

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 081**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61K 8/65 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2008 PCT/US2008/000301**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2008 WO08085997**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2008 E 08713076 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2124905**

54 Título: **Microcápsulas que incluyen proteína de guisante**

30 Prioridad:

10.01.2007 US 879636 P
10.01.2007 US 879759 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YAN, CUIE;
ZHANG, WEI;
JIN, YULAI;
WEBBER, LESEK, ALEXA y
BARROW, COLIN, JAMES

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 604 081 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 que incluyen proteína de guisante

5 Campo técnico

[0001] Muchas microcápsulas son partículas pequeñas de sólidos o gotas de líquidos dentro de un revestimiento fino de un material de cubierta tal como cera de abeja, almidón, gelatina o ácido poliacrílico. Se usan, por ejemplo, para preparar líquidos en forma de polvos que fluyen libremente o sólidos comprimidos, para separar materiales reactivos, para reducir toxicidad, para proteger frente a la oxidación y/o controlar la velocidad de liberación de una sustancia tal como una enzima, un aroma, un nutriente, un fármaco, etc.

[0002] En el pasado, la investigación se ha centrado en microcápsulas en las que cada microcápsula tiene un núcleo que contiene una sustancia de carga. No obstante, uno de los problemas con las microcápsulas de núcleo individual es su susceptibilidad a la ruptura. De este modo, otros han intentado aumentar el espesor de la pared de la microcápsula con el fin de aumentar la resistencia y/o la impermeabilidad de dichas microcápsulas. No obstante, esta práctica puede conducir a la reducción de la capacidad de carga de la microcápsula.

[0003] Otro enfoque para mejorar las microcápsulas ha sido crear microcápsulas en las cuales cada microcápsula tenga cámaras múltiples que contengan cada una sustancia de carga. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 5.780.056 divulga una microcápsula de "multinúcleo" que tiene gelatina como material de cubierta. Estas microcápsulas se forman por medio de enfriamiento por pulverización de una emulsión acuosa de aceite o partículas de carotenoides de manera que la gelatina se endurece alrededor de los "núcleos" del aceite o partículas de carotenoides. Yoshida et al. (Chemical Abstract 1990: 140735 o la Publicación de Patente Japonesa JP 01-148338) divulga un procedimiento de coacervación complejo para la fabricación de microcápsulas en el que se añade una emulsión de gelatina y cera de parafina a una solución de caucho arábigo y después se mezcla con un tensioactivo para formar microcápsulas de "multi-núcleo". Ijichi et al. (J. Chem. Eng. Jpn. (1997) 30(5):793-798) sometió a microencapsulado gotas grandes de bifenilo usando un procedimiento de coacervación complejo para formar microcápsulas de multi-capa. Las patentes de Estados Unidos Nos. 4.219.439 y 4.222.891 describen microcápsulas que contienen aceite de "multi-núcleo" que tienen un diámetro medio de 3-20 μm con un tamaño de gota de aceite de 1-10 μm para su uso en papeles de copia sensibles a la presión y papeles de grabado termo-sensibles. Las patentes de Estados Unidos Nos. 6.974.592 y 6.969.530 describen microcápsulas que contienen aceite de multi-núcleo para la administración de diversas sustancias de carga, tales como aceite de pescado, a sujetos.

[0004] El documento US 2005/0067726 divulga microcápsulas de multi-núcleo y métodos para la producción de las mismas, usando un sub-producto animal que contiene coacervados complejos como componente de material de cubierta.

[0005] Chourpa et al. (Biomacromolecules (2006) 7: 2616-2623) divulga coacervados libres de gelatina.

[0006] Normalmente, los materiales de cubierta usados para preparar las microcápsulas individuales y de multi-núcleo son sub-productos de animales. Por ejemplo, la gelatina, que se ha usado como material de cubierta para las microcápsulas, con frecuencia procede de huesos, piel y cartilago de pescado, cerdo y/o vaca. Mientras la gelatina y otros sub-productos animales son materiales apropiados para la cubierta de microcápsulas para muchos fines, no son apropiados cuando se desea una microcápsula que no contenga dichos sub-productos animales, tal como por motivos religiosos o de dieta. Por tanto, en la técnica, se requieren microcápsulas que tengan una elevada carga útil, sean estructuralmente resistentes, y estén formadas por materiales de cubierta que no sean sub-productos de animales. En la presente memoria, se describen composiciones y métodos que cumplen estos y otros requisitos.

50 Sumario

[0007] La presente invención se refiere a microcápsulas, que comprenden:

una aglomeración de microcápsulas primarias y sustancia de carga, presentando cada microcápsula primaria individual una cubierta primaria, donde se encapsula la sustancia de carga por medio de la cubierta primaria, donde la aglomeración está encapsulada por una cubierta externa, y donde tanto la cubierta primaria como la cubierta externa están formadas a partir de un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y una proteína con carga negativa y procedimientos para la preparación de dichas microcápsulas.

[0008] En otro aspecto, la invención se refiere a vehículos de formulación, que comprenden dichas microcápsulas.

[0009] En otro aspecto, la invención se refiere a sobrecitos, que comprenden dichas microcápsulas.

[0010] En otro aspecto, la invención se refiere a microcápsulas como se define para su uso como medicamento.

65

[0011] Las ventajas adicionales se explican aparte en la descripción siguiente, y en parte resultan obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender por medio de la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas descritas a continuación se obtienen y logran por medio de los elementos y combinaciones particularmente presentadas en las reivindicaciones adjuntas.

5

Descripción detallada

[0012] Los materiales, compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria se pueden comprender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de los aspectos específicos de la materia objetivo divulgada y los Ejemplos incluidos en la presente memoria.

10

[0013] Antes de divulgar y describir los presentes materiales, compuestos, composiciones y métodos, se comprende que los aspectos descritos a continuación no se limitan a los métodos sintéticos específicos o reactivos específicos, ya que, por supuesto, pueden variar.

15

Definiciones generales

[0014] En la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hace referencia a un número de términos, que deberán definirse para que tengan los significados siguientes:

20

[0015] A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones la palabra “comprender” y otras formas de la palabra, tales como “comprendiendo” y “comprende”, significan que incluyen, pero no de forma limitativa, y no se pretende que sea excluyente, por ejemplo, otros aditivos, componentes, integrantes o etapas.

[0016] Tal y como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluyen mezclas de dos o más de dichos componentes, la referencia a un “ácido graso omega-3” incluye mezclas de dos o más de dichos ácidos grasos, la referencia a “la microcápsula” incluye mezclas de dos o más de dichas microcápsulas y similares.

25

[0017] “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los cuales el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, la frase “añadir una sustancia de carga, un segundo componente y, opcionalmente, la composición, a la emulsión” incluye casos en los que la composición se añade a la emulsión y casos en los que la composición no se añade a la emulsión.

30

[0018] Los intervalos se deben expresar en la presente memoria de “aproximadamente” un valor particular, y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otro aspecto incluye de un intervalo particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por medio del uso del antecedente “aproximadamente”, se comprende que el valor particular forma otro aspecto. Se comprende además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos en la relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final. También se comprende que existe un número de valores divulgados en la presente memoria, y que cada valor también se divulga en la presente memoria como “aproximadamente” ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces también se divulga “aproximadamente 10”. También se comprende que cuando se divulga un valor que es “menor o igual que” el valor, también se divulga “mayor o igual que el valor” y posibles intervalos entre los valores, como se comprende de forma apropiada por el artesano experto. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces también se divulga “menor o igual que 10” así como también “mayor o igual que 10”. También se comprende que en toda la solicitud, se proporcionan datos en un número diferente de formatos y que estos datos representan puntos finales y puntos de partida e intervalos para cualquier combinación de puntos de datos. Por ejemplo, si se divulga un punto de datos “10” y un punto de datos particular “15”, se comprende que mayor que, mayor o igual que, menor que y menor o igual que, igual a 10 y 15 se consideran divulgados así como también entre 10 y 15. También se comprende que cada unidad entre dos unidades particulares queda también divulgada. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13 y 14.

35

[0019] Las referencias en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones de conclusión a partes en peso de un componente particular en una composición indican la relación en peso entre el componente y cualquier otro componente de la composición para el cual se expresa la parte en peso. De este modo, en un compuesto que contiene 2 partes en peso de componente X y 5 partes en peso de componente Y, X e Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en dicha relación, independientemente de si están presentes componentes adicionales en el compuesto.

40

[0020] Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se afirme específicamente lo contrario, está basado en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

45

[0021] “Sujeto”, tal y como se usa en la presente memoria, significa un individuo. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate, y, en otro aspecto, el sujeto es un humano. El término “sujeto” también incluye animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

5 [0022] La referencia en la presente memoria a un “sub-producto animal” significa que incluye compuestos y materiales que proceden de, se aíslan a partir de, o se purifican a partir de una o más partes del cuerpo de un animal (por ejemplo, huesos, piel, tejidos, carne, cartílago, cuernos, cascos, etc.). También se entiende que incluye composiciones que se preparan por medio de procesamiento de uno o más sub-productos de animales (por ejemplo, derivatizados, funcionalizados, o por el contrario sub-productos de animales modificados por vía física o química). No obstante, tal y como se usa en la presente memoria, un “subproducto de animal” no significa que incluya leche o compuestos que proceden o se aíslan a partir de leche de animales, que se recoge a partir de un animal vivo. Además, un “subproducto de animal” no significa que incluya huevos o composiciones derivadas de o aisladas a partir de huevos. La expresión “sub-producto de animal” tampoco significa que incluya materiales sintéticos, o
10
15

[0023] El término “vegetariano” generalmente se refiere a una dieta que carece de carne y/o sub-productos de animales. Se reconoce que existen diversos tipos de dietas vegetarianas. Por ejemplo, una dieta vegana o vegetariana total incluye únicamente alimentos procedentes de plantas (por ejemplo, frutas, verduras, legumbres, granos, semillas y frutos secos). Una dieta lactovegetariana incluye alimentos procedentes de plantas más leche, queso y otros productos lácteos. La ovo-vegetariana (o dieta lacto-ovovegetariana) incluye alimentos procedentes de plantas, leche, queso, otros productos lácteos y huevos. La dieta semi-vegetariana excluye la carne roja pero incluye pollo y pescado, junto con alimentos procedentes de plantas, leche, otros productos lácteos y huevos. (USDA Dietary Guidelines for Americans, 2005). A menos que se identifique específicamente lo contrario, el término general “vegetariano”, tal y como se usa en la presente memoria, incluye cada uno de los tipos específicos de dietas “vegetarianas” mencionadas con anterioridad. También la frase “apropiado para una dieta (particular vegetariana)” significa que el material de cubierta particular o microcápsula preparada a partir del mismo sería aceptable para esta dieta vegetariana particular. Por ejemplo, un material que se obtenga a partir de huevos sería apropiado para una dieta ovo-lactovegetariana (y también una dieta semi-vegetariana, pero no para una dieta lactovegetariana o vegana). Como otro ejemplo, un material procedente de leche sería apropiado para una dieta lactovegetariana (y también para una dieta ovo-lactovegetariana y una dieta semi-vegetariana, pero no para una dieta vegana). Como otro ejemplo, un material que no proceda de un sub-producto de animal, leche, o huevos, sería apropiado para una dieta vegana, y también para una dieta lactovegetariana, ovo-lactovegetariana y semi-vegetariana. En otro ejemplo, un material procedente de, digamos, pescado sería apropiada para una dieta semi-vegetariana (pero no para una
20
25
30
35

[0024] Ahora se hace referencia con detalle a aspectos específicos de los materiales divulgados, compuestos, composiciones, artículos y métodos, cuyos ejemplos se ilustran en los Ejemplos adjuntos.

40 **Materiales y Composiciones**

[0025] En la presente memoria se describen materiales, compuestos, composiciones y componentes que se pueden usar para, se pueden usar junto con, se pueden usar en la preparación de, o son productos de los métodos y composiciones divulgados. Estos y otros materiales se describen en la presente memoria, y se comprende que cuando se describen combinaciones, subgrupos, interacciones, grupos, etc., de estos materiales, aunque puede que no se divulgue explícitamente la referencia de cada una de las combinaciones individuales y colectivas y permutaciones de estos compuestos, se contempla y se describe cada una de ellas de forma específica en la presente memoria. Por ejemplo, si se divulga un compuesto y se comenta un número de modificaciones que se pueden realizar hasta un número de componentes o residuos del compuesto, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones que son posibles, a menos que se indique lo contrario de forma específica. De este modo, si se divulga una clase de componentes A, B y C así como una clase de componentes D, E y F y se divulga un ejemplo de composición de combinación A-D, entonces incluso si no se cita individualmente, también se contempla de forma individual y colectiva cada una de ellas. De este modo, en el presente 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 divulgadas a partir de la divulgación de A, B, y C; D, E, y F; y la combinación de ejemplo A-D. De igual forma, también se contempla y se divulga específicamente cualquier subgrupo o combinación de éstas. De este modo, por ejemplo, el subgrupo A-E, B-F y C-E se contempla específicamente y debería considerarse divulgado a partir de la divulgación de A, B y C; D, E, y F; y la combinación de ejemplo A-D. Este concepto aplica a todos los aspectos de la presente divulgación que incluyen, pero no de forma limitativa, las etapas en los métodos de preparación y uso de las composiciones divulgadas. De esta forma, si existe una variedad de etapas adicionales que se pueden llevar a cabo, se comprende que cada una de estas etapas adicionales se puede llevar a cabo con cualquier aspecto o combinación de aspectos específica de los métodos divulgados, y que cada una de las citadas combinaciones se contempla específicamente y debería considerarse divulgada.
45
50
55
60

65

Microcápsulas

[0026] En determinados ejemplos, en la presente memoria, se describen microcápsulas que comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, presentando cada microcápsula primaria individual una cubierta primaria, donde la sustancia de carga se encapsula por medio de la cubierta primaria y la aglomeración se encapsula por medio de una cubierta externa, y donde la cubierta primaria y la otra cubierta se forman a partir de un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y una proteína con carga negativa. Estas microcápsulas se denominan en la presente memoria como "microcápsulas de multi-núcleo". También se describen microcápsulas de "núcleo individual" que comprenden un núcleo, donde el núcleo comprende una sustancia de carga, una cubierta primaria que rodea al núcleo, y una cubierta externa que rodea a la cubierta primaria, donde la cubierta primaria y la cubierta externa no son sub-productos de animal. A menos que se afirme lo contrario, el término "microcápsula" se usa en la presente memoria para hacer referencia a microcápsulas de multi-núcleo, de núcleo individual, o una mezcla de microcápsula de multi-núcleo y de núcleo individual. En estas microcápsulas (y otras divulgadas en la presente memoria) las cubiertas primaria y externa comprenden un sub-producto que no es de animal, como se define en la presente memoria. Aún más, se describen microcápsulas que comprenden una sustancia de carga y un componente polimérico, donde la sustancia de carga está rodeada por el componente polimérico, donde la sustancia de carga comprende un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, y donde el componente polimérico no es un sub-producto de animal.

[0027] De igual forma, en la presente memoria, se describen microcápsulas que comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, presentando cada microcápsula primaria individual una cubierta primaria, donde la sustancia de carga está encapsulada por la cubierta primaria y la aglomeración está encapsulada por una cubierta externa, y donde la cubierta primaria y la cubierta externa son apropiadas para una o más de dieta vegana (por ejemplo, las cubiertas no se obtienen a partir de sub-productos de animales, lecho o huevos), una dieta lactovegetariana (por ejemplo, las cubiertas no se obtienen a partir de sub-productos de animal o huevos, pero se pueden obtener a partir de leche), o una dieta ovo-lactovegetariana (por ejemplo, las cubiertas no se obtienen a partir de sub-productos de animales, pero se pueden obtener a partir de leche o huevos). En otros ejemplos, las cubiertas primaria y externa son apropiadas para una dieta semi-vegetariana (por ejemplo, las cubiertas se obtienen a partir de pescado).

[0028] Además, en la presente memoria, se describen microcápsulas que comprenden cubiertas formadas a partir de dos proteínas con carga opuesta, en las que los materiales de cubierta (cubiertas primaria y externa) se forman a partir de coacervados complejos de un extracto de proteína y una proteína con carga negativa (tal como caseinato) en lugar de un polímero polianiónico tal como goma arábiga.

[0029] El término "residuo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto que es el producto resultante de las especies químicas especificadas en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente de las especies químicas especificadas. Por ejemplo, un "residuo de amino ácido" se refiere al resto que es el resultado cuando un amino ácido participa en una reacción particular (por ejemplo, el residuo puede ser el producto de un amino ácido que experimenta una reacción de reticulación catalizada por transglutaminasa con otro amino ácido). En este caso, el residuo de amino ácido "procede" del amino ácido. Se comprende que este resto se puede obtener por medio de una reacción con especies diferentes del amino ácido especificado, por ejemplo, mediante reacción con una proteína o péptido que contiene el amino ácido, y similares. Este concepto se aplica a otras especies químicas divulgadas en la presente memoria, tales como proteína, sacáridos tales como quitosano, lactosa y sacarosa, y ceras. De este modo, cuando dichas especies experimentan reacciones o tratamiento particulares (por ejemplo, reacciones ácido/base, reacciones de reticulación con otras especies químicas, y transformaciones de grupo funcional), se denominan en la presente memoria como residuo de las correspondientes especies químicas.

[0030] También se contempla que una o más capas de cubierta adicional se puedan colocar en la cubierta externa de las microcápsulas. Las técnicas descritas en la Publicación Internacional N°. WO 2004/041251 A1 se pueden usar para añadir capas de cubierta adicionales a las microcápsulas. Se comprende, no obstante, que los materiales de cubierta adicionales no son sub-productos de animales.

55 *Materiales de cubierta*

[0031] Se puede usar un número de polímeros diferentes para producir las capas de cubierta de las microcápsulas de multi-núcleo y núcleo individual divulgadas. Las microcápsulas divulgadas contienen cubiertas primaria y externa que están formadas por coacervados complejos de extracto de proteína de guisante y proteína con carga negativa. Por ejemplo, se puede combinar un polímero que sea catiónico o que se pueda convertir en catiónico por medio de ajustes en el pH con un polímero que sea aniónico o se pueda convertir en aniónico por medio de ajustes de pH para formar una cubierta de coacervado.

[0032] Otro material de cubierta apropiado que no es un sub-producto de animal como se define en la presente memoria es una proteína de guisante, que incluye concentrados y extractos de proteína de guisante. La proteína de

guisante se puede obtener a partir de una diversidad de especies de guisante. Los extractos y concentrados de proteína de guisante se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Roquette America, Inc., (Keokuk, IA) y Kirkman (Lake Oswego, OR). La proteína de guisante puede ser apropiada para dietas vegana, lactovegetariana, ovo-lactovegetariana y semi-vegetariana.

5

[0033] Las caseínas son ejemplos adicionales de materiales de cubierta apropiados que no son sub-productos de animales. Las caseínas representan aproximadamente un 80 % de la proteína total de leche de bovino, mientras que las proteínas de suero de la leche representan aproximadamente el resto de un 20 %. Las caseínas se producen por precipitación bien con ácido a pH aproximadamente de 4,6 o con enzima de rennet y posterior secado del precipitado. Las caseínas no se coagulan de forma normal con calor, no se desnaturalizan, y son relativamente hidrófobas. Los caseinatos son formas solubilizadas de caseína producidas por medio de reacción con una sustancia alcalina. Los caseinatos comunes incluyen: caseinato de sodio, caseinato de calcio, caseinato de potasio y caseinato de amonio. Los “caseinatos” se usan en la presente memoria para hacer referencia general a estos y otros caseinatos. El caseinato de sodio es altamente soluble y se usa como emulsionante en blanqueantes para café, quesos, líquidos de crema, yogures, quesos procesados y algunos productos cárnicos. Las caseínas y los caseinatos se encuentran comercialmente disponibles y son apropiados para dietas lactovegetariana, ovo-lactovegetariana y semi-vegetariana.

[0034] La cubierta principal y la cubierta externa pueden comprender un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y un caseinato (por ejemplo, caseinato de sodio, calcio, potasio o amonio).

[0035] En las microcápsulas divulgadas, la cubierta externa puede tener un diámetro medio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 2.000 µm, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1.000 µm, o de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 80 µm. En ejemplos adicionales, el diámetro medio de la cubierta externa puede ser de aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 µm, donde cualquiera de estos valores comentados puede representar un criterio de valoración superior o inferior cuando resulte apropiado.

[0036] Las cubiertas primarias de las microcápsulas divulgadas pueden tener un diámetro de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 10 µm o de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 5 µm. En ejemplos adicionales, el diámetro medio de la cubierta primaria puede ser de aproximadamente 40 nm, 50 nm, 60 nm, 70 nm, 80 nm, 90 nm, 100 nm, 200 nm, 300 nm, 400 nm, 500 nm, 600 nm, 700 nm, 800 nm, 900 nm, 1000 nm, 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm, 10 µm, donde cualquiera de estos valores comentados puede representar un criterio de valoración superior o inferior cuando resulte apropiado. El tamaño de partícula se puede medir usando cualquier equipo normal conocido en la técnica, por ejemplo, un Analizador de Tamaño de Partículas COULTER™ LS320, Miami, Florida, Estados Unidos.

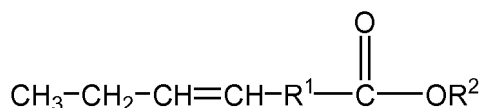
Sustancias de carga

[0037] En las microcápsulas divulgadas, la sustancia de carga puede ser cualquier sustancia que se desee microencapsular (por ejemplo, una sustancia que se pretende administrar a un sujeto). En muchos ejemplos, una sustancia de carga apropiada no es completamente soluble en una mezcla acuosa. La sustancia de carga puede ser un sólido, un líquido hidrófobo, o una mezcla de un sólido y un líquido hidrófobo. En muchos de los ejemplos de la presente memoria, la sustancia de carga puede comprender un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, cuyos ejemplos específicos se incluyen a continuación. Además, la sustancia de carga puede comprender una sustancia biológicamente activa, un nutriente tal como un complemento nutricional, una sustancia aromatizante, un ácido graso poliinsaturado como un ácido graso omega-3, una vitamina, un mineral, un hidrato de carbono, un esteroide, un elemento de traza y/o una proteína, y similares, incluyendo sus mezclas y sus combinaciones. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede comprender un aceite microbiano, un aceite de alga (por ejemplo, aceite de dinoflagelato tal como *Cryptocodinium cohnii*), aceite de hongo (por ejemplo, aceite de *Thraustochytrium*, *Schizochytrium*, o una de sus mezclas) y/o un aceite de planta (por ejemplo, lino, vegetales), incluyendo sus mezclas y combinaciones. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede ser una composición farmacéutica (por ejemplo, un fármaco y/o una enzima) o un aroma. La sustancia de carga también puede ser un líquido hidrófobo, tal como una grasa, un aceite o una de sus mezclas. Los aceites normales pueden ser aceites de pescado, aceites vegetales (por ejemplo, colza, oliva, maíz, colza), aceites minerales, sus derivados y mezclas. La sustancia de carga puede comprender una sustancia oleosa purificada o parcialmente purificada tal como un ácido graso, un triglicérido o una de sus mezclas.

[0038] En otros ejemplos, una sustancia de carga apropiada puede comprender aceite marino, tal como aceite de pescado concentrado y refinado y natural. Los ejemplos de aceites de pescado incluyen, pero no de forma limitativa, aceite de pescado del Atlántico, ácido de pescado del Pacífico, aceite de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado de compresión ligera, aceite de pescado con tratamiento alcalino, aceite de pescado con tratamiento térmico, aceite de pescado marrón claro u oscuro, aceite de bonito, aceite de sardina, aceite de atún, aceite de lubina, aceite de hipogloso, aceite de marlín, aceite de barracuda, aceite de bacalao, aceite de lacha tirana, aceite de sardina, aceite de anchoa, aceite de capelán, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de lacha tirana del Atlántico, aceite de salmónidos y aceite de tiburón, incluyendo sus mezclas y

combinaciones. El aceite de pescado tratado y no alcalino también es una sustancia de carga apropiada. Otros aceites marinos apropiados para su uso en la presente memoria incluyen, pero no de forma limitativa, aceite de calamar, aceite de sepia, aceite de pulpo, aceite de langostino, aceite de foca, aceite de ballena, y similares, incluyendo sus mezclas y combinaciones. Cualquier aceite marino y combinación de aceite marino se puede usar en los dispositivos de administración divulgados y los artículos y métodos de alimentos divulgados.

[0039] Muchos de los aceites marinos, de plantas, hongos, algas y microbianos divulgados en la presente memoria contienen ácidos grasos de omega-3. Como tal, determinados dispositivos de administración divulgados en la presente memoria pueden contener una sustancia de carga que comprende un ácido graso omega-3, un éster alquílico de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un éster de ácido de omega-3, un éster de fitosterol de un ácido graso omega-3 y/o sus mezclas y combinaciones. Un ácido graso omega-3 es un ácido graso insaturado que contiene en su extremo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$. Generalmente, un ácido graso omega-3 tiene la fórmula siguiente:



donde R^1 es un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ o alqueno que comprende al menos un doble enlace y R^2 es H o un grupo alquilo. El término "alcano" o "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, es un grupo de hidrocarburo saturado (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, s-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares). El término "alqueno" o "alqueno" tal y como se usa en la presente memoria es un grupo de hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como $(\text{AB})\text{C}=\text{C}(\text{CD})$ se pretende que incluyan isómeros tanto E como Z (cis y trans). En un ejemplo adicional, R^1 puede ser un grupo alqueno $\text{C}_5\text{-C}_{38}$, $\text{C}_6\text{-C}_{36}$, $\text{C}_8\text{-C}_{34}$, $\text{C}_{10}\text{-C}_{32}$, $\text{C}_{12}\text{-C}_{30}$, $\text{C}_{14}\text{-C}_{28}$, $\text{C}_{16}\text{-C}_{26}$ o $\text{C}_{18}\text{-C}_{24}$. En otro ejemplo, el grupo alqueno de R^1 puede tener de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, o de 5 a 6 dobles enlaces. Aún más, el grupo alqueno de R^1 puede tener de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 dobles enlaces, en los que cualquiera de los valores comentados puede representar un criterio de valoración superior o inferior según sea apropiado.

[0040] Los ejemplos específicos de ácidos grasos de omega-3 que son sustancias de carga apropiadas que se pueden usar en los dispositivos divulgados incluyen, pero no de forma limitativa, ácido α -linolénico (18:3 ω 3), ácido octadecatetraenoico (18:4 ω 3), ácido eicosapentaenoico (20:5 ω 3) (EPA), ácido eicosatetraenoico (20:4 ω 3), ácido heneicosapentaenoico (21:5 ω 3), ácido docosahexaenoico (22:6 ω 3) (DHA), ácido docosapentaenoico (22:5 ω 3) (DPA), incluyendo sus derivados y mezclas. Muchos tipos de derivados de ácidos se conocen bien por parte del experto en la técnica. Los ejemplos de derivados apropiados son ésteres, tales como ésteres de fitosterol, ésteres furanoides, ésteres de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ ramificados y no ramificados, ésteres de alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{30}$ ramificados y no ramificados o ésteres de cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ ramificados y no ramificados, en particular ésteres de fitosterol y ésteres de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En un ejemplo adicional, la sustancia de carga puede ser un éster de fitosterol o ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de triglicérido de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico y/o una de sus mezclas.

[0041] Otros ejemplos de sustancias de carga apropiadas que pueden estar presentes en los dispositivos de administración divulgados comprenden al menos 4, al menos 6, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, o al menos 20 átomos de carbono. En algunos otros ejemplos, la sustancia de carga puede contener aproximadamente 8, 9, 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 o 45 átomos de carbono, donde los valores comentados pueden representar un criterio de valoración superior o inferior cuando resulte apropiado. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede comprender una mezcla de ácidos grasos (incluyendo sus derivados) que tienen un intervalo de átomos de carbono. Por ejemplo, la sustancia de carga puede comprender de aproximadamente 8 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 38, de aproximadamente 12 a aproximadamente 36, de aproximadamente 14 a aproximadamente 34, de aproximadamente 16 a aproximadamente 32, de aproximadamente 18 a aproximadamente 30, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 28 átomos de carbono.

[0042] Algunos ejemplos adicionales de las sustancias de carga son los que contienen al menos un enlace insaturado (es decir, un enlace doble o triple carbono-carbono). Por ejemplo, la sustancia de carga puede contener al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 enlaces dobles carbono-carbono, enlaces triples, o cualquiera de sus combinaciones. En otro ejemplo, la sustancia de carga puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 enlaces insaturados, donde cualquiera de los valores mencionados puede representar un criterio de valoración superior e inferior según resulte apropiado.

[0043] Algunos ejemplos específicos de las sustancias de carga, que son ácidos grasos insaturados, se muestran en las siguientes tablas. Los derivados de estos ácidos grasos también son apropiados y, de este modo, se contemplan en la presente memoria.

Tabla 1: Ejemplos de Ácidos de Monoeno

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Número de carbonos donde comienza el doble enlace. ("c" indica un enlace doble cis; "t" indica un enlace doble trans)
10	4c
12	4c
14	4c y 9c
16	3t, 4c, 5t, 6c, 6t, 9c (palmitoleico) y 11c
18	3t, 5c, 5t, 6c (petroselinico), 6t, 9c (oleico), 10c, 11c (cis-vacénico), 11t (vacénico) y 13c
20	5c, 9c (gadoléxico), 11c, 13c y 15c
22	5c, 11c (cetoleico), 13c (erúxico) y 15c
24	15c (selacoleico, nervónico)
26	9c y 17c (ximénico)
28	9c, 19c (luméquico)
30	21c

- [0044]** Los ácidos grasos insaturados que contienen al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por metileno también son sustancias de carga apropiada. Por "enlace insaturado interrumpido con metileno" se entiende que un enlace doble carbono-carbono o triple se separa de otro enlace doble o triple carbono-carbono por al menos un grupo metilo (es decir, CH₂). Los ejemplos específicos de dichas sustancias incluyen, pero no de forma limitativa, la familia n-1 procedente de 9, 12, 15-16:3, la familia n-2 procedente de 9, 12, 15-17:3, 15:3, 17:3, 17:4, 20:4; la familia n-3 procedente de 9, 12, 15-18:3, 15:2, 15:3, 15:4, 16:3, 16:4, 18:3 (α-linolénico), 18:4, 18:5, 20:2, 20:3, 20:4, 20:5 (EPA), 21:5, 22:3, 22:5 (DPA), 22:6 (DHA), 24:3, 24:4, 24:5, 24:6, 26:5, 28:7, 30:5; la familia n-4 procedente de 9, 12-16:2, 16:2, 16:3, 18:2, ; la familia n-5 procedente de 9,12-17:2, 15:2, 17:2, 17:3, 19:2, 19:4, 20:3, 20:4, 21:4, 21:5; la familia n-6 procedente de 9, 12-18:2, 15:2, 16:2, 18:2 (ácido linoleico), 18:3 (ácido γ-linolénico); 20:2, 20:3, 20:4 (ácido araquidónico), 22:2, 22:3, 22:4 (ácido adrenico), 22:5, 24:2, 24:4, 25:2, 26:2, 30:4; la familia n-7 procedente de 9-16:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-8 procedente de 9-17:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-9 procedente de 9-18:1, 17:2, 18:2, 20:2, 20:3, 22:3, 22:4; la familia n-11 19:2, y la familia n-12 20:2. En un ejemplo específico particular, la sustancia de caga puede comprender ácido araquidónico.

- [0045]** En el párrafo anterior (y en todo) los compuestos se identifican haciendo referencia primero a la "familia n-x", donde x es la posición en el ácido graso donde comienza el primer doble enlace. El esquema de numeración comienza en el extremo terminal del ácido graso, donde, por ejemplo, el grupo terminal CH₃ está designado con la posición 1. En este sentido, la familia n-3 sería un ácido graso omega-3, como se ha descrito con anterioridad. El número siguiente identifica el número total de átomos de carbono en el ácido graso. El tercer número, que va detrás de los dos puntos, designa el número total de dobles enlaces en el ácido graso. Por eso, por ejemplo, en la familia n-1, 16:3 se refiere al ácido graso largo de 16 carbonos con 3 dobles enlaces, cada uno separado por un metileno, donde el primer doble enlace comienza en la posición 1, es decir, el extremo terminal del ácido graso. En otro ejemplo, en la familia n-6, 18:3 se refiere a un ácido graso largo de 18 carbonos con 3 dobles enlaces separados de metileno que comienzan en la posición 6, es decir, el sexto carbono a partir del extremo terminal del ácido graso, y así sucesivamente.

- [0046]** Los ejemplos adicionales de sustancias de carga que contienen al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por metileno se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Ejemplos de Ácidos de Polienu

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Número de carbonos donde comienza el doble enlace. ("c" indica un enlace doble cis; "t" indica un enlace doble trans)
18	5, 9
	5, 11
	2t, 9, 12
	3t, 9, 12
	5t, 9, 12
	5, 9, 12
	5, 11, 14
	3t, 9, 12, 15
	5, 9, 12, 15
	5, 9, 12, 15

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Número de carbonos donde comienza el doble enlace. ("c" indica un enlace doble cis; "t" indica un enlace doble trans)
20	5, 11 5, 13 7, 11 7, 13 5, 11, 14 7, 11, 14 5, 11, 14, 17
22	5, 11 5, 13 7, 13 7, 15 7, 17 9, 13 9, 15

[0047] Los ejemplos específicos de sustancias de carga apropiadas que contienen enlaces insaturados conjugados incluyen, pero no de forma limitativa, los de la Tabla 3. Por "enlace insaturado conjugado" se entiende al menos un par de enlaces dobles y triples carbono-carbono que están juntos, sin un grupo metileno (CH₂) entre ellos (por ejemplo, -CH=CH-CH=CH-).

Tabla 3: Ejemplos de Ácidos de Polieno Conjugados

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Número de carbonos donde comienza el doble enlace. ("c" indica un enlace doble cis; "t" indica un enlace doble trans)
10	2t, 4t, 6c 2c, 4t, 6t 3t, 5t, 7c 3c, 5t, 7t
12	3, 5, 7, 9, 11
14	3, 5, 7, 9, 11
18	10t, 12t 8c, 10t, 12c (jacárico) 8t, 10t, 12c (caléndico) 8t, 10t, 12t 9t, 11t, 13c (catálpico) 9c, 11t, 13t (α-eleostearico) 9c, 11t, 13c (punícico) 9t, 11t, 13t, (β-eleostearico) 9c, 11t, 13t, 15c (α-parinárico) 9t, 11t, 13t, 15t (β-parinárico)

10 **[0048]** En los ejemplos anteriores de las sustancias de carga apropiadas, también se pueden usar los derivados de las sustancias de carga divulgadas. Por "derivados" se entiende el éster de un ácido graso (por ejemplo, ésteres metílicos y etílicos), sales de ácidos grasos (por ejemplo, sales de sodio y potasio) y triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos, ésteres de esteroles, conjugados de antioxidante-aceite (por ejemplo, palmitato de ascorbilo) y derivados naturales tales como derivados de ácidos furanoides.

15 **[0049]** Las sustancias de carga divulgadas en la presente memoria también pueden ser aceites crudos, semi-refinados (también denominados refinados alcalinos) o aceites refinados procedentes de fuentes tales como las divulgadas en la presente memoria. Aún más, las composiciones divulgadas y los métodos pueden usar aceites que comprenden triglicéridos re-esterificados.

20 **[0050]** Se contempla en la presente memoria que se pueden usar una o más de las sustancias de carga divulgadas. Por ejemplo, los dispositivos de administración pueden contener dos o más sustancias de carga diferentes. Además, la sustancia de carga puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % en peso de una microcápsula. En los ejemplos específicos, la sustancia de carga puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso de una microcápsula.

30 **[0051]** En un ejemplo, la sustancia de carga no es un conjugado de ácido graso. Un conjugado de ácido graso es

un ácido graso que se ha acoplado (por ejemplo, unido) a otro resto químico, tal como un metal (por ejemplo, cromo) o un cofactor (CoQ₁₀). En otros ejemplos, la sustancia de carga no es aceite con baja tensión de interfaz (IT) (es decir, que tiene una tensión de interfaz menor de aproximadamente 15 dinas/cm (0,015 N/m). En otros ejemplos, la sustancia de carga es tal como un conjugado de ácido graso o un aceite de IT bajo.

5

[0052] En un ejemplo, las sustancias de carga pueden ser o contener un antioxidante. Los ejemplos apropiados de antioxidantes incluyen, pero no de forma limitativa, un compuesto fenólico, un extracto de planta o un compuesto que contiene azufre. En determinados ejemplos divulgados en la presente memoria, el antioxidante puede ser ácido ascórbico o una de sus sales, por ejemplo, ascorbato de sodio. En otros ejemplos, el antioxidante puede ser ácido cítrico o una de sus sales. En otros ejemplos, el antioxidante puede ser vitamina E, CoQ₁₀, luteína, zeaxantano, caroteno (por ejemplo, beta-caroteno), tocoferoles, derivados solubles de lípidos o antioxidantes más polares tales como ésteres ascórbicos de ácido graso (por ejemplo, palmitato de ascobilo), extractos de plantas (por ejemplo, aceites de romero, salvia y orégano), extractos de algas y antioxidantes sintéticos (por ejemplo, BHT, TBHQ, etoxiquina, galatos de alquilo, hidroquinonas, tocotrienoles) o sus mezclas.

10

[0053] La sustancia de carga divulgada también puede ser o contener otro(s) nutriente(s) tal(es) como vitaminas, otros elementos de traza (por ejemplo, cinc), minerales y similares. Además, las sustancias de carga pueden comprender componentes tales como conservantes, antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes de formación de quelatos, espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, coadyuvantes de dispersión o aglutinantes, incluyendo cualquiera de sus mezclas.

15

[0054] Además, la sustancia de carga puede tener una baja tensión de la interfaz. Por ejemplo, una sustancia de carga apropiada puede tener una tensión de interfaz de menos de aproximadamente 20, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 11, menos de aproximadamente 9, menos de aproximadamente 7, o menos de aproximadamente 5 dinas/cm (0,005 N/m). En otros ejemplos, la sustancia de carga puede tener una tensión de interfaz de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 dinas/cm (0,007 N/m). En ejemplos adicionales, la sustancia de carga puede tener una tensión de interfaz de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5 o 20,0, donde cualquiera de los valores comentados puede representar un criterio de valoración superior o inferior según resulte apropiado. En ejemplos particulares, la sustancia de carga puede ser un aceite de alga con una tensión de interfaz de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 dinas/cm (0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009 o 0,001 N/m). La sustancia de carga también puede ser un aceite de hongos con una tensión de interfaz de aproximadamente 3,0, 3,1, 3,2, 3,3 o 3,4 dinas/cm (0,003, 0,0031, 0,0032, 0,0033 o 0,0034 N/m).

25

30

35

[0055] La tensión de interfaz de una sustancia de carga se puede determinar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la tensión de la interfaz de una sustancia de carga en una solución de gelatina convencional o de una sustancia de carga en agua destilada se puede determinar con un Fisher Surface Tensiomat. Generalmente, se puede verter agua destilada o una solución de gelatina convencional en un recipiente de muestra, que se coloca en una tabla de muestra de un tensiomat. Después, se puede añadir la sustancia de carga al recipiente de muestra. La muestra se puede elevar de forma que el anillo del tensiomat se sumerja en la sustancia de carga. La tensión de la interfaz es la medida de la fuerza descendente sobre el anillo a medida que pasa a través de la interfaz de la sustancia de carga y la solución de gelatina convencional o la interfaz de la sustancia de carga y agua destilada, dependiendo de qué configuración experimental se use.

40

45

[0056] Las mediciones de tensión de interfaz divulgadas en la presente memoria para las sustancias de carga se refieren a valores determinados como se ha descrito, usando una solución de gelatina convencional (50 °C) que contiene un 3,3 % (p/p) de gelatina de pescado apto 240 Bloom (por ejemplo, de LAPI, Toscana, Italia), un 0,5 % (p/p) de ascorbato de sodio, y un 0,33 % (p/p) de solución de polifosfato disuelta en agua destilada.

50

[0057] Además, las cargas útiles de las sustancias de carga en las microcápsulas divulgadas pueden ser de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 70 % en peso, o de aproximadamente un 60 % en peso de la microcápsula. En otros ejemplos, las microcápsulas divulgadas pueden contener aproximadamente un 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o un 90 % en peso de la microcápsula, donde cualquiera de los valores comentados puede representar un criterio de valoración superior o inferior según resulte apropiado.

55

60 *Ejemplos específicos*

[0058] Los ejemplos específicos de las microcápsulas que contienen cualquiera de los materiales de cubierta y cualquiera de las sustancias de carga se describen en la presente memoria. Las microcápsulas pueden tener materiales de cubierta que son coacervados complejos de extracto de proteína de guisante y caseinato. Las sustancias de carga que se pueden usar pueden, en muchos casos, incluir aceites marinos (por ejemplo, aceites de

65

pescado y aceites de algas). Las sustancias de carga que comprenden ácidos grasos de omega-3 tales como EPA y DHA también pueden resultar deseables. Además, los derivados de ácidos grasos de omega-3, tales como mono- y di- y triglicéridos, ésteres de alquilo, ésteres de esteroles, ésteres de antioxidante (por ejemplo, ésteres de ascorbilo y citrilo) y ésteres de furanoide, también pueden resultar sustancias de carga apropiadas.

5

[0059] Algunas microcápsulas particularmente apropiadas incluyen microcápsulas que contienen aceites de pescado. Ejemplos de dichos aceites de pescado incluyen, pero no de forma limitativa, aceite de sardina, anchoa, bonito y/o atún. Los aceites de pescado también se pueden denominar en la presente memoria por medio de la relación aproximada de EPA y DHA, o sus derivados, presentes en el aceite. Por ejemplo, los aceites 18:12 generalmente comprenden una relación de EPA con respecto a DHA (o sus ésteres de triglicérido por ejemplo) de aproximadamente 18:12. De igual forma, los aceites 5:25 generalmente comprenden una relación de EPA con respecto a DHA de aproximadamente 5:25. Dichas microcápsulas pueden denominarse Generalmente Seguras (GRAS), aptas y/o halal. Además, dichas microcápsulas puede contener aceites de algas que comprenden ácidos grasos de omega-3. En este caso, las microcápsulas se pueden denominar orgánicas, vegetarianas y/o veganas, dependiendo del material de cubierta particular y los patrones particulares para la clasificación de dichos materiales. De igual forma, dichas microcápsulas puede tener al menos aproximadamente 130 mg de DHA o al menos 150 mg de EPA y DHA por gramo de polvo. Además, pueden estar presentes antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido cítrico y/o ácido fosfórico (o sus sales) en dichas microcápsulas.

20 Emulsiones

[0060] También se describen en la presente memoria emulsiones que comprenden un primer polímero, que comprenden proteína de guisante, un componente y una sustancia de carga, donde la sustancia de carga comprende un ácido graso poliinsaturado de cadena larga. Por ejemplo, la sustancia de carga puede comprender un ácido graso omega-3. La sustancia de carga puede comprender un aceite marino. La sustancia de carga puede comprender un aceite de pescado. De igual forma, la sustancia de carga puede comprender un aceite de alga.

[0061] Los componentes poliméricos apropiados para las emulsiones divulgadas pueden ser cualesquiera de los divulgados en la presente memoria que no sean sub-productos de animal. Muchos ejemplos de éstos se mencionan en algún punto de la presente memoria.

Método de preparación de microcápsulas

[0062] Diversas variables afectan a los procedimientos de preparación de microcápsulas en general, por ejemplo, el tipo de material de cubierta, la densidad de carga, la concentración, la relación de diversos materiales de cubierta, el peso molecular del material de cubierta (Mw) y la distribución, el pH y la temperatura del sistema, y la concentración de microiones. En los métodos divulgados en la presente memoria, se usa un sub-producto animal como material(es) de cubierta. Muchos sub-productos apropiados que no son de origen animal se describen en la presente memoria, y con frecuencia se comportan de forma diferente cuando se usan para preparar las microcápsulas en comparación con los materiales de cubierta procedentes de animales. Por ejemplo, la mayoría de las proteínas vegetales son globulares y son diferentes de las gelatinas de origen animal en términos de peso molecular, estructura, composición de los amino ácidos, densidad de carga y similares. La gelatina es una proteína que puede formar geles termo-reversibles a través de la formación de hélices triples estabilizadas con enlace de hidrógeno a medida que se enfría la solución de gelatina. Las proteínas de vegetales, tales como proteínas de soja, son de estructura más rígida, térmicamente más estables en comparación con la gelatina, y se desnaturalizan con el calentamiento prolongado, especialmente por encima de 85 °C. Sus composiciones de amino ácido son diferentes, también. Véase por ejemplo la Tabla 4.

Tabla 4:

	Gelatina procesada ácida (Gelatina Tipo A)	Proteína de soja
Punto Isoeléctrico	Aproximadamente pH 9	7s...aproximadamente pH 4,8 11s... aproximadamente pH 6,4
MW	100 kDa	7s ...180 kDa 11s...360 kDa
% de Glutámico	11,3	17,5
% de Lisina	4,5	5,6
Media proteinogénica	9,8	7,0

50

Por eso, las proteínas de soja requieren diferente pH, temperatura, concentración, relación de polielectrolitos y concentración de microiones que la gelatina para la formación de microcápsulas por vía de coacervación compleja. De igual forma, debido a que las proteínas de soja contienen más residuos de glutamato y lisina que la gelatina, son potencialmente más activos que la gelatina para la reacción de reticulación por medio de trans-glutaminasa, que cataliza la reacción de transferencia de acilo entre los residuos de glutamilo y las aminas primarias. De este modo, las microcápsulas de proteínas vegetales pueden reticularse térmicamente por medio de calentamiento hasta

55

aproximadamente 80 °C. También se aplican consideraciones similares cuando se trata de proteínas de guisante y cesaínas, y otros materiales de cubierta divulgados en la presente memoria.

5 **[0063]** Dado que las proteínas de vegetales no son agentes de formación de gel que normalmente sedimentan en frío, los sustitutos de gelatina vegetarianos, tales como pectina, agar, goma gelán, goma arábica y alginato, se pueden usar como polisacáridos aniónicos para preparar cubiertas de microcápsulas vegetarianas a través de coacervación compleja con proteínas de soja. Los caseinatos u otras proteínas aniónicas también se pueden usar en lugar de los polisacáridos aniónicos. De nuevo, estos sustitutos de gelatina vegetarianos son diferentes a los polianiones usados para la preparación de microcápsulas de gelatina en términos de densidad de carga, peso molecular y distribución de peso molecular. Por consiguiente, requieren diferente concentración, concentración de microiones, pH y temperatura durante la coacervación compleja con proteínas de vegetales.

15 **[0064]** Las microcápsulas preparadas por medio de los procedimientos divulgados en la presente memoria normalmente tienen una combinación de carga útil y resistencia estructural que es apropiada para artículos alimentarios, complementos, vehículos de formulación, y métodos divulgados en la presente memoria. En un ejemplo, los métodos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.974.592 y 6.969.530 y la publicación de Estados Unidos N.º 2005-0019416-A1 se pueden usar para preparar microcápsulas. También se contempla que se pueden colocar una o más capas de cubierta adicional sobre la cubierta externa de las microcápsulas de multinúcleo. En un ejemplo, las técnicas descritas en la publicación internacional N.º WO 2004/041251 A1 se pueden usar para añadir capas de cubierta adicionales a las microcápsulas de multi-núcleo o núcleo individual.

25 **[0065]** En general, se pueden preparar las microcápsulas apropiadas por medio de un procedimiento que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico de una sustancia de carga, y un segundo componente polimérico, donde el primer componente polimérico comprende proteína de guisante, y el segundo componente polimérico comprende una proteína con carga negativa; ajustar el pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezcla, o una de sus combinaciones, para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primario, donde el material de cubierta primario se forma a partir de un coacervado complejo del primer y segundo componentes poliméricos y que rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gel del material de cubierta primario hasta que el material de cubierta primario forme aglomeraciones; y además enfriar la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración. En un ejemplo adicional, la aglomeración se puede poner en contacto con un tercer componente polimérico; ajustar el pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezcla o una de sus combinaciones para formar una cubierta externa adicional alrededor de la aglomeración. Este procedimiento puede ser un procedimiento de una etapa, es decir, el primer y segundo componentes poliméricos y la sustancia de carga pueden emulsionarse juntos.

[0066] Se puede usar cualquiera de las sustancias descritas en estos métodos para la preparación de microcápsulas.

40 **[0067]** En los métodos divulgados, se forma una mezcla acuosa de una sustancia de carga, un primer componente polimérico del material de cubierta y un segundo componente polimérico del material de cubierta. La mezcla acuosa puede ser una mezcla mecánica, una suspensión o una emulsión. Cuando se usa una sustancia de carga líquida, en particular un líquido hidrófobo, la mezcla acuosa puede ser una emulsión de la sustancia de carga y los componentes poliméricos. En otro ejemplo, se proporciona un primer componente polimérico en la solución acuosa, opcionalmente con coadyuvantes de procesado, tales como antioxidantes. Después, se puede dispersar una sustancia de carga en la mezcla acuosa, por ejemplo, usando un homogeneizador. Si la sustancia de carga es un líquido hidrófobo, se forma una emulsión en la que una fracción del primer componente polimérico comienza a depositarse alrededor de las gotas individuales de la sustancia de carga para comenzar la formación de las cubiertas primarias. Si la sustancia de carga es una partícula sólida, se forma una suspensión en la que una fracción del primer componente polimérico comienza a depositarse alrededor de las partículas individuales para comenzar la formación de las cubiertas primarias. En este momento, otra solución acuosa de un segundo componente polimérico se puede añadir a la mezcla acuosa (o alternativamente, la mezcla acuosa se puede añadir a la solución acuosa del segundo componente polimérico).

55 **[0068]** En los procedimientos de preparación de las microcápsulas descritos en la presente memoria, proporcionar una emulsión del primer componente polimérico y la sustancia de carga se puede lograr por medio de métodos y un aparato conocidos en la técnica, por ejemplo, homogeneización y bombas de alta cizalla/alta presión. Por ejemplo, el emulsionado puede tener lugar por medio de emulsionado a un valor de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000 rpm. La etapa de emulsionado se puede controlar mediante retirada de muestra de la mezcla y análisis por métodos tales como microscopía, dispersión de luz, turbidez, etc. Generalmente, el emulsionado se puede llevar a cabo hasta obtener un tamaño medio de gota menor de aproximadamente 1.000, 750, 500, 100 o 10 nm. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que mediante la variación de la velocidad de emulsionado es posible producir microcápsulas de núcleo individual o de núcleo múltiple. Por ejemplo, cuando se usan velocidades de emulsionado bajas (por ejemplo, de 1.000 a 2.000 rpm), las gotas de la sustancia de carga son suficientemente grandes para formar una partícula individual, lo cual tras encapsulado, produce una

microcápsula de núcleo individual. Por el contrario, si se usan velocidades de emulsión elevadas (por ejemplo, de 5.000 a 15.000 rpm), las gotas resultantes de la sustancia de carga son normalmente pequeñas (por ejemplo, de 1 a 10 µm). Estas gotas finas pueden tener energía superficial elevada y pueden formar fácilmente aglomeraciones cuando se ajustan consiguientemente el pH y/o la temperatura, lo cual tiene como resultado la formación de

5 microcápsulas de multi-núcleo tras el encapsulado. El tamaño de partícula se puede medir usando cualquier equipo normal conocido en la técnica, por ejemplo, un Analizador de Tamaño de Partícula LS230 COULTER™, Miami, Florida, Estados Unidos.

10 **[0069]** La etapa de emulsión se puede llevar a cabo a una temperatura menor o mayor que temperatura ambiente, por ejemplo, a 4, 10, 15, 20, 30, 37, 40, 50, 60, 70 u 80 °C, donde cualquiera de los valores comentados representa un criterio de valoración superior o inferior según resulte apropiado. Los ejemplos específicos incluyen el emulsión de la mezcla a un valor de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C.

15 **[0070]** Además, se contempla que se pueden añadir antioxidantes y/o tensioactivos, que también se describen en la presente memoria, a la emulsión y/o la mezcla acuosa. Dichos antioxidantes y/o tensioactivos se pueden añadir antes, durante y/o después de proporcionar la emulsión. Además, en el sistema completo que implica la sustancia de carga, los materiales de cubierta, los antioxidantes y las composiciones adicionales, la capacidad antioxidativa está a determinado nivel cuando se proporciona la cantidad de antioxidantes usados. Por tanto, en los métodos de

20 preparación de las microcápsulas divulgadas en la presente memoria, la purga con un gas inerte tal como nitrógeno durante cualquiera o todos los procedimientos de emulsión, mezcla, coacervación y enfriamiento puede evitar el consumo de antioxidantes por parte del oxígeno del aire, y retardar la oxidación de la sustancia de carga durante el almacenamiento. También puede evitar la formación de compuestos de aroma extraño debidos a la oxidación en el procedimiento de microencapsulado.

25 **[0071]** También se contempla que se pueden añadir agentes de formación de quelatos a la emulsión y/o mezcla acuosa. La autooxidación de los lípidos está catalizada por iones metálicos, en particular iones de hierro y cobre. De este modo, la formación de quelatos de los iones metálicos puede contribuir a retardar la oxidación y amplía su "fase de retardo", extendiendo por tanto el período de caducidad del aceite bruto o los aceites encapsulados. Como los

30 antioxidantes, los agentes de formación de quelatos se pueden añadir antes, durante y/o después de proporcionar la emulsión. Los ejemplos de agentes apropiados de formación de quelatos incluyen, pero no de forma limitativa, ácido etilendiamino tetracético de disodio, que es uno de los más agentes de formación de quelatos más frecuentemente usados en el procesado de alimentos, ácido cítrico, ácido fítico, ácido málico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácidos polifosfóricos, etc.

35 **[0072]** La cantidad de los componentes poliméricos primero y segundo del material de cubierta proporcionado en la mezcla acuosa normalmente es suficiente para formar tanto las cubiertas primarias como las cubiertas externas de la aglomeración de carga de las microcápsulas. La sustancia de carga se puede proporcionar en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % en peso de la mezcla acuosa, de aproximadamente un 3 %

40 en peso a aproximadamente un 8 % en peso, o de aproximadamente un 6 % en peso.

[0073] El pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezcla o una de sus combinaciones se pueden ajustar para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primario, donde el material de cubierta primario comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea la sustancia de carga. Si existe

45 más de un tipo de componente polimérico (es decir, el primer y segundo componentes poliméricos son polímeros diferentes), tiene lugar coacervación compleja entre los componentes para formar un coacervado, que se deposita posteriormente alrededor de la sustancia de carga para formar cubiertas primarias de material de cubierta. Los ajustes de pH dependen del tipo de material de cubierta a formar. Por ejemplo, se puede ajustar el pH a un valor de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, o de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0. Si el pH de la

50 mezcla comienza en el intervalo deseado, entonces se precisa un ajuste escaso o nulo del pH. En un ejemplo, el pH se ajusta de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,1, de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 4,0, o de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 3,9.

[0074] La temperatura inicial de la mezcla acuosa puede ser de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 60 °C,

55 o de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C.

[0075] La mezcla se puede ajustar para que exista una buena mezcla sin romper las microcápsulas a medida que se forman. Los parámetros de mezcla particulares dependen del tipo de equipo que se use. Se pueden usar cualesquiera de los tipos de equipos de mezcla conocidos en la técnica. En un ejemplo, se puede usar un impulsor

60 de flujo axial, tal como LIGHTIN™ A310 o A510.

[0076] En muchos ejemplos divulgados en la presente memoria, la cubierta primaria y la cubierta externa de las microcápsulas divulgadas pueden comprender un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y una proteína con carga negativa. El coacervado complejo puede formarse a partir de los componentes polimérico

65 primero y segundo, donde el primer componente polimérico comprende proteína de guisante y el segundo

componente polimérico comprende una proteína con carga negativa. Todas las combinaciones del primer y segundo componente polimérico, donde el primer componente polimérico comprende una proteína de guisante y el segundo componente polimérico comprende una proteína con carga negativa, se contemplan en la presente memoria para el coacervado complejo y la cubierta primaria y externa.

5

[0077] La mezcla acuosa se puede enfriar a una velocidad de enfriamiento controlada y parámetros de mezcla para permitir la aglomeración de las cubiertas primarias para formar aglomeraciones encapsuladas de las cubiertas primarias. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, las aglomeraciones encapsuladas son partículas discretas en sí mismas. Resulta ventajoso controlar la formación de aglomeraciones encapsuladas a una temperatura por encima del punto de gel del material de cubierta, y dejar que el material de cubierta en exceso forme una cubierta externa más gruesa. También es posible en esta etapa añadir más polímero (por ejemplo, un tercer componente polimérico), donde el polímero es el mismo o diferente que el material de cubierta que se usa, con el fin de espesar la cubierta externa y/o producir microcápsulas que tengan cubiertas primarias y externas de composición diferente. La cubierta externa encapsula la aglomeración de las cubiertas primarias para formar una aglomeración rígida encapsulada de las microcápsulas.

[0078] El enfriamiento de la mezcla acuosa se puede lograr por medio de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de un enfriador). La velocidad de enfriamiento puede ser de aproximadamente 1 °C por cada aproximadamente 1 a aproximadamente 100 minutos. Por ejemplo, la velocidad de enfriamiento puede ser de aproximadamente 1 °C por cada aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 minutos, donde cualquiera de los valores comentados representa un criterio de valoración superior o inferior según resulte apropiado. En los ejemplos específicos, la velocidad de enfriamiento puede ser de aproximadamente 1 °C/5 minutos. El enfriamiento puede tener lugar hasta que la mezcla alcance una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C, por ejemplo, de aproximadamente 5 °C.

25

[0079] Los coadyuvantes de procesado se pueden incluir en el material de cubierta (por ejemplo, cubiertas primaria y/o externa). Los coadyuvantes de procesado se pueden usar por una diversidad de razones. Por ejemplo, se pueden usar para favorecer la aglomeración de la microcápsulas primarias, estabilizar el sistema de emulsión, mejorar las propiedades de las cubiertas externas, controlar el tamaño de microcápsula y/o actuar como un antioxidante. En un aspecto, el coadyuvante de procesado puede ser un emulsionante, un ácido graso, un lípido, una cera, una célula microbiana (por ejemplo, estirpes celulares de levadura), una arcilla, o un compuesto inorgánico (por ejemplo, carbonato de calcio). Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, estos coadyuvantes de procesado pueden mejorar las propiedades de barrera de las microcápsulas. En un aspecto, se pueden añadir uno o más antioxidantes al material de cubierta. Las propiedades de antioxidantes son útiles por un lado durante el procedimiento (por ejemplo, durante la coacervación y/o el secado por pulverización) y por otro, en las microcápsulas después de su formación (por ejemplo, amplían el período de caducidad, etc.). Preferentemente, se puede usar un número pequeño de coadyuvantes de procesado que desempeñan un número grande de funciones. En un aspecto, el antioxidante puede ser un compuesto fenólico, un extracto de planta, o amino ácido que contiene azufre. En un aspecto, se puede usar ácido ascórbico o ácido cítrico (o una de sus sales tales como ascorbato de sodio o potasio o citrato de sodio o potasio) para favorecer la aglomeración de las microcápsulas primarias, para controlar el tamaño de las microcápsulas y para actuar como antioxidante. El antioxidante se puede usar en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 12.000 ppm, o de aproximadamente 1.000 ppm a aproximadamente 5.000 ppm. También se pueden usar otros coadyuvantes de procesado tales como, por ejemplo, agentes de formación de quelatos de metal. Por ejemplo, se puede usar ácido etilen diamino tetracético para unir iones metálicos, lo cual puede reducir la oxidación catalítica de la sustancia de carga.

[0080] En las microcápsulas divulgadas, el material de cubierta puede también estar reticulado. De este modo, los métodos divulgados pueden implicar de forma adicional la adición de un agente de reticulación. El agente de reticulación se puede añadir para aumentar de forma adicional la rigidez de las microcápsulas por medio de reticulación del material de cubierta en las cubiertas tanto primaria como externa y para hacer que las cubiertas sean insolubles tanto en medio acuoso como en medio oleoso. En un ejemplo, se añade el agente de reticulación una vez que se ha producido la cubierta externa de la microcápsula. Se puede usar cualquier agente de reticulación apropiado y la elección del agente de reticulación puede variar dependiendo de la selección del primer y segundo componente polimérico. En otro ejemplo, los agentes de reticulación puede ser agentes de reticulación enzimáticos (por ejemplo, transglutaminasa), aldehídos (por ejemplo, formaldehído o glutaraldehído), ácido tánico, alumbre o sus mezclas. En otro aspecto, el agente de reticulación puede ser un extracto de planta o un fenólico. También se contempla que una o más sustancias de carga (por ejemplo, antioxidantes) se puedan usar con el agente de reticulación. Cuando se usan las microcápsulas en una formulación que se va a administrar a un organismo, preferentemente los agentes de reticulación son no tóxicos o presentan una toxicidad suficientemente baja. La cantidad de agente de reticulación usada depende de los componentes seleccionados y se puede ajustar para proporcionar más o menos rigidez estructural, según se desee. En un aspecto, la cantidad de agente de reticulación que se puede usar es la cantidad de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 1,0 % a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 2,0 % a aproximadamente un 4,0 %, o de aproximadamente un 2,5 %, en peso del primer componente polimérico. En general, el experto en la técnica puede determinar de forma rutinaria la cantidad

65

deseada en cualquier caso concreto por medio de experimentación simple. El agente de reticulación se puede añadir en cualquier etapa del procedimiento; no obstante, se puede añadir normalmente tras la etapa de enfriamiento.

[0081] Además, en algunas aplicaciones, el uso de transglutaminasa para reticular las microcápsulas puede resultar no deseado (por ejemplo, la temperatura y el pH son demasiado bajos y/o la transglutaminasa es costosa). De este modo, se contempla en la presente memoria que el uso de glutaraldehído puede ser, en los métodos divulgados, para reticular las microcápsulas divulgadas. En determinados ejemplos, el uso de una o más composiciones que comprenden un amino ácido o proteína, puede dar lugar a reacción con glutaraldehído residual que no ha reaccionado, de forma total o parcial, a partir de la reacción de reticulación. Es decir, el glutaraldehído que ha reaccionado parcialmente y el que no ha reaccionado (es decir, con un grupo aldehído todavía reactivo) se pueden neutralizar por medio del grupo ϵ -amino de la lisina u otros grupos amino de las proteínas, haciendo que el producto final sea más seguro. En este sentido, las composiciones que comprenden amino ácidos y/o proteínas pueden mejorar la cubierta de microcápsula por medio de relleno de cualesquiera poros y pueden neutralizar el glutaraldehído a partir de la reacción de reticulación. Este enfoque puede también eliminar la necesidad de lavado de la microcápsula tras la reticulación, ya que la microcápsula estará esencialmente libre de glutaraldehído. La reticulación también se puede lograr con genipina (por ejemplo, con genipina y carboximetil quitosano).

[0082] También es posible reticular las microcápsulas con calor. Por ejemplo, el calentamiento a aproximadamente 80 °C durante 30 minutos o el calentamiento a 95 °C durante 5 minutos puede reticular de forma eficaz las microcápsulas divulgadas.

[0083] Además, las microcápsulas divulgadas se pueden lavar con agua y/o se pueden secar para proporcionar un polvo que fluye libre. De este modo, los métodos divulgados de preparación de microcápsulas pueden comprender una etapa de secado de las microcápsulas. El secado se puede lograr por medio de un número de métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, secado por congelación, secado con etanol, o secado por pulverización. En un aspecto, el secado por pulverización se puede usar para el secado de la microcápsulas. Las técnicas de secado por pulverización se describen en "Spray Drying Handbook", K. Masters, 5ª edición, Longman Scientific Technical UK, 1991.

30 Incorporación de agentes de secado/anti-apelmazantes para mejorar la fluidez del polvo

[0084] Se pueden usar agentes de secado o antiapelmazantes para contribuir a producir que los polvos fluyan de forma libre. Normalmente, los agentes de secado tienen porosidad elevada, lo cual puede contribuir a la adsorción de aceite superficial y compuestos de aroma debidos a las materias primas, o a la oxidación de lípidos. Los ejemplos de agentes de secado y/o antiapelmazantes apropiados incluyen, pero no de forma limitante, HUBERSORB™ y ZEOTHIX™ (J.M. Huber Corp; Harve de Grace, MD) y CAPSULTM (de National Starch & Chemical Co.) y VITACEL™ (J. Rettenmair USA; Schoolcraft, MI).

Incorporación de antioxidantes al polvo

[0085] En otros ejemplos, en la presente memoria, se describen métodos para la incorporación de antioxidantes en y/o sobre la cubierta primaria, la(s) cubierta(s) externa(s), o ambos materiales de cubierta primaria y externa. Los métodos divulgados comprenden proporcionar una microcápsula como se divulga en la presente memoria, proporcionar una emulsión que comprende un componente polimérico y un antioxidante; combinar la emulsión y la microcápsula, para proporcionar de este modo una microcápsula con un material de cubierta que comprende el antioxidante. La suspensión resultante se puede enfriar después y las microcápsulas revestidas se pueden secar. En muchos ejemplos apropiados, las microcápsulas se pueden incluir en una suspensión que contiene los antioxidantes y la suspensión se puede secar por pulverización. Los antioxidantes apropiados incluyen, pero no de forma limitante, CoQ10, luteína, zeaxantano, caroteno y sus combinaciones. Estos se pueden usar solos o además de los amino ácidos, proteína, sacáridos o ceras divulgados en la presente memoria.

Vehículos de la formulación

[0086] También se describen en la presente memoria vehículos de formulación que comprenden las microcápsulas divulgadas en la presente memoria. Cualesquiera de las microcápsulas descritas en la presente memoria se pueden incorporar en el vehículo de formulación. Los ejemplos de vehículos de formulación se proporcionan en la presente memoria e incluyen, pero no de forma limitante, alimentos, bebidas, formulaciones nutracéuticas, formulaciones farmacéuticas, lociones, cremas o pulverizaciones. En algunos ejemplos específicos, las emulsiones divulgadas y/o las microcápsulas se pueden incorporar a geles, cápsulas de gel o comprimidos. Otros vehículos incluyen polvos o polvos revestidos con un polímero. Dichos vehículos pueden ser de vía oral o, en el caso de polvos por ejemplo, se pueden espolvorear sobre los alimentos o bebidas.

Complementos

[0087] De igual forma, en la presente memoria, se describen complementos nutricionales que comprenden las

microcápsulas divulgadas en la presente memoria. Un complemento nutricional es un compuesto o composición que se puede administrar o se puede ingerir por parte de un sujeto para proporcionar, suministrar, o aumentar el(los) nutriente(s) (por ejemplo, vitaminas, minerales, elementos de traza esenciales, amino ácidos, péptidos, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, lípidos, colesterol, esteroides, hidratos de carbono y similares). Por ejemplo, un
5 complemento nutricional puede comprender una composición que comprende una o más sustancias de carga divulgadas en la presente memoria.

[0088] El complemento nutricional puede comprender cualquier cantidad de las microcápsulas divulgadas en la presente memoria, pero normalmente contiene una cantidad determinada para suministrar a un sujeto con una dosis
10 deseada de sustancia de carga (por ejemplo, EPA y/o DHA). La cantidad exacta de microcápsulas requeridas en el complemento nutricional varía de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, peso y condición general del sujeto, la gravedad de cualquier deficiencia de la dieta objeto de tratamiento, el modo particular de administración y similares. De este modo, no es posible especificar la cantidad exacta para cada complemento nutricional. No obstante, se puede determinar una cantidad apropiada por parte del experto en la técnica usando únicamente la
15 experimentación rutinaria a partir de las consideraciones de la presente memoria.

[0089] El complemento nutricional también puede comprender otro(s) nutriente(s), tal(es) como vitaminas, otros elementos de traza, minerales y similares. Además, el complemento nutricional puede comprender otros
20 componentes tales como conservantes, antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes de formación de quelatos, espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, coadyuvantes de dispersión o aglutinantes.

[0090] Los suplementos nutricionales generalmente se ingieren por vía oral y pueden estar en cualquier forma apropiada para administración oral. Por ejemplo, normalmente, un complemento nutricional puede estar en forma de comprimido, cubierta de gel, cápsula, líquido, sobrecito o jarabe.
25

[0091] Los complementos nutricionales se pueden diseñar para humanos o animales, basándose en la ingesta de la dieta recomendada para un individuo concreto. Dichas consideraciones, generalmente, se basan en diversos factores tales como especie, edad, y sexo como se ha descrito anteriormente, que se conocen o se pueden
30 determinar por parte del experto en la técnica. En un ejemplo, los complementos divulgados se pueden usar como componente para la alimentación de animales tales como, pero no de forma limitante, ganado (por ejemplo, cerdos, pollos, vacas, cabras caballos y similares) y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, pájaros y similares).

Formulaciones farmacéuticas

[0092] De igual forma, en la presente memoria, se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden las microcápsulas divulgadas. Una formulación farmacéutica apropiada puede comprender cualquiera de las composiciones divulgadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una formulación farmacéutica puede comprender una o más microcápsulas divulgadas y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas divulgadas se pueden usar de modo terapéutico o profiláctico.
40

[0093] Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no sea biológicamente indeseable, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin provocar ningún efecto biológico indeseable o interaccionar de forma negativa con cualquier otro componente de la formulación farmacéutica en la cual se encuentra presente. El vehículo se puede seleccionar de forma natural para minimizar cualquier degradación del principio activo y para
45 minimizar los efectos secundarios adversos en el sujeto, como se sabe por parte del experto en la técnica.

[0094] Los vehículos farmacéuticos se conocen por parte de los expertos en la técnica. De maneja más normal, serían vehículos convencionales para la administración de fármacos a humanos, incluyendo soluciones tales como agua estéril, disolución salina y soluciones reguladas a pH fisiológico. Los vehículos apropiados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, 2005, que se incorpora por referencia en la presente memoria para las consideraciones de vehículos y composiciones farmacéuticas. Normalmente, se usa la cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable en la formulación para dar lugar a la formulación isotónica. Los ejemplos de vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no de forma limitante, disolución salina, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. El pH de la
50 disolución puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 (por ejemplo, de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5). Los vehículos adicionales incluyen preparaciones de liberación retardada tales como matrices impermeables de polímeros hidrófobos que contienen los compuestos divulgados, estando las matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, liposomas, micropartículas o microcápsulas. Resulta evidente para los expertos en la técnica que determinados vehículos pueden resultar más preferidos dependiendo
55 de, por ejemplo, la ruta de administración y la concentración de la composición objeto de administración. Otros compuestos se pueden administrar de acuerdo con procedimientos convencionales usados por los expertos en la técnica.

[0095] Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir vehículos adicionales, así como también espesantes, diluyentes, agentes reguladores, conservantes, agentes tensioactivos y similares además de los compuestos
60

divulgados en la presente memoria. Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más principios activos adicionales tales como agentes antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, anestésicos y similares.

- [0096]** La formulación farmacéutica se puede administrar en un número de formas dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico, y dependiendo del área tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica, vaginal, rectal, intranasal), oral, por inhalación, o parenteral, por ejemplo por medio de inyección intravenosa por goteo, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. Los compuestos divulgados se pueden administrar por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intercavidad o transdérmica.
- 10 **[0097]** Las preparaciones para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propileno glicol, polietileno glicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceites marinos y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones alcohólicas/acuosas y emulsiones o suspensiones, incluyendo disolución salina y medio regulado. Los vehículos parenterales incluyen disolución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer de lactato y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen agentes de abastecimiento de nutrientes y fluidos, agentes de abastecimiento de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. Los conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes tal como, por ejemplo, antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes de formación de quelatos y gases inertes y similares.
- 15 **[0098]** Las formulaciones farmacéuticas para administración normal pueden incluir pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, espesantes acuosos, bases oleosas o polvos y similares pueden resultar deseables.
- [0099]** Las formulaciones farmacéuticas para administración oral incluyen, pero no de forma limitante, polvos o gránulos, suspensiones o disoluciones en agua o en medios no acuosos, cápsulas, sobrecitos o comprimidos. Los espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, coadyuvantes de dispersión, o aglutinantes pueden resultar deseables.
- 25 **[00100]** Algunas de las formulaciones se pueden administrar potencialmente como sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, formada por medio de reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, 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 por medio de reacción con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y bases orgánicas tales como mono-, di-, triaril y triaril aminas y etanolaminas sustituidas.
- 30
35

Alimentos

- [0100]** También se describen en la presente memoria alimentos que comprenden cualesquiera de las microcápsulas divulgadas. Por "alimento" se entiende cualquier artículo que se pueda consumir (por ejemplo, que pueda comerse, beberse o ingerirse) por un sujeto. En un ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden usar como complementos nutricionales que se añaden a un alimento. Por ejemplo, las microcápsulas divulgadas se pueden añadir a un alimento o bebida. En este sentido, las composiciones divulgadas se pueden preparar, por ejemplo, en forma de polvo y pueden estar presentes en artículos tales como sobrecitos o agitadores, que se pueden usar para verter o espolvorear las composiciones divulgadas sobre y en el alimento y las bebidas. .
- 40
45

- [0101]** En algunos ejemplos, el alimento es un alimento horneado, una pasta, un producto cárnico, un producto lácteo congelado, un producto de leche, un producto de queso, un producto de huevo, un condimento, una mezcla de sopa, un alimento de aperitivo, un producto de fruto seco, un producto de proteína de planta, un dulce duro, un dulce blando, un producto de pollo, un zumo de fruto procesado, un azúcar granulado (por ejemplo, blanco o marrón), una salsa, una salsa de carne, un jarabe, una barra nutritiva, una bebida, un polvo de bebida seco, una mermelada o gelatina, un producto terminado, un alimento para mascotas de compañía. En otros ejemplos, el alimento es pan, tortillas, cereales, salchichas, pollo, helado, yogur, leche, aliño para ensaladas, salvado de arroz, zumo de frutas, un polvo de bebida seco, bebidas líquidas, rollitos, galletas, galletas saladas, pastel de frutas o tartas.
- 50
55

Microcápsulas para su uso como medicamento

- [0102]** Las microcápsulas divulgadas también tienen una amplia variedad de usos. Por ejemplo, en la presente memoria, se describen métodos de administración de una sustancia de carga a un sujeto por medio de administración al sujeto de una microcápsula como se divulga en la presente memoria. También se divulga el uso de una microcápsula como se divulga en la presente memoria para preparar un medicamento para administrar una sustancia de carga a un sujeto. Las microcápsulas divulgadas pueden ser particularmente útiles para administrar sustancias a individuos con dietas vegana, lactovegetariana, ovo-lactovegetariana y/o semi-vegetariana. La presente invención también se refiere a microcápsulas para su uso como medicamento. El uso de microcápsulas puede
- 60
65

proteger determinadas composiciones de la oxidación y la degradación, manteniendo la sustancia de carga fresca. De igual forma, debido a que las microcápsulas ocultan el olor o sabor desagradable de determinadas composiciones, los métodos divulgados en la presente memoria pueden ser particularmente útiles para administrar y complementar las composiciones desagradables. Aún más, el uso de microcápsulas puede permitir la adición de
 5 diversas sustancias de carga a artículos de alimentos que, de lo contrario, no serían susceptibles de complemento. Por ejemplo, los ácidos grasos de omega-3 pueden degradarse y oxidarse al aire y pueden ser sensibles a las técnicas de preparación de alimentos (por ejemplo, horneado). Mediante el uso de ácidos grasos de omega-3 microencapsulados, estas composiciones se pueden añadir al alimento sin degradación significativa durante la preparación del alimento.

10

[0103] Las microcápsulas particularmente apropiadas incluyen las que son resistentes a la ruptura durante la preparación del artículo de alimento (incluyendo envasado, transporte y almacenamiento del artículo de alimento). En algunos ejemplos, las microcápsulas pueden ser de un tamaño y consistencia que no resta textura y consistencia al artículo de alimento.

15

[0104] En un ejemplo particular, las microcápsulas divulgadas (incluyendo los complementos nutricionales, las formulaciones farmacéuticas, los dispositivos de administración y los alimentos que contienen microcápsulas divulgadas) se pueden usar como fuente de ácidos grasos (por ejemplo, ácidos grasos de omega-3), rebajando los triglicéridos y afectando a la bioquímica relacionada con la diabetes. En otro ejemplo particular, en la presente
 20 memoria, se describen métodos de complemento de ácidos grasos de omega-3 en un sujeto por medio de la administración de una cantidad eficaz de una microcápsula divulgada en la presente memoria, donde la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3. En otro ejemplo, en la presente memoria, se describen métodos para rebajar los niveles de colesterol, niveles de triglicéridos, o una de sus combinaciones en un sujeto por medio de administración de una cantidad eficaz de una emulsión y/o microcápsula divulgada en la presente memoria.

25

[0105] Los ácidos grasos de omega-3 son vitales para la función y vida diarias. Por ejemplo, los efectos beneficiosos de los ácidos grasos de omega-3, tales como ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) sobre la rebaja de triglicéridos de suero están bien establecidos. Esos compuestos también se conocen por otras ventajas cardioprotectoras, tales como evitar arritmias cardíacas, estabilizar las placas ateroscleróticas, reducir la coagulación de plaquetas y reducir la tensión arterial. Véase, por
 30 ejemplo, Dyrberg et al., en: Omega-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease. Kristensen et al., Bi & Gi Publ., Verona-Springer-Verlag, Londres, pp. 217-26, 1995; O'Keefe y Harris, Am. J. Cardiology 2000, 85:1239-41; Radack et al., "The effects of low doses of omega-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a randomized controlled trial". Arch. Intern. Med. 1991, 151:1173-80; Harris, "Extending the cardiovascular benefits of omega-3 acids". Curr. Atheroscler. Rep. 2005, 7:375-80; Holub, "Clinical nutrition: 4 omega-3 fatty acids in cardiovascular care". CMAJ 2002, 166(5): 608-15. De hecho, la American Heart Association ha presentado que los ácidos grasos de omega-3 pueden reducir el riesgo de enfermedad cardíaca y cardiovascular. Otras ventajas de los ácidos grasos de omega-3 son las relacionadas con la prevención y/o tratamiento de la inflamación y enfermedades neurodegenerativas, y para mejorar el desarrollo cognitivo. Véase, por ejemplo, Sugano
 35 y Michichiro, "Balance intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits". J. Oleo. Sci. 2001, 50(5):305-11.

40

[0106] Los ácidos grasos EPA y DHA se pueden sintetizar en el cuerpo humano a partir de ácido α -linolénico (18:3); no obstante, la velocidad de conversión de esta molécula de precursor es limitada (Muskiet et al., "Is docosahexanoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and
 45 randomized controlled trials", J. Nutr. 2004, 134(1):183-6). Por consiguiente, EPA y DHA en el cuerpo proceden principalmente de fuentes dietéticas (por ejemplo, aceite de pescado). Se sabe que las dietas ricas en aceites de pescado tienen muchos efectos beneficiosos para las enfermedades cardíacas, cáncer, artritis, alergias y otras enfermedades crónicas. Se ha comprobado en los ensayos clínicos epidemiológicos que el aumento dietético de ácidos de omega-3, en forma de pescado o complementos de aceite de pescado, puede reducir los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular. Véase, por ejemplo, The American Heart Association, Scientific Statement, "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease", Noviembre de 2002; Appel et al., "Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A metanalysis of controlled clinical trials". Arch. Intern. Med. 1993, 153(12):1429-1438; GISSI-Prevenzione Investigators. "Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial!".
 50 Lancet 1999, 354:447-55.

55

[0107] A pesar la evidencia obvia de la ventaja de los ácidos grasos de omega-3 como EPA y DHA en la prevención de enfermedad cardiovascular, el consumo medio diario de estos ácidos grasos por parte de los norteamericanos se estima que está entre 0,1 y 0,2 gramos, en comparación con la ingesta diaria recomendada de
 60 0,65 gramos para obtener beneficios (Webb, "Alternative sources of omega-3 fatty acids". Natural Foods Merchandiser 2005, XXVI (8):40-4). Debido a que la modificación de los patrones dietéticos de las poblaciones resulta difícil y a mucha gente no le gusta comer pescado, el complemento dietético con EPA y DHA es un enfoque importante para abordar este problema. Desafortunadamente, muchos complementos de ácidos grasos de omega-3 son sensibles a la oxidación y pueden tener mal olor y sabor. Además, el cumplimiento de los regímenes de
 65 complemento dietético requiere disciplina que, con frecuencia, es lo que se desea. A la luz de las ventajas para la

salud de los ácidos grasos de omega-3, se pueden usar las microcápsulas divulgadas para administrar ácidos grasos de omega-3 a un sujeto.

- 5 **[0108]** En los métodos de uso divulgados, las microcápsulas que se administran pueden ser cualesquiera composiciones divulgadas en la presente memoria. Por ejemplo, las microcápsulas divulgadas se pueden usar en forma de cualesquiera complementos nutricionales divulgados en la presente memoria. Las microcápsulas divulgadas se pueden usar en los métodos divulgados en forma de cualesquiera de las formulaciones divulgadas en la presente memoria.
- 10 **[0109]** Se contempla que los métodos divulgados en la presente memoria se pueden lograr por medio de administración de diversas formas de las microcápsulas divulgadas. Por ejemplo, es posible administrar cualquiera de las formulaciones farmacéuticas.

Dosificación

- 15 **[0110]** Cuando se usa en los métodos o composiciones anteriores descritos como medicamento, o en complementos nutricionales, las formulaciones farmacéuticas, dispositivos de administración, o alimentos divulgados en la presente memoria, una "cantidad eficaz" de una de las microcápsulas divulgadas se puede emplear en forma pura o, cuando existe dicha forma, en forma de sal farmacéuticamente aceptables, y con o sin un excipiente
- 20 farmacéuticamente aceptables, u otro aditivo.

- 25 **[0111]** El nivel de dosis eficaz específica para cualquier sujeto particular depende de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la identidad y actividad de la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; tiempo de administración; ruta de administración; tasa de excreción de la composición específica empleada; duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con la composición específica empleada y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está bien, dentro del conocimiento de la técnica, comenzar con dosis de una composición a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en
- 30 dosis múltiples con fines de administración. Por consiguiente, las composiciones de dosis individual pueden contener dichas cantidades o sus submúltiplos para constituir la dosis diaria.

- [0112]** La dosificación se puede ajustar por medio del facultativo individual o el sujeto en caso de cualesquiera contraindicaciones. La dosificación puede variar, y se puede administrar en una o más administración de dosis
- 35 diarias, durante uno o varios días. Se pueden encontrar directrices en la bibliografía para dosificaciones apropiadas para clases concretas de productos farmacéuticos.

- [0113]** Además, se describen los métodos para administración de una composición divulgada a un sujeto por medio de administración al sujeto de cualesquiera de los complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas,
- 40 dispositivos de administración y/o alimentos divulgados en la presente memoria. Las composiciones divulgadas (incluyendo los complementos nutricionales, dispositivos de administración y formulaciones farmacéuticas) se pueden administrar normalmente por vía oral.

Ejemplos

- 45 **[0114]** Los siguientes ejemplos se explican a continuación para ilustrar los métodos y resultados de acuerdo con la materia objetivo divulgada. No se pretende que estos ejemplos sean inclusivos de todos los aspectos de la materia objetivo divulgada en la presente memoria, sino que ilustren métodos y resultados representativos. No se pretende que estos ejemplos excluyan equivalentes y variaciones de la presente invención que son evidentes para el experto
- 50 en la técnica.

- [0115]** Se han llevado a cabo esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, pH, etc.) pero se deberían tener en cuenta ciertos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes están en peso, la temperatura está en °C o es temperatura ambiente, y la presión es
- 55 presión atmosférica o próxima. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones, por ejemplo, concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros intervalos de reacción y condiciones que se pueden usar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenidos a partir del procedimiento descrito. Únicamente se requiere una experimentación razonable y de rutina para optimizar dichas condiciones de procedimiento.
- 60

- [0116]** Se pueden obtener determinados materiales, compuestos, composiciones y componentes divulgados en la presente memoria comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente usando técnicas generalmente conocidas en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de las composiciones divulgadas bien están disponibles a partir de suministradores comerciales tales como Ocean Nutrition Canada, Ltd.
- 65 (Dartmouth, NS, Canada), Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher

Scientific (Pittsburg, Pa.) o Sigma (St. Louis, Mo) o se preparan por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica, siguiendo los procedimientos explicados en las referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1898); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Ejemplo 1: Microencapsulado usando caseinato de sodio-extractos de proteína de guisante

- 10 **[0117]** Se disolvieron 40,0 g de extractos de proteína de guisante (PPI) (Nutri-Pea Limited; Manitoabe, Canadá) en 180,0 g de agua destilada a temperatura ambiente. Se calentaron 75,0 g de aceite de pescado (Ocean Nutrition Canadá) a 50 °C hasta fusión, y después se añadieron a la solución de PPI. La solución se emulsionó después a 9300 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó al microscopio tras emulsionado para verificar que las gotas de aceite eran pequeñas (alrededor de 4 µm de diámetro).
- 15 **[0118]** Se disolvieron 10,0 g de caseinato de sodio (NZMP ALANATE 180) en un reactor de 1,5 l con 957,0 g de agua destilada y 6,3 g de ascorbato de sodio a temperatura ambiente. La solución en el reactor tuvo un pH de aproximadamente 6,4. El PPI y la emulsión de aceite de pescado se añadieron a la solución de caseinato de sodio en el reactor y el pH de la mezcla fue de aproximadamente 6,4.
- 20 **[0119]** Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 5,0 con ácido fosfórico de un 20 % en p/p para formar aglomeraciones de aproximadamente 30 µm de las microcápsulas primarias. La suspensión se calentó hasta 95 °C y se mantuvo durante 10 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente.
- 25 **[0120]** La suspensión terminada de las microcápsulas con estructura compacta y partículas redondas se proporcionó tras secado por pulverización. Dicha microcápsula sería apropiada para una dieta lacto-vegetariana, ovo-lactovegetariana y semi-vegetariana.

REIVINDICACIONES

1. Microcápsula, que comprende: una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, presentando cada microcápsula primaria individual una cubierta primaria, donde la sustancia de carga está
5 encapsulada por la cubierta primaria, donde la aglomeración está encapsulada por una cubierta externa, y donde tanto la cubierta primaria como la cubierta externa se forman a partir de un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y una proteína con carga negativa.
2. La microcápsula de acuerdo con la reivindicación 1, donde las cubiertas primaria y externa comprenden un
10 coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y un caseinato.
3. La microcápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la sustancia de carga comprende un aceite microbiano, un aceite fúngico o un aceite de planta; o donde la sustancia de carga comprende un aceite marino o donde la sustancia de carga comprende un
15 aceite de pescado.
4. La microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la sustancia de carga comprende ácido araquidónico; y/o donde la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3, un éster de alquilo de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un ácido graso omega-3, un éster de fitosterol de un ácido graso omega-3
20 y/o una de sus mezclas; y/o donde la sustancia de carga comprende ácido docosahexaenoico o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo C₁-C₆ de los mismos, un éster de triglicérido de los mismos, un éster de fitosterol de los mismos y/o mezclas de los mismos.
5. La microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la cubierta externa tiene un diámetro medio de
25 30 µm a 80 µm.
6. Procedimiento para la preparación de una microcápsula, que comprende:
- 30 a. proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga y un segundo componente polimérico, donde el primer componente polimérico comprende proteína de guisante y el segundo componente polimérico comprende una proteína con carga negativa;
- b. ajustar el pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezclado o una combinación de los mismos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, donde el material de
35 cubierta primaria se forma a partir de un coacervado complejo de los componentes poliméricos primero y segundo y envuelve a la sustancia de carga;
- c. enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gel del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y
- d. enfriar aún más la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración por medio de coacervación compleja de los componentes poliméricos primero y segundo.
40
7. Procedimiento para la preparación de una microcápsula, que comprende:
- 45 a. proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico, donde el primer componente polimérico comprende proteína de guisante y el segundo componente polimérico comprende una proteína con carga negativa;
- b. ajustar el pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezcla o una de sus combinación de los mismos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, donde el material de cubierta primaria se forma a partir de un coacervado complejo de los componentes poliméricos primero y
50 segundo y envuelve a la sustancia de carga;
- c. enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gel del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones;
- d. enfriar aún más la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración;
- e. poner en contacto la aglomeración con un tercer componente polimérico; y
55 f. ajustar el pH, la temperatura, la concentración, la velocidad de mezcla o una combinación de los mismos para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.
8. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 7, donde las cubiertas primaria y externa o la cubierta primaria, la cubierta externa y la cubierta externa adicional comprenden un coacervado complejo de extracto de proteína de guisante y un caseinato.
60
9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde la sustancia de carga comprende un aceite microbiano, un aceite fúngico o un aceite de planta; o donde la sustancia de carga comprende aceite marino o donde la sustancia de carga comprende un aceite de alga o donde la sustancia microbiana comprende un aceite de
65 pescado.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde la sustancia de carga comprende ácido araquidónico; y/o donde la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3, un éster de alquilo de ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de ácido graso omega-3, un éster de fitosterol de un ácido graso omega-3 y/o una mezcla de los mismos; y/o donde la sustancia de carga comprende ácido docosahexaenoico o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo C₁-C₆ de los mismos, un éster de triglicérido de los mismos, un éster de fitosterol de los mismos y/o una mezcla de los mismos.
11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-10, donde la cubierta externa tiene un diámetro medio de 30 µm a 80 µm.
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-11, que además comprende una etapa de secado por pulverización de las microcápsulas.
13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-12, donde el enfriamiento es a una velocidad de aproximadamente 1 °C/5 minutos.
14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-13, donde la mezcla se enfría hasta que alcanza una temperatura de 5 °C a 10 °C.
15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-14, que además comprende la reticulación térmica del material de la cubierta por medio de calentamiento hasta aproximadamente 95 °C durante 5 minutos.
16. Un vehículo de formulación que comprende una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
17. El vehículo de formulación de la reivindicación 16, donde el vehículo de formulación es un alimento, una bebida, una formulación nutracéutica o una formulación farmacéutica.
18. Un sobrecito que comprende una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
19. Una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamento.