preferiblemente de 15 a 25% en peso, basado en el peso total del sistema de revestimiento.
 30

9. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de revestimiento comprende de 55 a 80% en peso de al menos un compuesto formador de película y/o al menos un emulsionante, preferiblemente 60 a 75% en peso, basado en el peso total del sistema de revestimiento.
 35

10. Sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de revestimiento comprende de 5 a 25% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso de al menos un plastificante, basado en el peso total del sistema de revestimiento.
 40

11. Una composición que comprende
 - (a) un núcleo, en donde el núcleo comprende al menos un compuesto soluble en grasas y
 - (b) un sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
 45

12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición comprende
 - (a) 50 a 90% en peso, basado en el peso total de la composición, de núcleo y
 - (b) 10 a 50% en peso, basado en el peso total de la composición, del sistema de revestimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
 50

13. Composición de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en donde el compuesto soluble en grasas es una vitamina soluble en grasas o un PUFA.

14. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende al menos un ingrediente adicional.
 55

15. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en la producción de alimentos, piensos, suplementos dietéticos y/o productos farmacéuticos.

16. Producto alimenticio, producto para piensos, suplemento dietético y/o producto farmacéutico, que comprende al menos una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 - 14.

Fig. 1: aparato de ensayo para el revestimiento

