

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 238**

51 Int. Cl.:

A23L 1/00 (2006.01)
A23L 1/025 (2006.01)
A23L 1/09 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A23L 1/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10812925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2515680**

54 Título: **Sistema de administración de principios activos**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 288921 P
24.12.2009 EP 09180719

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2015

73 Titular/es:

FIRMENICH S.A. (100.0%)
1, route des Jeunes P.O. Box 239
1211 Geneva 8, CH

72 Inventor/es:

GREGSON, CHRISTOPHER y
SILLICK, MATTHEW

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 238 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

Sistema de administración de principios activos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un sistema de administración de principios activos. También se refiere a un procedimiento para preparar dicho sistema de administración.

Antecedentes y técnica anterior

10 Los sistemas de administración o sistemas de encapsulado se usan en diversas industrias para proteger principios activos o para controlar su liberación. Por ejemplo, en la industria alimentaria se suelen usar para proteger aromas, en particular contra las pérdidas de componentes volátiles (i) durante el almacenamiento antes de su incorporación a los productos alimenticios, (ii) durante la mezcla del componente aromático con los demás ingredientes alimenticios, (iii) durante el procesamiento de los alimentos, como el cocinado o el horneado, (iv) durante el transporte y el almacenamiento y (v) durante la preparación del producto alimenticio por el consumidor final.

15 De modo similar, en la industria nutracéutica, se suelen usar para proteger material activo sensible al oxígeno, como aceite de pescado ricos en ácidos grasos poliinsaturados, al proporcionar una barrera de oxígeno alrededor del material.

En la industria de los aromas y las fragancias es conocido el encapsulado de aromas y perfumes para que se pueda controlar su liberación según las necesidades de la aplicación final.

20 En todas estas aplicaciones, el sistema de administración tiene el objetivo principal de proteger el principio activo sensible o volátil, por ejemplo, de la evaporación, la degradación o la migración, o retardar la velocidad de liberación del principio activo en un medio deseado.

25 Se conocen diversos sistemas de administración que logran uno o más de estos objetivos, tales como los sistemas de administración granulados extrudidos, por ejemplo. Con frecuencia, los sistemas extrudidos se forman por extrusión de masa fundida y, típicamente, comprende un material de matriz o un material portador para un material, producto o ingrediente que está encapsulado. El material de matriz se suele describir como "viscoso" o "gomoso" durante el procedimiento de extrusión y "vidrioso" en el producto acabado.

Muchos expertos en el campo reconocen que, en el estado vidrioso se detiene todo movimiento molecular y es esto lo que permite un atrapamiento eficaz de los aromas volátiles y evita que otros acontecimientos químicos tales como la oxidación. Por el contrario, en el estado viscoso, el encapsulado de los materiales, productos e ingredientes es menos eficaz para evitar la fuga del material encapsulado.

30 Por tanto, se deben producir con mucho cuidado matrices vidriosas para lograr las propiedades deseadas.

35 Como alternativa a las matrices vidriosas, se conoce el encapsulado de principios activos con matrices cristalinas. Un procedimiento bien documentado de encapsulado cristalino es la cocrystalización, en la que se incluye un principio activo en un aglomerado de cristales macro o microscópicos. Existen numerosas publicaciones en las que se describe esta tecnología, tales como Zeller y col., Trends in Food Science & Technology 9 (1999) 389-94; Madene y col. International Journal of Food Science & technology 41 (2006) 1-21; Food Technology, 47, 146-148 (1993); Food Technology, 42, 87-90. 1988; e International Sugar Journal, 96, 493-494. 1994.

40 El documento US 4338350 (Chen y col.) describe la cocrystalización y se refiere a concentrar una solución de sacarosa hasta el intervalo del 95 al 97 %, enfriarla ligeramente para crear una solución supersaturada, mezclarla con un segundo principio activo (tal como un aceite aromático) y, después, agitar la mezcla enérgicamente para hacer que la sacarosa cristalice de forma espontánea y que incluya o atrape el principio activo. Así pues, en este procedimiento, la cristalización, la formación del conglomerado, el atrapamiento el principio activo y la volatilización del agua se producen de forma más o menos simultánea durante la etapa de agitación, lo que hace que el procedimiento global sea más difícil de controlar y optimizar.

45 Esta dificultad se reconoce en Food Technology, 42, 87-90. 1988, donde se afirma que el procedimiento requiere un control adecuado de las velocidades de nucleación y cristalización y un equilibrio térmico durante las distintas fases del procedimiento.

50 También se desvela un procedimiento de cocrystalización similar para aceite de cáscara de naranja en LWT - Food Science and Technology 29, 645-647, 1996. Describe cómo se pueden incorporar de 100 g a 250 g de aceite de cáscara de naranja por kg de azúcar, pero, aunque el producto es granulado y fácil de manipular, el aroma se oxida rápidamente en el almacenamiento posterior y es necesario añadir un antioxidante para proteger el aroma. Aparentemente, la estructura porosa de los aglomerados da lugar a la oxidación de los aromas.

Por tanto, sería deseable proporcionar un sistema de encapsulado cristalino para hacer frente a uno o más de estos inconvenientes. Sería especialmente deseable aumentar la capacidad de controlar el procedimiento de forma más

precisa. También sería deseable evitar, o al menos reducir al mínimo, la porosidad de la estructura para proteger mejor los principios activos lábiles o sensibles.

5 También se conocen otros sistemas de atrapamiento cristalinos. Por ejemplo, en el documento US 2566410 (Griffin) se describe un procedimiento para crear una composición solidificada de una fase cristalina continua sorbitol y una fase dispersada de aceites esenciales. El aceite esencial se describe como "completamente recubierto y atrapado de tal forma que el índice de pérdida de dicho aceite de la masa era despreciable". No obstante, se sabe que la cristalización de sorbitol sin siembra es un procedimiento lento que lleva hasta varios días (Szatisz J. Therm. Anal. 12 (1977) 351-360), lo que es un claro inconveniente para cualquier aplicación comercial.

10 El documento US 2904440 (Dimick y col.) también se refiere a un encapsulado de sorbitol donde se retiran el agua y los alcoholes de bajo peso molecular de un agente aromatizante antes de incorporarlo al sorbitol fundido. Se dice que esto elimina constituyentes que interfieren en el procedimiento de cristalización y que extiende el uso de la tecnología a otros sistemas tales como las esencias de frutas. Sin embargo, esto exige etapas adicionales en el procedimiento. Además, es necesario someter el fundido de sorbitol a superenfriamiento antes de añadir el aroma y sembrar los cristales. Por último, es necesario moler el producto solidificado en partículas granuladas.

15 El documento US 4388328 (Glass) emplea una mezcla de sorbitol, sacarina y manitol como medio de atrapamiento. Se cree que el manitol y la sacarina reducen la temperatura de cristalización del a menos de 70 °C, lo que hace que el procedimiento sea ventajoso para incorporar compuestos aromatizantes volátiles. Mientras la emulsión fundida está líquida se podría moldear como una hoja o formar con ella comprimidos o gotitas con un molde. Para crear partículas más pequeñas, se muelen las hojas solidificadas y se pasan por un tamiz de malla.

20 El documento EP1013176 (Gergely) se refiere a matrices de azúcares/polioles para encapsular sólidos y líquidos. Sin embargo, se usa GDL en concentraciones elevadas (del 10 al 50 %) para anular la cristalización y, por tanto, se refiere a matrices de hidratos de carbono vídriosas amorfas más que a sistemas de administración cristalinos. Además, las partículas se forman por trituración.

25 En el documento US5075291 (Duross) se describe el uso de polioles para crear dispersiones sólidas de principios activos farmacéuticos. Las partículas se forman por trituración.

De forma inevitable, la generación de partículas por trituración da lugar a una pérdida de principio activo en la superficie donde se tritura y, por tanto, sería deseable abordar este problema.

30 En el documento US 6083438 se describe un procedimiento para preparar una composición adecuada para su uso como excipiente para formar comprimidos que comprende las etapas siguientes de (a) mezclar eritritol y sorbitol en forma seca, (b) calentar hasta una temperatura a la que se fundan los productos mezclados, (c) enfriar el producto, (d) moler el producto enfriado para obtener una composición con el tamaño de partícula deseado. La molienda presenta los mismos inconvenientes que la trituración.

35 También se conoce el uso de manitol, un material típicamente cristalino, en el encapsulado de aromas. En el documento US3314803 (Dame y col.) se incorpora acetaldehído en sólidos de manitol mediante secado por pulverización de una solución supersaturada de manitol. Sin embargo, este procedimiento requiere un gran cuidado en el secado de la solución supersaturada para evitar volatilizar por completo el acetaldehído o formar una composición de manitol seco que no permite el atrapamiento. En el documento EP-A1-0497439 se seca por pulverización eritritol para proporcionar cristales de tamaño adecuado en forma de un polvo suelto.

40 No obstante, en ambos casos, el calentamiento puede ser perjudicial, dado que fomenta la pérdida de principios activos volátiles.

En el documento US3341415 (Morton) desvela la combinación de manitol con otros azúcares o alcoholes de azúcares para formar un vehículo a partir de principios activos farmacéuticos. Típicamente, los principios activos farmacéuticos no son volátiles y, por tanto, en el presente documento no se aborda el problema de cómo encapsular de forma eficaz ingredientes líquidos volátiles.

45 Así pues, sería deseable abordar este problema.

El encapsulado de principios activos mediante enfriamiento por pulverización se describe en el documento US 5525367, donde el vehículo del principio activo es un producto comestible de punto de fusión elevado tal como un aceite vegetal hidrogenado, una estearina o una cera comestible. No obstante, estos vehículos no siempre proporcionan una barrera suficiente para evitar fugas de los principios activos hidrófobos de las cápsulas.

50 En el documento US-A1-2009/0142401 (Appel y col.) se usa la congelación por pulverización para formar multipartículas de vehículos y fármacos de baja solubilidad que dan lugar a una liberación rápida del fármaco. El vehículo puede ser un alcohol de azúcar tal como manitol o eritritol y las partículas se pueden preparar por atomización. La cantidad de agua debe ser suficiente para disolver el alcohol de azúcar y, preferentemente, es de al menos el 50 % en peso. Es necesario expulsar esta agua por calentamiento, con el resultado de que el vapor de agua generado por el calentamiento crea poros y canales y se expulsa. Estos poros, que son visibles en las

imágenes al microscopio electrónico de barrido de las figuras 2 y 5 del presente documento, son sin duda deseables para aumentar la solubilidad de principios activos farmacéuticos escasamente solubles, pero definitivamente indeseables para encapsular de forma eficaz principios activos volátiles, ya que estos últimos podrían escapar a través de los poros. Por tanto, sería deseable proporcionar un sistema de administración con una estructura de porosidad reducida o mínima.

Es un objetivo de la presente invención hacer frente a uno o más de los problemas y/o proporcionar una o más de las soluciones anteriormente mencionadas.

Sumario de la invención

En consecuencia, la presente invención proporciona un sistema de administración en partículas enfriadas por pulverización como se define en la reivindicación 1.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar un sistema de administración en partículas con una estructura cristalina que comprende las etapas de:

- (i) formar una masa fundida de un material portador seleccionado del grupo que consiste en eritritol y manitol y mezclas de los mismos,
- (ii) incorporar un principio activo hidrófobo volátil a la masa fundida,
- (iii) formar una mezcla fundida que comprende una emulsión, dispersión, solución o suspensión del principio activo hidrófobo volátil en la masa fundida,
- (iv) formar partículas individuales de la mezcla fundida y
- (v) enfriar las partículas individuales,

para formar un sistema de administración en partículas en el que, en relación con el peso total del material portador, el 75 % o más del material portador está en forma cristalina.

Descripción detallada

El sistema de administración de la presente invención comprende un material portador seleccionado del grupo que consiste en eritritol y manitol y mezclas de los mismos.

Estos materiales tienen la característica técnica común de que son hidrófilos, no poliméricos, se funden a una temperatura por debajo de 190 °C y, una vez solidificados, cristalizan rápidamente. En este contexto, "rápidamente" significa que el cociente entre la temperatura de fusión del eritritol y/o el manitol y la temperatura de transición vítrea del correspondiente alcohol de eritritol y/o manitol es de más de 1,7. Es decir, estos materiales tienen una propensión significativamente mayor a formar cristales que a formar masas amorfas, como es el caso de la mayoría de los alcoholes de azúcares que no son adecuados para su uso en la presente invención.

El sistema de administración es cristalino. En el contexto de la presente invención, "cristalino" significa que, en relación con el peso total del material portador, el 75 % o más, más preferentemente el 80 % o más, lo más preferentemente el 90 % o más de la matriz o el material portador están en forma cristalina. Esto tiene la ventaja de que es menos higroscópico que, por ejemplo, los sistemas de administración amorfos.

"En forma cristalina" significa que la matriz comprende cristales que presentan un orden de largo alcance en tres dimensiones y/o que la matriz comprende mesocristales, como se describe en la publicación (12) Colfen, H.; Antonietti, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5576, es decir, una superestructura de nanopartículas cristalinas con las caras externas de los cristales en la escala de varios cientos de nanómetros a micrómetros. La cristalinidad y la mesocristalinidad se pueden medir con técnicas conocidas en la técnica tal como la cristalografía por difracción de rayos X en polvo (PXRD), la microscopía electrónica de barrido, la RMN en estado sólido o la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La ventaja de utilizar un vehículo cristalino no polimérico es que, tras el enfriamiento por pulverización, el vehículo tenderá a cristalizar de tal modo que todas las moléculas ocupan espacios definidos en la red. Por el contrario, los vehículos poliméricos convencionales, tales como el polietilenglicol, tienden a cristalizar en regiones a lo largo de su longitud, dejando el resto del polímero esencialmente amorfo.

Por tanto, sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que el sistema de administración de la presente invención proporciona una estructura en la que el principio activo no queda meramente atrapado entre cristales grandes (tales como cristales macro o microscópicos), como es el caso de la mayoría de los sistemas de encapsulado, sino que, en gran medida, queda incluido dentro de cristales o de dominios mesocristalinos.

"Incluido" significa que el principio activo queda incorporado dentro de un cristal huésped o un dominio mesocristalino, como una molécula o una gotita. Esto contrasta, por ejemplo, con el atrapamiento en el que el principio activo se concentra entre límites de grano de cristales.

El sistema de administración se enfría por pulverización. Esto proporciona la ventaja de que las partículas individuales tienen una tendencia reducida a formar huecos y estructuras de tipo cubierta, tal como puede ocurrir

durante los procedimientos convencionales de secado por pulverización.

Además, típicamente, el enfriamiento por pulverización proporciona un tamaño de partícula más homogéneo que, por ejemplo, el secado por pulverización convencional.

5 Por lo tanto, un experto en la técnica podrá comprobar, al ver las partículas, la diferencia estructural con respecto a las partículas producidas por otras técnicas de secado.

10 Los materiales de vehículo se seleccionan del grupo que consiste en eritritol y manitol y mezclas de los mismos. Si el material portador comprende una mezcla, es preferente que el eritritol forme al menos el 70 % en peso, más preferentemente, el 80 %, lo más preferentemente, el 90 % o incluso el 95 % de la mezcla para reducir el riesgo de sustitución en la red o de separación de fases durante la etapa de cristalización y, de ese modo, reducir el riesgo de formación de poros o canales a través de los que se perdería un principio activo volátil. Lo más preferentemente, el vehículo es eritritol, ya que es un material cristalino estable a temperatura ambiente y se funde a una temperatura de 121 °C. Su viscosidad, medida por viscosimetría rotacional, es de solo 24 mPa.s a 130 °C, lo que reduce el aporte de energía necesario durante el procesamiento en comparación con materiales más viscosos, y reduce el riesgo asociado de sobrecalentar el principio activo sensible. Su rápida velocidad de cristalización también proporciona el beneficio de que se reduce significativamente la creación de poros o canales en el sistema de administración durante el enfriamiento.

15 Preferentemente, la densidad aparente determinada en estado libremente estabilizado del producto que comprende las partículas de la invención es de 0,7 g cm⁻³ a 1,35 g cm⁻³.

20 Preferentemente, la densidad de las partículas, es decir, la densidad de las partículas individuales, es de 1 g cm⁻³ a 1,45 g cm⁻³.

El sistema de administración comprende un principio activo. En el contexto de la presente invención, la expresión "principio activo" denota un ingrediente, un componente, una mezcla de ingredientes o similar que se desea encapsular.

25 El principio activo es hidrófobo. En el contexto de la presente invención, el término "hidrófobo" significa que, cuando el principio activo es un solo compuesto, tiene un ClogP mayor de 2 y cuando el principio activo es una mezcla de compuestos, el 50 % en peso o más de los compuestos tienen un ClogP mayor de 2, más preferentemente, mayor de 3. Para los fines de la presente invención, el ClogP se mide con el calculador de ClogP "EPI Suite versión 3, 2000" de la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU.

30 Preferentemente, el principio activo está presente en una cantidad que va desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 50 % en peso, en base al peso total del sistema de administración.

35 Es fundamental que el principio activo sea hidrófobo, ya que esto afecta directamente a la naturaleza del producto enfriado por pulverización y la eficacia del encapsulado. Por el contrario, no es fundamental que el principio activo sea típicamente para su uso, por ejemplo, en la industria de los aromas y las fragancias, en la industria farmacéutica, la industria alimentaria o cualquier otra industria, ya que el dominio técnico no influye en el encapsulado satisfactorio del principio activo en forma de una partícula enfriada por pulverización.

En un aspecto, la solubilidad del componente de vehículo, es decir, eritritol, manitol o mezclas de los mismos, en una solución del principio activo puede ser de menos del 10 % en peso del componente de vehículo total a temperatura ambiente. Si es más soluble de esto, entonces aumenta el riesgo de que el sistema de administración no forme la estructura cristalina necesaria.

40 El principio activo se puede caracterizar por un parámetro de solubilidad de Hildebrand menor de 30 [MPa]^{1/2}. De hecho, la incompatibilidad acuosa de la mayoría de los aceites líquidos se puede expresar por medio del parámetro de solubilidad de Hildebrand δ que, por lo general, es inferior a 25 [MPa]^{1/2}, mientras que el mismo parámetro es de 48 [MPa]^{1/2} para el agua y de 15-16 [MPa]^{1/2} para los alcanos. Este parámetro proporciona una escala de polaridad útil correlacionada con la densidad de energía de cohesión de las moléculas. Para que se produzca una mezcla espontánea, la diferencia de δ de las moléculas que se van a mezclar debe mantenerse al mínimo. En The Handbook of Solubility Parameters (ed. A.F.M. Barton, CRC Press, Boca Raton, 1991) se da una lista de valores de δ para muchos compuestos químicos, así como procedimientos de contribución de grupos recomendados que permiten calcular valores de δ para estructuras químicas complejas.

45 El principio activo hidrófobo es líquido a 45 °C y 1 atmósfera. El sistema de administración de la presente invención proporciona una protección excelente contra la pérdida durante el almacenamiento de los ingredientes hidrófobos líquidos de este tipo.

50 El principio activo líquido también puede ser volátil. Volátil significa que el principio activo tiene una presión de vapor de $\geq 0,007$ Pa a 25 °C. Si el principio activo comprende una mezcla de compuestos, preferentemente al menos el 10 % en peso, en base al peso total del principio activo, tiene una presión de vapor de $> 0,1$, más preferentemente, al menos el 10 % en peso tiene una presión de vapor de ≥ 1 Pa a 25 °C y, lo más preferentemente, al menos el 10 %

en peso tiene una presión de vapor de ≥ 10 Pa a 25 °C.

A modo de ejemplo se proporcionan las siguientes categorías no exhaustivas de principios activos. Así, por ejemplo, el principio activo puede ser un ingrediente o una composición aromatizante, perfumante o nutracéutico.

5 Por tanto, tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto o composición de aroma o fragancia", define una variedad de materiales de aroma y fragancia de origen tanto natural como artificial. Incluyen compuestos individuales y mezclas. En el extrudido también se pueden encapsular extractos naturales; incluyen, por ejemplo, extractos cítricos, tales como los aceites de limón, naranja, lima, pomelo o mandarina, o aceites esenciales de especias, entre otros.

10 La expresión aroma no incluye solamente aromas que imparten o modifican el olor de los alimentos, sino que incluye ingredientes que imparten o modifican el sabor. Estos últimos no tienen necesariamente un sabor o un olor en sí, pero pueden modificar el sabor que proporcionan otros ingredientes, por ejemplo, ingredientes potenciadores del salado, ingredientes potenciadores del dulzor, ingredientes potenciadores del umami, ingredientes bloqueantes del amargor, etc.

15 Se pueden encontrar más ejemplos específicos de tales componentes de aroma y perfume en la literatura actual, por ejemplo, en *Perfume and Flavor Chemicals*, 1969, por S. Arctander, Montclair N.J. (EE. UU.); *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*, CRC Press o *Synthetic Food Adjuncts* por M.B. Jacobs, van Nostrand Co., Inc. Son bien conocidos por el experto en la técnica de la perfumería, los aromas y/o la aromatización de productos de consumo, es decir, de impartir un olor o un sabor a un producto de consumo.

20 Una clase importante de materiales activos sensibles al oxígeno que se pueden encapsular en el sistema de administración de la presente invención son los "aceites ricos en ácidos grasos poliinsaturados", también llamados en el presente documento "aceites ricos en AGPI". Incluyen, pero sin limitación, aceites de diferentes orígenes, como de pescado o de algas. También es posible enriquecer estos aceites por medio de diferentes procedimientos tales como la destilación molecular, un procedimiento a través del que se puede aumentar la concentración de ácidos grasos seleccionados. Son composiciones particularmente preferentes para el encapsulado las composiciones
25 nutracéuticas que contienen ácidos grasos poliinsaturados y ésteres de los mismos.

Los aceites ricos en AGPI específicos para su uso en el presente sistema de administración incluyen ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexanoico (DHA), ácido araquidónico (ARA) y una mezcla de al menos dos de los mismos.

30 Opcionalmente, estos aceites pueden estar suplementados con un antioxidante. Por ejemplo, el aceite suplementado con antioxidantes puede comprender ácido ascórbico (vitamina C) y/o tocoferol (vitamina E) añadidos. El tocoferol puede ser α -, γ - o δ -tocoferol, o mezclas que incluyan dos o más de estos, y está disponible comercialmente. Los tocoferoles son solubles en aceites y se pueden añadir fácilmente en cantidades en el intervalo del 0,05-2 %, preferentemente del 0,1-0,9 %, del aceite suplementado que comprende el antioxidante.

35 El sistema de administración puede comprender otros componentes adicionales. Por ejemplo, puede estar presente un hidrato de carbono tal como un monosacárido, un oligosacárido, un polisacárido o cualquier forma modificada de los mismos. Es importante que el hidrato de carbono no esté presente en una concentración que pueda afectar de forma adversa a la estructura cristalina del sistema de administración. Por tanto, en la matriz, cualquier hidrato de carbono de este tipo está presente en una concentración del 5 % en peso o menos.

40 En el sistema de administración puede estar presente un emulsionante. Los ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen lecitina, lecitinas modificadas tales como lisofosfolípidos, DATEM, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, ésteres de ácido cítrico de ácidos grasos, y otros emulsionantes adecuados, como los citados en manuales de referencia tales como *Food Emulsifiers And Their Applications*, 1997, editado por G.L. Hasenhuettl y R.W. Hartel.

45 En el sistema de administración puede estar presente un modificador de la viscosidad. Los ejemplos de modificadores de la viscosidad adecuados incluyen etil celulosa (por ejemplo, el intervalo Ethocel de Dow Chemicals), sílices hidrófobas y arcilla organófila.

50 En la matriz puede haber agua presente en concentraciones muy pequeñas. Por ejemplo, puede haber un 10 % o menos en peso, en base al peso total de la matriz, más preferentemente, un 7 % o menos, aún más preferentemente, un 5 % o menos, lo más preferentemente, un 2 % o menos, por ejemplo, un 1 % o menos en peso de agua. Esta cantidad tan pequeña de agua puede bajar de forma beneficiosa el punto de fusión del cristal, lo que reduce la temperatura a la que se somete el principio activo. Además, dado que no es necesario (o lo es en muy poca medida) retirar el agua de la mezcla al preparar las partículas enfriadas por pulverización, existe un riesgo mínimo de "hinchamiento" por la evaporación del agua. Este es un problema conocido en el secado por pulverización, donde el agua, a medida que se evapora, puede crear huecos en la estructura de partículas. Así pues,
55 las partículas enfriadas por pulverización de la invención, típicamente, tienen una densidad mayor que las correspondientes partículas secadas por pulverización y, por tanto, permiten un almacenamiento y un transporte más compactos del producto terminado.

También puede haber adyuvantes presentes, tales como colorantes de calidad alimentaria, para proporcionar sistemas de administración coloreados.

Si se desea, puede haber un agente antiapelmazante presente para reducir el riesgo de que los gránulos se peguen entre sí.

5 Se puede aumentar el encapsulado del sistema de administración para proporcionar beneficios adicionales. Por ejemplo, se puede recubrir un material de barrera sobre el sistema de administración, para que sirva como una barrera frente a la humedad o un recubrimiento entérico. Los ejemplos de materiales de barrera adecuados incluyen celulosas modificadas, tales como etil celulosa, ceras, grasas, zeína, goma laca y similares.

10 El sistema de administración según la presente invención comprende partículas. Las partículas pueden comprender cristales individuales o una pluralidad de cristales. Por ejemplo, las partículas del sistema de administración pueden comprender una red de cristales unidos. Preferentemente, el tamaño de partícula promedio de los gránulos, en base al diámetro medio, es de 50 a 4000 micrómetros. Preferentemente, las partículas son de granulometría sustancialmente uniforme.

El procedimiento de la invención comprende distintas etapas:

15 *(i) Formar una masa fundida de un material portador seleccionado del grupo que consiste en eritritol y manitol y mezclas de los mismos*

Esto forma un líquido a partir de la fase continua que es esencial para que el aroma o la fragancia se puedan emulsionar o dispersar en él.

20 Es muy deseable que el punto de fusión de la fase continua sea inferior a 190 °C, ya que esto ayuda a evitar una degradación significativa de los principios activos termolábiles. Es importante además llevar a cabo el procedimiento a una temperatura inferior al punto de ignición del principio activo para que la presión de vapor del principio activo se mantenga en un nivel aceptablemente bajo.

(ii) Incorporar un principio activo hidrófobo volátil a la masa fundida

25 Esta etapa se puede realizar por cualquier procedimiento estándar y el experto en la técnica apreciará fácilmente procedimientos adecuados por los que se puede llevar a cabo.

(iii) Formar una mezcla fundida que comprende una emulsión, dispersión o suspensión de la masa fundida

30 Preferentemente, la emulsión, dispersión o suspensión se forma en condiciones en las que el producto está homogeneizado. La homogeneización es muy ventajosa, ya que reduce el riesgo de separación de las fases, lo que, tras la solidificación, haría que el principio activo no quedara incluido dentro de la estructura cristalina del material portador.

Opcionalmente y de forma ventajosa, la mezcla fundida se somete a superenfriamiento. En otras palabras, preferentemente, se enfría por debajo del punto de fusión del material de la matriz, pero permanece en forma de una masa fundida. Esto permite la reducción de la presión de vapor del principio activo y reduce la cantidad de energía térmica que es necesario eliminar en la etapa siguiente.

35 Si se forma una emulsión a partir de la masa fundida, es preferente que el volumen de la fase del aceite sea de menos del 50 %, más preferentemente, de menos del 40 %, para mantener la emulsión con el aceite en la fase dispersada de la emulsión.

40 La mezcla fundida comprende una cantidad pequeña de agua, lo que permite la formación del sólido enfriado por pulverización sin que sea necesario retirar una gran cantidad de agua. Por tanto, la mezcla fundida comprende el 10 % o menos, más preferentemente, el 7 % o menos, aún más preferentemente, el 5 % o menos, lo más preferentemente, el 2 % o menos, por ejemplo, el 1 % o menos en peso de agua en peso en base al peso total de la mezcla fundida.

(iv) Formar partículas individuales de la mezcla fundida

En el contexto de la presente invención, "partículas individuales" significa partículas, gotitas o fibras.

45 Preferentemente, las partículas se forman por un procedimiento que es adecuado para masas fundidas de viscosidad baja. Por ejemplo, las partículas se pueden formar por técnicas tales como la atomización ultrasónica, la atomización en rueda de centrifuga, la formación de perlas (rotura de chorro o formación de gotas).

En el presente contexto no es adecuado cortar o picar, ya que, típicamente, requiere masas fundidas de viscosidad elevada para ser eficaz.

50 La trituración es especialmente poco adecuada, ya que esto expone significativamente más principio activo a la

atmósfera y, por tanto, en el caso de los principios activos volátiles, da lugar a la pérdida cantidades excesivas de los mismos.

Por tanto, preferentemente, la etapa de formación de partículas individuales, no consiste en cortar, picar o triturar.

5 La formación se lleva a cabo en la masa fundida por encima de la temperatura de fusión de la matriz o, más preferentemente, en la matriz superenfriada.

En esta etapa se puede usar cualquier aparato disponible comercialmente conocido por el experto en la técnica.

10 La formación de partículas individuales mientras la mezcla está en forma de masa fundida es esencial, ya que reduce al mínimo la pérdida de principio activo desde el sistema de administración, en especial cuando se compara con sistemas de administración conocidos que se basan en el aplastamiento o la trituración de una masa solidificada para formar gránulos y que permiten la pérdida de principio activo que está en la superficie de las partículas donde se tritura.

(v) Enfriar las partículas individuales

Es necesario enfriar las partículas fundidas formadas en la etapa anterior para inducir la cristalización.

15 La etapa de enfriamiento se realiza rápidamente para garantizar que el principio activo permanece incluido en los cristales en formación en una medida significativa. Por ejemplo, es deseable que la etapa de enfriamiento comprenda la eliminación de calor a una velocidad de más de aproximadamente $600 \text{ kJ.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Esto es ventajoso en cuanto que permite encapsular el principio activo en mayor medida en los cristales en formación, lo que da lugar a excelentes propiedades de barrera en el almacenamiento.

20 Para lograr el enfriamiento rápido necesario según la presente invención, los procedimientos adecuados incluyen, pero sin limitación, la congelación por pulverización, el enfriamiento por pulverización o la atomización de la masa fundida. En ocasiones, estos procedimientos se denominan de forma genérica formación de perlas. La etapa de enfriamiento se puede realizar por desactivación con un medio de enfriamiento, tal como un gas o un líquido de enfriamiento. Son adecuados para este fin los líquidos y gases inertes, tales como el limoneno, el nitrógeno líquido, los medios aéreos de enfriamiento, el dióxido de carbono y el nitrógeno.

25 Los aparatos y procedimientos adecuados incluyen el enfriamiento de las partículas en una torre de refrigeración, un lecho fluidizado o una cinta con enfriamiento o directamente en un fluido no miscible.

30 En el procedimiento según la presente invención, la incorporación del principio activo hidrófobo volátil, los procedimientos de formación de las partículas individuales y cristalización se llevan a cabo en fases o etapas del procedimiento distintas. Esto contrasta con los procedimientos de cocrystalización tradicionales para formar sistemas de administración cristalinos, que implican la volatilización del agua al mismo tiempo que se incorpora el aceite. Estas diferencias proporcionan al procedimiento de la presente invención un control más preciso de la naturaleza del sistema de administración y reducen el riesgo de crear canales en la estructura cristalina, que son un factor conocido que contribuye a una red porosa por la que pueden escapar los principios activos volátiles durante el almacenamiento.

35 En el procedimiento según la presente invención, la reducción del contenido en humedad es nula o prácticamente nula durante todas las etapas. Esto permite una inclusión y un atrapamiento más eficaces del principio activo y, de este modo, permite una mejor protección contra la oxidación.

40 Además, el sistema de administración no se somete a una etapa de secado, tal como en un procedimiento de secado por pulverización, que, con frecuencia, es una de las principales causas de la pérdida de principio activo hidrófobo volátil.

El sistema de administración se puede usar para potencia una variedad de productos. Por ejemplo, se puede usar en composiciones comestibles, tales como alimentos, composiciones farmacéuticas, composiciones nutricéuticas, composiciones de higiene bucal tales como chicles o pasta de dientes, así como composiciones para el cuidado del hogar o de higiene personal.

45 Por ejemplo, los ejemplos no limitantes donde el sistema de administración resulta útil incluyen bebidas en polvo, masa secas tales como mezclas para hacer tartas o panes, galletas, alimentos con un contenido intermedio en humedad, pastillas de caldo, detergentes de colada en polvo, comprimidos farmacéuticos.

En el caso de los sistemas de administración de fármacos, el sistema de administración de la presente invención es particularmente útil, ya que garantizará una composición y unas propiedades de liberación similares entre lotes.

50 Si el principio activo es un aceite aromático, se puede usar de forma ventajosa para impartir o modificar las propiedades organolépticas de una gran variedad de productos comestibles, por ejemplo, alimentos, bebidas, productos farmacéuticos y similares. En general, potencial el efecto organoléptico típico del material aromatizante no

encapsulado correspondiente.

5 Cuando el material activo es un aceite rico en ácidos grasos poliinsaturados o una composición nutricional que comprende un aceite de ese tipo, se puede proporcionar en cualquier alimento en el que se deseen beneficios para la salud. En este tipo de producto, una ventaja adicional del presente sistema de administración es que puede enmascarar el aroma del aceite rico en ácidos grasos poliinsaturados, que puede no ser compatible con el aroma del alimento en el que se incorpora.

La cantidad total de sistema de administración en tales productos de consumo puede variar en un amplio intervalo de valores, que dependen de la naturaleza del producto de consumo y de la del sistema de administración de la invención usado en particular.

10 Las cantidades típicas, que se han de tomar estrictamente a modo de ejemplo, están comprendidas en un intervalo de valores tan amplio como desde el 0,001 % hasta el 5 o incluso el 10 % del peso de una composición aromatizante o de un producto de consumo en el que se incluyen.

Ejemplos

A continuación se describirá la invención con mayor detalle por medio de los ejemplos siguientes.

15 Ejemplo 1

Preparación de un sistema de administración de la invención

Se vertió una mezcla de 9 partes de eritritol fundido y 1 parte de una solución de limoneno/lecitina (9 partes de limoneno por 1 parte de lecitina) en un recipiente presurizable y se llevó a una temperatura de 130 °C. Después, se mezclaron los dos fluidos durante 30 segundos con un homogeneizador Ultra Turrax para crear una emulsión. Se hizo pasar esta emulsión a través de la boquilla de un pulverizador con una presión del cabezal de 413,68 kPa (60 psi) de nitrógeno. La pulverización se dividió en gotitas finas de emulsión fundida que cayeron después sobre una bandeja de metal a temperatura ambiente. En unos segundos se endurecieron las gotitas y formaron gránulos sólidos cristalizados de eritritol que contenían el limoneno dispersado. Se tomaron fotomicrografías de los gránulos que mostraron las gotitas de aceite principalmente dentro de los cristales de eritritol. Los gránulos tenían una estructura densa y un tamaño de partícula fino < 850 µm.

20 La cantidad de principios activos (limoneno y lecitina) retenidos dentro de los gránulos se midió por resonancia magnética nuclear de campo bajo en el dominio temporal (LF-TD-NMR), como se describe por Aeberhardt (Food Biophysics 3, 1, 33-48 2008). Se usó un espectrómetro de 20 MHz *Minispec* de Bruker Optics para medir 4 imágenes de la señal espín-eco a 90°/180° con un tiempo de retardo de 3,5 ms, una ventana de adquisición de 0,5 ms y un retardo de recirculación de 20 segundos. La señal espín-eco era proporcional a la masa de solución de limoneno/lecitina de la muestra. Después de calibrar el sistema con mezclas medidas cuidadosamente de una solución de limoneno/lecitina y eritritol tal como se recibió, se determinó que el contenido de los gránulos en principio activo era del 9,57 % en peso. Por tanto, el 95,7 % de los principios activos estaban retenidos dentro de los gránulos.

35 Ejemplo 2

Preparación de otro sistema de administración de la invención

Se preparó una mezcla de 9 partes de eritritol fundido y 1 parte de una solución de limoneno/lecitina (9 partes de limoneno por 1 parte de lecitina) y se pulverizó para formar gotitas de emulsión fundida como en el ejemplo 1. Después, se dejó caer la pulverización en un baño agitado de limoneno a 0 °C de 5 cm de profundidad.

40 Las gotitas de pulverización se endurecieron lo suficientemente rápido para evitar la aglutinación en el baño. Se recogieron las partículas endurecidas y se dejaron secar al aire sobre una toalla de papel para eliminar el limoneno de la superficie. El polvo resultante estaba compuesto por partículas densas y contenía un 9,01 % en peso de principios activos (retención del 90,1 %), en base a las medidas de LF-TD-NMR.

Ejemplo 3

45 Preparación de un sistema de administración comparativo

50 Siguiendo el mismo procedimiento usado en el ejemplo 2, se preparó una mezcla de 9 partes de sorbitol fundido y 1 parte de una solución de limoneno/lecitina (9 partes de limoneno por 1 parte de lecitina) y se pulverizó para formar gotitas de emulsión fundida que, después, se dejaron caer en un baño agitado de limoneno a 0 °C de 5 cm de profundidad. Sin embargo, las gotitas se aglutinaron y formaron de nuevo una única masa viscosa en el fondo del baño. Se decantó el fluido de desactivación y se dejó que la masa asentara sin perturbarla a temperatura ambiente. Una semana después, la masa seguía blanda y no se pudo moler para hacer partículas.

Ejemplo 4**Preparación de otro sistema de administración comparativo**

5 Siguiendo el mismo procedimiento usado en el ejemplo 2, se preparó una mezcla de 9 partes de xilitol fundido y 1 parte de una solución de limoneno/lecitina (9 partes de limoneno por 1 parte de lecitina) y se pulverizó para formar gotitas de emulsión fundida, también según el mismo procedimiento usado en los ejemplos 1 y 2. Después, se dejó caer la pulverización en un baño agitado de limoneno a 0 °C de 5 cm de profundidad. Sin embargo, las gotitas se aglutinaron y formaron de nuevo una única masa viscosa en el fondo del baño. Se decantó el fluido de desactivación y se dejó que la masa asentara sin perturbarla a temperatura ambiente. En 24 horas la masa se había endurecido lo suficiente para poder molerla. Se redujo el tamaño de partícula con un mortero y una mano hasta que el material pasaba a través de un tamiz del N° 20 según las U.S. Standard Sieve Series. El polvo resultante presentaba un aspecto húmedo o aglomerado, lo que indica la liberación de los principios activos líquidos. Después de dejarlo secar al aire sobre una toalla de papel para permitir la evaporación del limoneno restante sobre la superficie de las partículas, se midió el contenido en líquido del polvo por TD-LF-NMR. Se determinó que el contenido en principio activo era del 0,48 % en peso (retención del 4,8 %).

Ejemplo 5**Preparación de otro sistema de administración según la invención**

20 Se vertió una mezcla de 9 partes de eritritol fundido y 1 parte de una solución de aroma de menta (de Firmenich, Ginebra, Suiza, referencia 885106 NT)/lecitina (9 partes de menta por 1 parte de lecitina) en un recipiente presurizable y se llevó a una temperatura de 130 °C. Después, se mezclaron los dos fluidos durante 30 segundos con un homogeneizador Ultra Turrax T25 (IKA Works) para crear una emulsión. Se hizo pasar esta emulsión a través de una aguja del calibre 22 con una presión de 137,89 kPa (20 psi) de nitrógeno y se formó un chorro líquido. Después de caer una distancia de 0,5 m, el chorro se dividió en gotitas, que a su vez cayeron en un vaso de precipitados de 25 cm de profundidad de limoneno enfriado a 0 °C. Las gotitas se endurecieron lo suficientemente rápido para evitar la aglomeración al fondo del vaso de precipitados.

25 Se recogieron las perlas endurecidas y se dejaron secar al aire sobre una toalla de papel para eliminar el limoneno de la superficie. Este procedimiento proporcionó gránulos sólidos.

Las medidas por LF-TD-NMR que se calibraron usando mezclas medidas de eritritol tal como se recibió y soluciones de aroma de menta/lecitina, demostraron que las gotitas contenían un 9,12 % en peso de los principios activos (se retuvo el 91,2 % de los principios activos).

Ejemplo 6**Chicles aromatizados con carga homogénea de aroma**

Se preparó una base de chicle sin aromatizar con los ingredientes siguientes en las cantidades mostradas.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Base de goma Solsona T (1)	12,44
Base de goma Vega (1)	12,44
Sorbitol P60W cristalino	56,50
Jarabe de maltitol	11,50
Glicerol	6,92
Aspartamo	0,12
Acesulfamo K	0,08
(1) de Cafosa	

35 Se precalentó una mezcladora de palas de Sigma a 45 °C-50 °C y se añadieron la mitad de los polioles. Se precalentó la base de goma a 60 °C-65 °C y se añadió a la mezcladora. Se llevó a cabo el mezclado durante aproximadamente 4 minutos. A continuación, se añadieron los polioles restantes, los edulcorantes y los humectantes y se siguió mezclando durante 4 minutos.

40 Después, se aromatizó la base de chicle sin aromatizar preparada anteriormente para proporcionar las siguientes composiciones de chicle con carga homogénea:

Tabla 2

Componente	Muestra 1 (CONTROL)	Muestra 2 (PRUEBA)
Chicle sin sabor	99,70	96,67
Aroma de menta líquido (1)	0,30	-
Aroma de menta encapsulado (2)	-	3,33
(1) de Firmenich, Ginebra, Suiza (referencia 885106 NT)		
(2) preparado en el ejemplo 5		

Se añadió el aroma/aroma encapsulado en ambas muestras y se siguió mezclando durante 2 minutos. Después, se sacó el chicle aromatizado, se laminó y se cortó en tiras o bloques.

- 5 6 expertos entrenados evaluaron la intensidad del aroma de cada muestra chicle como se indica a continuación: Las muestras se presentaron a ciegas y en un orden de presentación equilibrado. Se evaluó la intensidad del aroma en una escala de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de aroma y 10 denota un aroma muy intenso. Todos los expertos encontraron la muestra 2 significativamente más intensa que la muestra 1, con un impacto extremadamente intenso del aroma de menta y un carácter refrescante y mentolado más intenso.

10 Ejemplo 7

Chicles aromatizados con dosificación homogénea de aroma líquido y encapsulado

Se preparó chicle sin aromatizar como se describe en el ejemplo 6 y después se aromatizó para proporcionar las siguientes composiciones con dosificación homogénea:

Tabla 3

Componente	Muestra 1 (CONTROL)	Muestra 3 (PRUEBA)
Chicle sin sabor	99,70	99,70
Aroma de menta líquido (1)	0,30	-
Aroma de menta encapsulado (2)	-	0,30
(1) de Firmenich, Ginebra, Suiza (Nº de referencia 885106 NT)		
(2) preparado en el ejemplo 5		

- 15 Se añadió el aroma o el aroma encapsulado en ambas muestras y se siguió mezclando durante 2 minutos. Se sacó el chicle aromatizado, se laminó y se cortó en tiras o bloques.

- 20 6 expertos entrenados evaluaron la intensidad del aroma de cada muestra chicle como se indica a continuación. Las muestras se presentaron a ciegas y en un orden de presentación equilibrado. Se evaluó la intensidad del aroma en una escala de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de aroma y 10 denota un aroma muy intenso. Todos los expertos encontraron la muestra 3 más intensa que la muestra 1 (control), con un impacto significativamente mayor del aroma de menta.

Ejemplo 8

- 25 **Chicles aromatizados con carga homogénea de aroma - comparación entre enfriamiento por pulverización y secado por pulverización**

Se preparó chicle sin aromatizar como se describe en el ejemplo 6 y después se aromatizó para proporcionar las siguientes composiciones con carga de aroma homogénea:

Tabla 4

Componente	Muestra 4 (CONTROL)	Muestra 5 (PRUEBA)
Chicle sin sabor	98,27	96,87
Aroma de menta - Secado por pulverización (1)	1,73	-
Aroma de menta encapsulado (2)	-	3,13
(1) de Firmenich, Ginebra, Suiza (Nº de referencia 505951 TP0504, contiene aroma de menta líquido 885106NT - 14,45 % de carga de aroma de menta líquido)		
(2) preparado según el procedimiento del ejemplo 5 (7,99 % de carga de aroma de menta líquido)		

- 30 Se añadió el aroma encapsulado en ambas muestras y se siguió mezclando durante 2 minutos. Después, se

sacaron los chicles aromatizados, se laminaron y se cortaron en tiras o bloques. Las muestras encapsuladas 4 y 5 contenían una carga homogénea de aroma de menta líquido, según se confirmó por RMN.

- 5 Después, se realizó la evaluación del sabor de las muestras 4 y 5 como se indica a continuación: 6 expertos entrenados evaluaron la intensidad del sabor de cada muestra de chicle después de marcarlo durante 30 segundos, 1 minuto y 3 minutos. Las muestras se presentaron a ciegas y en un orden de presentación equilibrado. Se evaluó la intensidad del aroma en una escala de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de aroma y 10 denota un aroma muy intenso. Los resultados se dan en la siguiente tabla.

Tabla 5

Muestra	30 segundos (promedio de las puntuaciones del grupo de evaluación)	1 minuto (promedio de las puntuaciones del grupo de evaluación)	3 minutos (promedio de las puntuaciones del grupo de evaluación)
4 (control)	4	3,6	2,3
5 (prueba)	7,6	5,7	3,1

- 10 Todos los expertos encontraron la muestra 5 significativamente más intensa que la muestra 4, con un impacto significativamente mayor del aroma de menta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de administración en partículas enfriadas por pulverización, sistema de administración en partículas que comprende una estructura cristalina y que comprende (i) un material portador seleccionado del grupo que consiste en eritritol y manitol y mezclas de los mismos y (ii) un principio activo hidrófobo que es líquido a 45 °C y 1 atmósfera, en el que, en relación con el peso total del material portador, el 75 % o más del material portador está en forma cristalina.
2. El sistema de administración según la reivindicación 1, en el que el material portador es eritritol.
3. El sistema de administración según la reivindicación 1, en el que el principio activo, al menos en parte, está incluido en cristales del material portador.
- 10 4. El sistema de administración según la reivindicación 1, en el que las partículas tienen un diámetro medio promedio de 5 a 4000 micrómetros.
5. El sistema de administración según la reivindicación 1, que tiene una densidad determinada en estado libremente estabilizado de 0,7 g cm⁻³ a 1,35 g cm⁻³.
- 15 6. Un procedimiento de preparación de un sistema de administración en partículas con una estructura cristalina que comprende las etapas de:
- (i) formar una masa fundida de un material portador seleccionado del grupo que consiste en eritritol y manitol,
(ii) incorporar un principio activo hidrófobo volátil a la masa fundida,
(iii) formar una mezcla fundida que comprende una emulsión, dispersión, solución o suspensión del principio activo volátil de la masa fundida,
20 (iv) formar partículas individuales de la mezcla fundida, y
(v) enfriar las partículas individuales,
- para formar un sistema de administración en partículas en el que, en relación con el peso total del material portador, el 75 % o más del material portador está en forma cristalina.
- 25 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la mezcla fundida de la etapa (ii) es superenfriada antes de formar las partículas individuales en la etapa (iii).
8. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la mezcla fundida de la etapa (iii) comprende el 10 % en peso o menor de agua en relación con el peso total de la mezcla fundida.
9. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa de enfriamiento comprende la eliminación de calor a una velocidad de más de aproximadamente 600 kJ.kg⁻¹.min⁻¹.
- 30 10. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el sistema de administración en partículas está además encapsulado.