

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 753**

51 Int. Cl.:

A23L 33/115 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A23P 10/30 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A23L 33/19 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2007 PCT/IB2007/003358**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08017962**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2007 E 07825594 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2040682**

54 Título: **Microcápsulas con cubiertas mejoradas**

30 Prioridad:

11.08.2006 US 837050 P
05.06.2006 US 811024 P
10.01.2007 US 879759 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YULAI, JIN;
BARROW, COLIN JAMES;
ZHANG, WEI;
YAN, CUIE;
CURTIS, JONATHAN MICHAEL;
MOULTON, SHAWN;
DJOGBENOU, NANCY BEATRICE y
WEBBER, LESEK ALEXA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 644 753 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 con cubiertas mejoradas.

Antecedentes

5 Las microcápsulas son partículas pequeñas de sólidos o gotas de líquidos dentro de un recubrimiento delgado de un material de cubierta tal como cera de abeja, almidón, gelatina o ácido poliacrílico. Se utilizan, por ejemplo, para preparar líquidos como polvos sueltos o sólidos comprimidos, para separar los materiales reactivos, para reducir la toxicidad, para proteger contra la oxidación y/o para controlar la tasa de liberación de una sustancia tal como una enzima, un sabor, un nutriente, un fármaco, etc.

10 En el pasado, la investigación se centró en las denominadas microcápsulas de «núcleo simple». Sin embargo, uno de los problemas de las microcápsulas de núcleo simple es su susceptibilidad a la rotura. Por lo tanto, otros han intentado aumentar el espesor de la pared de la microcápsula para aumentar la resistencia y/o impermeabilidad de dichas microcápsulas. Sin embargo, esta práctica puede conducir a una reducción en la capacidad de carga de la microcápsula.

15 Otra estrategia para mejorar las microcápsulas ha sido crear las denominadas microcápsulas de «múltiples núcleos». Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.780.056 describe una microcápsula de «múltiples núcleos» que tiene gelatina como material de cubierta. Estas microcápsulas se forman al enfriar por pulverización una emulsión acuosa de aceite o partículas carotenoides, de manera que la gelatina se endurece alrededor de los «núcleos» del aceite o partículas carotenoides. Yoshida et al. (Chemical Abstract 1990:140735 o la publicación de patente japonesa JP 01-148338) describe un proceso complejo de coacervación para la fabricación de
20 microcápsulas en el que se agrega una emulsión de gelatina y cera de parafina a una disolución de goma arábiga y luego se mezclan con un tensioactivo para formar microcápsulas de «múltiples núcleos». Ijichi et al. (J. Chem. Eng. Jpn. (1997) 30(5):793-798) microencapsularon gotas grandes de bifenilo utilizando un proceso complejo de coacervación para formar microcápsulas de múltiples capas. Las patentes estadounidenses nos. 4.219.439 y 4.222.891 describen microcápsulas de «múltiples núcleos» que contienen aceite que tiene un diámetro promedio de
25 3-20 µm con un tamaño de gota de aceite de 1-10 µm para uso en papeles para copia sensibles a la presión y papeles para registro sensibles al calor. Aunque se puede lograr alguna mejora en la resistencia de las microcápsulas mediante el uso de métodos como estos, todavía existe la necesidad de microcápsulas que tengan impermeabilidad mejorada y buena barrera oxidativa para la sustancia encapsulada, preferiblemente junto con volúmenes de carga elevados. En la presente memoria se describen composiciones y métodos que satisfacen estas
30 y otras necesidades.

La técnica anterior pertinente adicional incluye, por ejemplo, US 6.969.530, JP H02 261534, US 5.780.056 y US 6.974.592.

Compendio

35 Según el propósito de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos, tales como se realizan y describen ampliamente en la presente memoria, el objeto descrito, en un aspecto, se refiere a composiciones y métodos para preparar y utilizar dichas composiciones. En un aspecto adicional, el objeto descrito se refiere a microcápsulas y métodos para prepararlas y utilizarlas, así como métodos para mejorar diversas propiedades de las microcápsulas como la impermeabilidad.

40 Las ventajas adicionales se establecerán parcialmente en la descripción que sigue y serán evidentes en parte a partir de la descripción o se podrán conocer por la puesta en práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas que se describen se entenderán y alcanzarán mediante los elementos y combinaciones que se señalan particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se entenderá que la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplos y explicaciones y no son restrictivas.

Breve descripción de las figuras

45 Las figuras adjuntas, que se incorporan y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos descritos a continuación.

La Figura 1 es un esquema de reacciones catalizadas mediante transglutaminasa. Específicamente, la Figura 1a muestra una reacción de reticulación entre los residuos lisina y glutamina. La Figura 1b muestra una reacción de transferencia de acilo. La Figura 1c muestra una reacción de desamidación. La Figura 1d es un esquema de una
50 reacción de reticulación entre dos cadenas moleculares de gelatina mediante transglutaminasa.

La Figura 2 es un par de esquemas de dos microcápsulas de múltiples núcleos, una donde el material de cubierta secundario de gelatina se reticula mediante transglutaminasa y la otra donde el material de cubierta secundario (externo) de gelatina con quitosano se reticula con transglutaminasa.

La Figura 3 es un grupo de tres esquemas de microcápsulas de múltiples núcleos, una formada sin la adición de cera, una formada mediante la adición de una emulsión de cera antes de la emulsificación y aglomeración de la microcápsula y una formada mediante la adición de partículas de cera después de la formación de la cubierta, donde las partículas de cera bloquean los poros del material de cubierta secundario (externo).

- 5 La Figura 4 es un esquema de una microcápsula de múltiples núcleos con partículas de cera agregadas después de la formación de la cubierta (p. ej., antes del secado por pulverización).

La Figura 5 es un gráfico de oxígeno disuelto (mg/L) durante la preparación de una suspensión sin gelatina de pescado Bloom.

- 10 La Figura 6 es un grupo de micrografías del Ejemplo 10.1. La Figura 6A es una micrografía de partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos aglomeradas antes de la adición de la emulsión de CoQ₁₀ con una carga de 100 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA. La Figura 6B es una micrografía de partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos recubiertas con CoQ₁₀ (con una carga de 100 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA). La Figura 6C es una micrografía de las microcápsulas recubiertas con CoQ₁₀ terminadas (con una carga de 100 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA).

- 15 La Figura 7 es un grupo de micrografías del Ejemplo 10.2. La Figura 7A es una micrografía de las partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos aglomeradas antes de la adición de la emulsión de CoQ₁₀ con una carga de 30 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA. La Figura 7B es una micrografía de las partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos recubiertas con CoQ₁₀ (con una carga de 30 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA).

- 20 La Figura 8 es una micrografía de las microcápsulas recubiertas con CoQ₁₀ terminadas (con una carga de 200 mg de CoQ₁₀ /500 mg de EPA/DHA) del Ejemplo 10.3.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la predicción del nivel de cinc en el polvo de aceite de pescado mediante secado por copulverización de ZnCl₂ con la suspensión de microcápsula.

Descripción detallada

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 25 Los materiales, compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria se pueden entender con mayor facilidad con referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos del objeto descrito y a los Ejemplos incluidos en la presente y a las Figuras.

- 30 Antes de que se divulguen y describan los presentes materiales, compuestos, composiciones y métodos, se debe entender que los aspectos descritos más adelante no están limitados a métodos sintéticos específicos ni reactivos específicos, dado que estos pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el fin de describir únicamente los aspectos particulares y no pretende ser limitante.

Definiciones generales

En la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, se hará referencia a varios términos que se definirán con los siguientes significados:

- 35 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra «comprender» y otras formas de la palabra, tales como «que comprende» y «comprende» significan que incluye, pero no se limita a, y no se pretende que excluya, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

- 40 Según se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a «un compuesto» incluye mezclas de dos o más de dichos compuestos, la referencia a «un ácido graso omega-3» incluye mezclas de dos o más de dichos ácidos, la referencia a «la microcápsula» incluye mezclas de dos o más de dichas microcápsulas y similares.

- 45 «Opcional» u «opcionalmente» significan que el evento o la circunstancia que se describe a continuación puede producirse o no y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho evento o circunstancia y casos en los que no se produce. Por ejemplo, la frase «agregar una sustancia de carga, un segundo componente polimérico y, opcionalmente, la composición, a la emulsión» incluye casos en los que la composición se agrega a la emulsión y casos en los que la composición no se agrega a la emulsión.

- 50 Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como de «alrededor de» un valor específico y/o a «alrededor de» otro valor específico. Cuando se expresa un intervalo como este, otro aspecto incluye de un valor específico y/o a otro valor específico. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, al utilizar el antecedente «alrededor de» se comprenderá que el valor específico forma otro aspecto. Se entenderá

adicionalmente que los puntos de extremo de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con otro punto de extremo como independientemente de otro punto de extremo. También se entenderá que hay una cantidad de valores descritos en la presente memoria y que cada valor también se describe en la presente memoria como «alrededor de» dicho valor específico además del valor en sí mismo. Por ejemplo, si se describe el valor «10», entonces también se describe «alrededor de 10». Se entenderá también que cuando se describe un valor que es «menor o igual que» el valor, «mayor o igual que el valor», también se describen posibles intervalos entre los valores, se lo entenderá de forma adecuada el experto. Por ejemplo, si se describe el valor «10», entonces también se describe «menor o igual que 10» y «mayor o igual que 10». También se entenderá que a lo largo de la solicitud se proporcionan datos en diversos formatos diferentes y que estos datos representan los puntos de extremo y los puntos de partida y los intervalos para cualquiera combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se describe un punto de datos específico «10» y un punto de datos específico «15», se entenderá que también se consideran descritos mayor que, mayor o igual que, menor que y menor o igual que 10 y 15, así como entre 10 y 15. Además se entenderá que también se describe cada unidad entre dos unidades específicas. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13 y 14.

Las referencias en la memoria descriptiva y reivindicaciones concluyentes a partes en peso de un componente específico en una composición denotan la relación en peso entre el componente y cualesquiera otros componentes en la composición la cual se expresa una parte en peso. Por lo tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una relación en peso de 2:5, y están presentes en tal relación independientemente de si hay componentes adicionales contenidos en el compuesto.

Un porcentaje en peso (%p.) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición donde se incluye el componente.

El término «sujeto», según se utiliza en la presente memoria, significa un individuo. En un aspecto, el sujeto es un mamífero como un primate, y, en otro aspecto, el sujeto es un humano. El término «sujeto» también incluye animales domesticados (p. ej., gatos, perros, etc.), ganado (p. ej., bovinos, equinos, porcinos, ovinos, caprinos, etc.) y animales de laboratorio (p. ej., ratón, conejo, rata, cobayo, mosca de la fruta, etc.).

A continuación, se hará referencia de forma detallada a aspectos específicos de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos, cuyos ejemplos se ilustran en los Ejemplos que se adjuntan.

Materiales y composiciones

En la presente memoria se describen materiales, compuestos, composiciones y componentes que se pueden utilizar para los métodos y composiciones descritos, se pueden utilizar junto con estos, se pueden utilizar en su preparación o son productos de estos. Estos y otros materiales se describen en la presente, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien no se puede describir explícitamente la referencia específica de cada combinación y permutación individual y colectiva distinta de estos compuestos, cada uno se contempla específicamente y se describe en la presente memoria. Por ejemplo, si se describe un compuesto y se plantea una cantidad de modificaciones que se pueden realizar a una cantidad de componentes o residuos del compuesto, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones posibles salvo que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se describe una clase de componentes A, B y C, así como una clase de componentes D, E y F y se describe un ejemplo de una composición de combinación A-D, entonces cada uno se contempla individual y colectivamente, incluso si no se menciona cada uno individualmente. Por lo tanto, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F se contempla específicamente y debe considerarse como descrita a partir de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Del mismo modo, también se describe y contempla de manera específica cualquier subconjunto o combinación de estos. Por lo tanto, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se contempla específicamente y debe considerarse como descrito a partir de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente descripción que incluyen, pero no se limitan a, las etapas en los métodos para producir y utilizar las composiciones descritas. Por consiguiente, si existe una variedad de etapas adicionales que se pueden llevar a cabo, se entenderá que cada una de estas etapas adicionales se puede llevar a cabo con cualquier aspecto específico o combinación de aspectos de los métodos descritos y que cada una de dichas combinaciones se contempla específicamente y debe considerarse como descrita.

Microcápsulas

Las cubiertas de muchas microcápsulas, p. ej., microcápsulas con cubiertas de gelatina, a menudo son «porosas», lo que permite que el oxígeno en el aire o disuelto en el agua se difunda hacia el núcleo o núcleos de sustancia de carga. La oxidación de la sustancia de carga puede provocar problemas de estabilidad y percepción sensorial. Para superar estos problemas, en la presente memoria se describen microcápsulas con cubiertas mejoradas y métodos para prepararlas. En general, se describen métodos para preparar microcápsulas que implican el uso de ceras,

sacáridos, proteínas y moléculas pequeñas tales como aminoácidos y azúcares para bloquear los poros de una cubierta de microcápsula y/o para aumentar la cantidad de retículos en una cubierta de microcápsula. Por lo tanto, las microcápsulas que se describen en la presente memoria, en general, tienen una combinación de resistencia estructural, impermeabilidad y carga útil elevada.

- 5 En determinados aspectos, en la presente memoria se describen microcápsulas que comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, cada microcápsula individual primaria tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria y la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa. Estas microcápsulas se denominan en la presente memoria «microcápsulas de múltiples núcleos». También se describen microcápsulas «de núcleo simple» que comprenden un núcleo, en las que el núcleo comprende una sustancia de carga, una cubierta primaria que rodea al núcleo y una cubierta externa que rodea a la cubierta primaria. A menos que se indique lo contrario, el término «microcápsula» se utiliza en la presente memoria para hacer referencia a microcápsulas de múltiples núcleos, de núcleo simple, o una mezcla de múltiples núcleos y núcleo simple. En estas microcápsulas (y otras descritas en la presente memoria) la cubierta primaria, la cubierta externa, o tanto la cubierta primaria como la externa comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de estos.

El término «residuo», según se utiliza en la presente memoria, hace referencia al resto que es el producto resultante de la especie química especificada en un esquema de reacción específico o formulación o producto químico posterior, independientemente de si el resto se obtiene realmente de la especie química especificada. Por ejemplo, un «residuo de aminoácido» hace referencia al resto que resulta cuando un aminoácido participa en una reacción específica (p. ej., el residuo puede ser el producto de un aminoácido que se somete a una reacción de reticulación con otro aminoácido catalizada por transglutaminasa). En este caso, el residuo de aminoácido «deriva» del aminoácido. Se entenderá que este resto se puede obtener mediante una reacción con una especie distinta del aminoácido especificado, por ejemplo, mediante una reacción con una proteína o péptido que contiene el aminoácido, y similares. Este concepto se aplica a otras especies químicas descritas en la presente memoria, tales como proteínas, sacáridos como quitosano, lactosa y sacarosa, y ceras. Por lo tanto, cuando dichas especies se someten a reacciones o tratamientos específicos (p. ej., reacciones con ácidos/bases, reacciones de reticulación con otras especies químicas y transformaciones de grupo funcional), se hace referencia a estas en la presente memoria como un residuo de la especie química correspondiente.

También se contempla que una o más capas de cubierta adicionales se pueden colocar sobre la cubierta externa de las microcápsulas. Las técnicas que se describen en la Publicación Internacional n.º WO 2004/041251 A1 se pueden utilizar para agregar capas de cubierta adicionales a las microcápsulas.

Según se indicó, las microcápsulas descritas en la presente memoria pueden ser tales que la cubierta primaria, la cubierta externa o tanto la cubierta primaria como la externa comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden quitosano y glutamina; quitosano, lisina y glutamina; quitosano, glutamina y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina; o quitosano y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina. Este componente de residuo puede ser diferente de los materiales que componen las cubiertas primaria y/o externa. Por ejemplo, si la cubierta primaria y/o externa se hace a partir de un sacárido, y se dice que la cubierta primaria y/o externa comprende un residuo de un sacárido, entonces las microcápsulas descritas son tales que el residuo de sacárido es diferente de los sacáridos que se utilizan para producir los materiales de cubierta. De forma similar, si la cubierta primaria y/o externa se hace a partir de una proteína, y se dice que la cubierta primaria y/o externa comprende un residuo de una proteína, entonces las microcápsulas descritas son tales que el residuo de proteína es diferente de la proteína que se utiliza para producir los materiales de cubierta.

Período de inducción

En muchos ejemplos de microcápsulas descritas en la presente memoria, las microcápsulas tienen un período de inducción prolongado. El período de inducción es una medida de la impermeabilidad de la microcápsula. El período de inducción se puede medir al colocar una muestra de microcápsula (alrededor de 5 g) en un contenedor (p. ej., un contenedor de vidrio) y luego poner el contenedor con la muestra en una bomba metálica presurizada con oxígeno. La bomba presurizada puede estar a una presión inicial de 5 bars (500 kPa) a 65 °C. A continuación, se registran los cambios de presión a lo largo del tiempo. El punto de inflexión se toma como el período de inducción. Un instrumento disponible en el mercado que se puede utilizar para medir el período de inducción es OXIPRES™ (Mikrolab Aarhus A/S; Højbjerg, Dinamarca). En general, un polvo más estable tiene un período de inducción más prolongado a una temperatura constante.

Muchas de las microcápsulas descritas en la presente memoria pueden tener un período de inducción (todos los resultados del período de inducción se obtienen a partir de la medición a 65 °C, a menos que se especifique lo contrario) mayor que alrededor de 40, 47, 50, 75, o 100 horas. Por ejemplo, en la presente memoria se describen microcápsulas que tienen un período de inducción mayor que alrededor de 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,

82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 o 120 horas, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo.

Materiales de cubierta

- 5 Se puede utilizar una cantidad de polímeros diferentes para producir las capas de cubierta de las microcápsulas de núcleo simple y de múltiples núcleos. Por ejemplo, el material de la cubierta primaria y/o cubierta externa de las microcápsulas descritas puede comprender un tensioactivo, gelatina, proteína, polifosfato, polisacárido o mezclas de estos. Los ejemplos adicionales de materiales adecuados para la cubierta primaria y/o cubierta externa incluyen quitosano y glutamina; quitosano, lisina y glutamina; quitosano, glutamina y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina. También se contempla que se pueden utilizar además derivados de estos polímeros. Un tipo específico de material de cubierta primaria y/o cubierta externa que se puede utilizar en las microcápsulas descritas es gelatina de pescado o gelatina de cerdo.

- 15 En muchos ejemplos de microcápsulas adecuadas, el material de cubierta primaria y/o cubierta externa puede tener un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 350. El valor Bloom describe la resistencia del gel formado a 10 °C con una disolución al 6,67 % gelificada durante 17 ± 1 horas. La determinación del valor Bloom de una sustancia se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica. Se contempla que el material de cubierta primaria y/o cubierta externa puede tener un valor de Bloom de alrededor de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349 o 350, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda. En algunos ejemplos específicos el material de cubierta primaria y/o externa puede tener un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 50, y en otros ejemplos el material de cubierta primaria y/o externa puede tener un valor Bloom de alrededor de 51 a alrededor de 350. Otros ejemplos específicos adicionales incluyen microcápsulas que comprenden un material de cubierta primaria y/o cubierta externa que tiene un valor Bloom de alrededor de 0, alrededor de 210, alrededor de 220 o alrededor de 240. En un ejemplo, la microcápsula no contiene gelatina «de Bloom bajo», que es gelatina que tiene un valor Bloom menor que 50.

- El material de cubierta puede ser un sistema de dos componentes hecho a partir de una mezcla de tipos diferentes de componentes poliméricos, y donde una composición se ha agregado al sistema para mejorar la impermeabilidad. En otros ejemplos, el material de cubierta puede ser un coacervado complejo entre dos o más componentes poliméricos (p. ej., gelatina A y polifosfato). El componente A puede ser gelatina tipo A, aunque otros polímeros como los mencionados anteriormente para los materiales de cubierta también se contemplan como el componente A. El componente B puede ser gelatina tipo B, polifosfato, goma arábiga, quitosano, carragenanos, pectina, pectina baja en metoxilo, carboximetilcelulosa o una mezcla de estos. De nuevo aquí, también se contemplan otros polímeros como los mencionados anteriormente para los materiales de cubierta como el componente B. La relación molar de componente A:componente B que se utiliza depende del tipo de componentes, pero típicamente es de alrededor de 1:5 a alrededor de 15:1. Por ejemplo, cuando se utilizan gelatina tipo A y polifosfato como los componentes A y B, respectivamente, la relación molar de componente A:componente B puede ser de alrededor de 8:1 a alrededor de 12:1; cuando se utilizan gelatina tipo A y gelatina tipo B como los componentes A y B, respectivamente, la relación molar de componente A:componente B puede ser de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2; y cuando se utiliza gelatina tipo A y alginato como los componentes A y B, respectivamente, la relación molar de componente A:componente B puede ser de alrededor de 3:1 a alrededor de 5:1. En muchas de las microcápsulas descritas, la cubierta primaria y/o cubierta externa pueden comprender un coacervado complejo de gelatina y polifosfato. Otros ejemplos incluyen un coacervado complejo de gelatina y alginato, gelatina y pectina, gelatina y goma arábiga, gelatina y xantana, gelatina y pectina baja en metoxilo, y gelatina y proteína de lactosuero.

En las microcápsulas descritas, la cubierta externa puede tener un diámetro promedio de alrededor de 1 μm a alrededor de 2000 μm , de alrededor de 20 μm a alrededor de 1000 μm o de alrededor de 30 μm a alrededor de 80 μm . En ejemplos adicionales, el diámetro promedio de la cubierta externa puede ser de alrededor de 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 los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda.

Las cubiertas primarias de las microcápsulas descritas pueden tener un diámetro promedio de alrededor de 40 nm a alrededor de 10 μm o de alrededor de 0,1 μm a alrededor de 5 μm . En ejemplos adicionales, el diámetro promedio de la cubierta primaria puede ser de alrededor de 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 los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda.

El tamaño de partícula se puede medir utilizando cualquier equipo técnico conocido en la técnica, por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula Coulter LS230, Miami, Fla., EE. UU.

15 Composiciones adicionales

Según se describen en la presente memoria, las microcápsulas pueden tener una cubierta o cubiertas (primaria y/o externa) que contienen composiciones adicionales para mejorar la impermeabilidad de la microcápsula. Estas composiciones adicionales se pueden incorporar a la cubierta o cubiertas en diferentes puntos a lo largo del proceso de preparación de la microcápsula, como se tratará en mayor detalle en la presente memoria. En general, las composiciones adicionales se pueden asociar con la cubierta o cubiertas a través de interacciones físicas, electroestáticas, iónicas, de van der Waals, estéricas o químicas. Por ejemplo, la composición adicional se puede atrapar físicamente dentro de un poro presente en una cubierta y bloquear de esta forma el poro. En otro ejemplo, la composición adicional se puede enlazar químicamente al material de cubierta a través de un enlace covalente (p. ej., a través de una reacción de reticulación catalizada enzimáticamente).

Algunos ejemplos específicos de composiciones adicionales que pueden estar presentes en una cubierta o cubiertas (primaria y/o externa) de las microcápsulas descritas incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, péptidos, proteínas, sacáridos (es decir, mono, di, oligo o polisacáridos) y ceras, incluidas combinaciones de estos y residuos de estos. A modo de ilustración adicional, un polisacárido quitosano puede estar presente en las cubiertas de las microcápsulas descritas y puede participar en una reacción de reticulación enzimáticamente entre el primer y/o segundo componentes poliméricos que se utilizan para producir el material de cubierta. El quitosano, con sus múltiples sitios de reticulación, por lo tanto, se puede enlazar químicamente con los otros componentes poliméricos en el material de cubierta y aumentar de esta forma la impermeabilidad de la cubierta. En otros ejemplos, una molécula pequeña como un aminoácido o azúcar se puede atrapar físicamente, enredar o incluso enlazar químicamente con la cubierta o cubiertas de una microcápsula y, por lo tanto, actuar como refuerzo de la cubierta y/o bloquear cualquier poro. Las partículas de cera y proteínas más grandes también se pueden incorporar en una cubierta de microcápsula para fortalecer, reforzar y/o mejorar la impermeabilidad al bloquear cualquier poro.

También se contempla que se puede utilizar cualquier combinación de dichas composiciones adicionales y puede estar presente en el material de cubierta de las microcápsulas descritas. Es decir, se puede utilizar uno o más aminoácidos, una o más proteínas, uno o más sacáridos, o una o más ceras. Además, se puede utilizar uno o más aminoácidos y proteínas, uno o más aminoácidos y sacáridos, o uno o más aminoácidos y ceras. Todavía adicionalmente, se puede utilizar una o más proteínas y sacáridos, o una o más proteínas y ceras. También se puede utilizar uno o más sacáridos y ceras. En otro ejemplo adicional, se puede utilizar uno o más aminoácidos, proteínas y sacáridos, uno o más aminoácidos, proteínas y ceras, una o más proteínas, sacáridos y ceras, o uno o más aminoácidos, sacáridos y ceras.

Los ejemplos específicos de aminoácidos, incluidos residuos de estos, que se pueden utilizar en la cubierta o cubiertas de microcápsula descritas incluyen los 20 aminoácidos que se encuentran naturalmente que componen proteínas y polipéptidos. Además, también incluyen constituyentes menos típicos que son de origen natural, tales como, pero sin limitarse a, formilmetionina y selenocisteína, análogos de aminoácidos que se encuentran típicamente y miméticos de aminoácidos o funcionalidades de aminoácidos. También se contemplan polímeros si son aminoácidos tales como polilisina. Los ejemplos no limitantes de estas y otras moléculas se tratan en la presente memoria. En muchos ejemplos, la composición adicional comprende lisina, leucina, isoleucina, glutamina, metionina, tirosina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteína o cualquier combinación de estos. Los aminoácidos pueden estar presentes en el material de cubierta a una relación de alrededor de 1:5 a alrededor de 5:1, (p. ej., alrededor de 2:1) en comparación con el segundo componente polimérico. Los ejemplos adicionales incluyen microcápsulas con una relación entre aminoácido y segundo componente polimérico de alrededor de 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 y 5:1, donde cualquier relación puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo de relaciones.

- Las proteínas adecuadas, que también incluyen «péptidos», son compuestos que constan de aminoácidos químicamente enlazados entre sí. En general, los aminoácidos están enlazados químicamente entre sí a través de ligaduras amida (--CONH--); sin embargo, los aminoácidos se pueden enlazar entre sí mediante otros enlaces químicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los aminoácidos se pueden enlazar mediante ligaduras amina.
- 5 También se pueden utilizar péptidos y proteínas ligados a otras moléculas (p. ej., conjugados). Por ejemplo, los carbohidratos (p. ej., glicoproteínas) se pueden ligar a la proteína o péptido. Dichos derivados, variantes y análogos de péptidos y proteínas se contemplan en la presente memoria dentro del significado del término proteína. Algunas proteínas específicas incluyen, pero no se limitan a, proteína láctea, gelatina, aislado de proteína de lactosuero, concentrado de proteína de lactosuero, caseinato, proteína de soja, BSA (seroalbúmina bovina), y otras albúminas,
- 10 incluidas mezclas de estos. Las proteínas pueden estar presentes en el material de cubierta a una relación con respecto al segundo componente polimérico de alrededor de 1:1 a alrededor de 40:1 (p. ej., alrededor de 28,5:1). Los ejemplos adicionales incluyen microcápsulas con una relación entre proteína y segundo componente polimérico de alrededor de 1:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1 y 40:1, donde cualquier relación puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo de relaciones.
- 15 También son adecuadas aminas poliméricas, que son polímeros basados en olefina que contienen uno o más grupos funcionales amina. Muchas de dichas poliaminas se pueden obtener en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos adecuados de poliaminas que se pueden utilizar como una primera sustancia activa en los compuestos de celulosa/sustancia activa descritos incluyen, pero no se limitan a, polivinilamina y polialquileniminas como polietilenimina.
- 20 Los sacáridos, incluidos residuos de estos, también son composiciones adecuadas que pueden estar presentes en las cubiertas de microcápsulas descritas. Los ejemplos específicos incluyen polímero de N-acetilglucosamina, tal como quitosano y quitina. El quitosano es un polímero de origen natural que se encuentra en muchos hongos. Sin embargo, por razones de conveniencia, el quitosano se obtiene de quitina, que (después de la celulosa) es el segundo polímero natural más abundante. La quitina se aísla fácilmente a partir de crustáceos o exoesqueletos de insectos, y también se encuentra en moluscos y hongos. La quitina es un copolímero insoluble en agua de N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina, pero la mayor preponderancia de unidades monoméricas corresponde a residuos de N-acetil-D-glucosamina. El quitosano es un copolímero de las mismas dos unidades monoméricas, pero la preponderancia de unidades monoméricas corresponde a residuos de D-glucosamina. Dado que los residuos de D-glucosamina conllevan una función amino básica, forman fácilmente sales con ácidos. Muchas de estas sales son
- 25 solubles en agua. El tratamiento de quitina con sustancia cáustica concentrada a temperatura elevada convierte los residuos de N-acetil-D-glucosamina en residuos de D-glucosamina y convierte, de esta forma, la quitina en quitosano. Hay una serie de composiciones posibles entre poli-N-acetil-D-glucosamina pura y poli-D-glucosamina pura. Estas composiciones están todas dentro de la experiencia en la técnica para su preparación y son todas adecuadas para los usos descritos en la presente memoria.
- 30 Los ácidos adecuados para producir las sales de quitosano para uso en los métodos descritos en la presente memoria son aquellos ácidos que forman sales solubles en agua con quitosano. No es necesario que el propio ácido sea soluble en agua; sin embargo, dichos ácidos solubles en agua pueden facilitar la manipulación. Los ácidos inorgánicos, que forman sales de quitosano solubles en agua, incluyen los ácidos de halógeno y ácido nítrico, pero excluyen los ácidos sulfúrico y fosfórico porque no forman sales solubles en agua con quitosano. Los ácidos orgánicos son específicamente adecuados e incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido acético y una mezcla de estos. También se pueden utilizar ácidos carboxílicos mono o polifuncionales. Pueden ser alifáticos o aromáticos, siempre que formen sales solubles en agua con quitosano.
- 35 Otros polisacáridos y residuos de estos que son sacáridos adecuados para las microcápsulas descritas son maltodextrina (DE18, DE 21, DE40 etc.), almidón modificado (N-LOK), oligofruktanos, ciclodextrinas (alfa, beta y gamma-ciclodextrinas), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel), etilcelulosa (Ethocel), hidroxipropilcelulosa (HPC) (p. ej., Klucel), éter celulósico (p. ej., Benecel), agar, alginato, pectina, pectina baja en metoxilo, goma arábiga, carragenano, goma celulosa, goma diután, goma gelán, goma garrofín, goma welán y goma xantana.
- 40 Otros sacáridos adecuados, incluidos residuos de estos, son monosacáridos tales como glucosa, fructosa, galactosa, arabinosa, ribosa, ribulosa, xilosa, manosa y xilulosa. Otros sacáridos adicionales adecuados, incluidos los residuos de estos, incluyen disacáridos o trisacáridos donde el sacárido existe en forma de una piranosa o furanosa (anillos de 6 o 5 miembros). Los ejemplos no limitantes de di y trisacáridos incluyen sacarosa, lactosa, celobiosa, sorbosa, celotriosa, trehalosa, maltosa y rafinosa, y similares. Las formas particularmente útiles de sacáridos que se pueden utilizar son jarabe de arce, miel y jarabe de maíz, que son seguros y agregan sabor a las
- 45 microcápsulas. Diversos derivados de sacáridos tales como xilitol, sorbitol, isomalt y glucosamina son también adecuados para uso en las microcápsulas descritas.
- 50 Los sacáridos descritos en la presente memoria pueden estar presentes en el material de cubierta a una relación con respecto al material de cubierta total (primer y segundo componentes poliméricos) de alrededor de 1:0,2 a alrededor de 1:5 o alrededor de 1:0,02 a 1:0,5 en la relación con respecto al segundo componente polimérico (p. ej.,
- 55

polifosfato). Los ejemplos adicionales incluyen microcápsulas con una relación entre sacárido y componente polimérico total de alrededor de 1:0,2, 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2,0, 1:2,5, 1:3,0, 1:3,5, 1:4,0, 1:4,5 y 1:5,0, donde cualquier relación puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo de relaciones. Otros ejemplos adicionales incluyen microcápsulas con una relación entre sacárido y segundo componente polimérico de alrededor de 1:0,02, 1:0,05, 1:0,1, 1:0,15, 1:0,2, 1:0,25, 1:0,3, 1:0,35, 1:0,4, 1:0,45 y 1:0,5, donde cualquier relación puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo de relaciones.

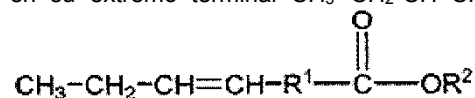
Una cera adecuada que puede estar presente en las cubiertas de microcápsulas descritas es cera carnauba, que puede estar presente en forma de microemulsión. Otras ceras adecuadas incluyen, pero no se limitan a, candelilla, cersinas, cera de Japón (sintética), cera de piel de naranja, cera de salvado de arroz, goma laca, parafina, montana, cera microcristalina, polietileno y cera de abeja. La cera puede estar presente en el material de cubierta a una relación con respecto al segundo componente polimérico de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10 (p. ej., 1:6). Los ejemplos adicionales incluyen microcápsulas con una relación entre cera y segundo componente polimérico de alrededor de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10, donde cualquier relación puede formar un punto de extremo superior o inferior de un intervalo de relaciones.

15 Sustancias de carga

En las microcápsulas descritas, la sustancia de carga puede ser cualquier sustancia que se desea microencapsular (p. ej., una sustancia que se desea suministrar a un sujeto). En muchos ejemplos, una sustancia de carga adecuada no es totalmente 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, la sustancia de carga puede comprender un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, los ejemplos específicos de este se incluyen más adelante. Además, la sustancia de carga puede comprender una sustancia biológicamente activa, un nutriente tal como un complemento nutricional, una sustancia saborizante, un ácido graso poliinsaturado como un ácido graso omega-3, una vitamina, un mineral, un carbohidrato, un esteroide, un elemento traza y/o una proteína, y similares, incluidas mezclas y combinaciones de estos. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede comprender aceite microbiano, aceite de algas (p. ej., aceite de un dinoflagelado tal como *Cryptothecodinium cohnii*), aceite fúngico (p. ej., aceite de *Thraustochytrium*, *Schizochytrium* o una mezcla de estos) y/o aceite vegetal (p. ej., lino, hortalizas), incluidas mezclas y combinaciones de estos. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede ser una composición farmacéutica (p. ej., un fármaco y/o una enzima) o un sabor. La sustancia de carga también puede ser un líquido hidrófobo, tal como grasa, aceite o una mezcla de estos. Los aceites típicos pueden ser aceites de pescado, aceites vegetales (p. ej., colza, oliva, maíz, canola), aceites minerales, derivados de estos o mezclas de estos. La sustancia de carga puede comprender una sustancia oleosa purificada o parcialmente purificada tal como un ácido graso, un triglicéridos o una mezcla de estos.

En otros ejemplos adicionales, una sustancia de carga adecuada puede comprender aceite marino, tal como aceite de pescado natural y refinado y concentrado. Los ejemplos de aceites de pescado adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite de pescado del Atlántico, aceite de pescado del Pacífico, aceite de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado ligero prensado, aceite de pescado con tratamiento alcalino, aceite de pescado con tratamiento térmico, aceite de pescado marrón ligero y pesado, aceite de bonito, aceite de parrocha, aceite de atún, aceite de lubina, aceite de halibut, aceite de marlín, aceite de espetón, aceite de bacalao, aceite de lacha, aceite de sardina, aceite de anchoa, aceite de capelán, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de sarda del Atlántico, aceite de lacha del Atlántico, aceite de salmón, aceite de tiburón, incluidas mezclas y combinaciones de estos. El aceite de pescado con tratamiento no alcalino también es una sustancia de carga adecuada. Otros aceites marinos adecuados para uso en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aceite de calamar, aceite de sepia, aceite de pulpo, aceite de krill, aceite de foca, aceite de ballena y similares, incluidas mezclas y combinaciones de estos. Cualquier aceite marino y combinación de aceite marino se puede utilizar en los dispositivos de suministro descritos y en los artículos alimenticios y métodos descritos.

Muchos de los aceites microbianos, de algas, fúngicos, vegetales y marinos descritos en la presente memoria contienen ácidos grasos omega-3. De esta manera, determinados dispositivos de suministro descritos en la presente memoria pueden contener una sustancia de carga que comprende ácido graso omega-3, éster de alquilo de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un ácido graso omega-3, un éster de fitoesterol de un ácido graso omega-3 y/o mezclas y combinaciones de estos. Un ácido graso omega-3 es un ácido graso insaturado que contiene en su extremo terminal $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$. En general, un ácido graso omega-3 tiene la siguiente fórmula:



en la que R^1 es un grupo alquilo o alqueno de $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ que comprende al menos un enlace doble y R^2 es H o grupo alquilo. El término «alcano» o «alquilo», según se usa en la presente memoria, es un grupo de hidrocarburo saturado (p. ej., 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», según se usa en la presente memoria, es un grupo hidrocarburo que contiene al

5 menos un enlace doble carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como (AB)C=C(CD) pretenden incluir los dos isómeros E y Z (cis y trans). En un ejemplo adicional, R¹ puede ser un grupo alqueno de C₅-C₃₈, C₆-C₃₆, C₈-C₃₄, C₁₀-C₃₂, C₁₂-C₃₀, C₁₄-C₂₈, C₁₆-C₂₆ o C₁₈-C₂₄. En otro ejemplo adicional, el grupo alqueno de R₁ puede tener de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 5 a 6 enlaces dobles. Adicionalmente, el grupo alqueno de R₁ puede tener de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces dobles, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda.

10 Los ejemplos específicos de ácidos grasos omega-3 que son adecuados como sustancias de carga que se pueden utilizar en los dispositivos de suministro descritos incluyen, pero no se limitan a, ácido .alfa.-linolénico (18:3ω3), ácido octadecatetraenoico (18:4ω3), ácido eicosapentaenoico (20:5ω3) (EPA), ácido eicosatetraenoico (20:4ω3), ácido henicosaenoico (21:5ω3), ácido docosahexaenoico (22:6ω3) (DHA), ácido docosapentaenoico (22:5ω3) (DPA), incluidos derivados y mezclas de estos. Un experto en la técnica conoce muchos tipos de derivados de ácidos grasos. Los ejemplos de derivados adecuados son ésteres, tales como ésteres de fitoesterol, ésteres de furanoide, ésteres de alquilo de C₁-C₃₀ ramificado o no ramificado, ésteres de alqueno de C₂-C₃₀ ramificado o no ramificado, ésteres de cicloalquilo de C₃-C₃₀ ramificado o no ramificado, en particular, ésteres de fitoesterol y ésteres de alquilo de C₁-C₆. En un ejemplo adicional, la sustancia de carga puede ser un éster de fitoesterol de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo de C₁-C₆ de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de triglicérido de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico y/o una mezcla de estos.

20 Otros ejemplos de sustancias de carga que pueden estar presentes en los dispositivos de suministro descritos 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 alrededor de 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 cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda. En otros ejemplos adicionales, la sustancia de carga puede comprender una mezcla de ácidos grasos (incluidos derivados de estos) que tiene un intervalo de átomos de carbono. Por ejemplo, la sustancia de carga puede comprender de alrededor de 8 a alrededor de 40, de alrededor de 10 a alrededor de 38, de alrededor de 12 a alrededor de 36, de alrededor de 14 a alrededor de 34, de alrededor de 16 a alrededor de 32, de alrededor de 18 a alrededor de 30 o de alrededor de 20 a alrededor de 28 átomos de carbono.

30 Algunos ejemplos adicionales de 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, al menos 8 enlaces dobles, enlaces triples carbono-carbono o cualquier combinación de estos. 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 indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda.

35 Algunos ejemplos específicos de sustancias de carga, que son ácidos grasos insaturados, se muestran en las siguientes tablas. Los derivados de estos ácidos grasos también son adecuados y, por lo tanto, se contemplan en la presente memoria.

Tabla 1: Ejemplos de ácidos monoenoos

Cantidad total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Cantidad de carbonos donde comienza el enlace doble.
	(«c» denota una banda doble cis; «t» denota una banda doble trans)
10	4c
12	4c
14	4c y 9c
16	3t, 4c, 5t, 6c, 6t, 9c (palmitooleico) y 11c
18	3t, 5c, 5t, 6c (petroselinico), 6t, 9c (oleico), 10c, 11c (cis-vaccénico), 11t (vaccénico) y 13c

ES 2 644 753 T3

Cantidad total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Cantidad de carbonos donde comienza el enlace doble.
	(«c» denota una banda doble cis; «t» denota una banda doble trans)
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

- Los ácidos grasos insaturados que contienen al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por metileno son también sustancias de carga adecuadas. Se entiende por «enlace insaturado interrumpido por metileno» que un enlace doble o triple carbono-carbono está separado de otro enlace doble o triple carbono-carbono por al menos un grupo metileno (es decir, CH₂). Los ejemplos específicos de dichas sustancias de carga incluyen, pero no se limitan a, la familia n-1 derivada de 9, 12, 15-16:3; la familia n-2 derivada de 9, 12, 15-17:3, 15:3, 17:3, 17:4, 20:4; la familia n-3 derivada de 9, 12, 15-18:3, 15:2, 15:3, 15:4, 16:3, 16:4, 18:3 (α-linolenico), 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, 26:6, 28:7, 30:5; la familia n-4 derivada de 9, 12-16:2, 16:2, 16:3, 18:2, 18:3; la familia n-5 derivada 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 derivada 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 derivada de 9-16:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-8 derivada de 9-17:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-9 derivada 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 carga puede comprender ácido araquidónico.
- En el párrafo anterior (y a lo largo del documento) los compuestos se identifican al hacer referencia primero a la «familia n-x», donde x es la posición en el ácido graso donde comienza el primer enlace doble. El esquema de numeración comienza en el extremo terminal del ácido graso, donde, por ejemplo, al grupo CH₃ se le designa la posición 1. En este sentido, la familia n-3 sería un ácido graso omega-3, según se describió anteriormente. El siguiente número identifica la cantidad total de átomos de carbono en el ácido graso. El tercer número, que está después de los dos puntos, designa la cantidad total de enlaces dobles en el ácido graso. Por lo tanto, por ejemplo, en la familia n-1, 16:3, hace referencia a un ácido graso de 16 carbonos de longitud con 3 enlaces dobles, cada uno separado por un metileno, en el que el primer enlace doble comienza en la posición 1, es decir, el extremo terminal del ácido graso. En otro ejemplo, en la familia n-6, 18:3, hace referencia a un ácido graso de 18 carbonos de longitud con 3 enlaces dobles separados por metileno que comienzan en la posición 6, es decir, el sexto carbono desde el extremo terminal del ácido graso, etc.

Otros ejemplos 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 polienos

Cantidad total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso	Número del carbono donde comienza el enlace doble ("c" denota un enlace doble <i>cis</i> ; "t" denota un enlace doble <i>trans</i>)
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
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

5 Los ejemplos específicos de sustancias de carga adecuadas que contienen enlaces insaturados conjugados incluyen, pero no se limitan a, los de la Tabla 3. Se entiende por «enlace insaturado conjugado» que al menos un par de enlaces dobles y/o triples carbono-carbono están unidos entre sí, sin un grupo metileno (CH₂) entre ellos (p. ej., -CH=CH-CH=CH-).

Tabla 3: Ejemplos de ácidos polienos conjugados

Cantidad total de átomos de carbono en la cadena de ácido graso.	Número de carbono donde comienza el enlace doble. ("c" denota un enlace doble <i>cis</i> ; "t" denota un enlace doble <i>trans</i>)
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 -eleosteárico)
	9c, 11t, 13c (punicico)
	9t, 11t, 13t (β -eleosteárico)
9c, 11t, 13t, 15c (α -parinárico)	
9t, 11t, 13t, 15t (β -parinárico)	

5 En los ejemplos anteriores de sustancias de carga adecuadas, también se pueden utilizar los derivados de las sustancias de carga descritas. Se entiende por «derivados» el éster de un ácido graso (por ejemplo, ésteres de metilo y etilo), 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 de dichos derivados de ácido graso furanoide.

10 Las sustancias de carga descritas en la presente memoria también pueden ser aceites brutos, semirrefinados (también denominados refinados alcalinos), o aceites refinados de dichas fuentes descritas en la presente memoria. Además, las composiciones y métodos descritos pueden utilizar aceites que comprenden triglicéridos reesterificados.

15 En la presente memoria se contempla que se pueden utilizar una o más de las sustancias de carga descritas. Por ejemplo, los dispositivos de suministro descritos pueden contener dos o más sustancias de carga diferentes. Además, la sustancia de carga puede estar presente en una cantidad de alrededor de 1 % a alrededor de 50 % en peso de una microcápsula. En ejemplos específicos, la sustancia de carga puede estar presente en una cantidad de alrededor de 1 % a alrededor de 40 %, de alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, de alrededor de 1 % a alrededor de 20 %, de alrededor de 1 % a alrededor de 15 %, o de alrededor de 1 % a alrededor de 10 % en peso de una microcápsula.

20 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, enlazado con) otro resto químico, tal como un metal (por ejemplo, cromo) o cofactor (CoQ₁₀). En otros ejemplos, la sustancia de carga no es un aceite con una tensión interfacial (TI) baja (es decir, que tiene una tensión interfacial menor que alrededor de 15 dinas/cm). En otros ejemplos, la sustancia de carga es tal conjugado de ácido graso o aceite de TI baja.

25 En un ejemplo, la sustancia de carga puede ser o puede contener un antioxidante. Los ejemplos adecuados de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, un compuesto fenólico, un extracto vegetal o un compuesto que contiene azufre. En determinados ejemplos descritos en la presente memoria el antioxidante puede ser ácido ascórbico o una sal de este, por ejemplo, ascorbato de sodio. En otros ejemplos, el antioxidante puede ser ácido cítrico o una sal de este. En otros ejemplos adicionales, el antioxidante puede ser vitamina E, CoQ₁₀, luteína, zeaxantina, caroteno (p. ej., beta-caroteno), tocoferoles, derivados solubles en lípidos de antioxidantes más polares

tales como ésteres de ácido graso de ascorbilo (p. ej., palmitato de ascorbilo), extractos vegetales (p. ej., aceites de romero, salvia y orégano), extractos de algas y antioxidantes sintéticos (p. ej., BHT, TBHQ, etoxiquina, galatos de alquilo, hidroquinonas, tocotrienoles) o mezclas de estos.

5 La sustancia de carga descrita también puede ser o contener otro u otros nutrientes tales como vitaminas, otros elementos traza (p. ej., cinc), minerales y similares. Además, las sustancias de carga pueden comprender otros componentes tales como conservantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, espesantes, saborizantes, diluyentes, emulsionantes, auxiliares de dispersión o aglutinantes, incluida cualquier mezcla de estos.

10 Adicionalmente, la sustancia de carga puede tener una tensión interfacial baja. Por ejemplo, una sustancia de carga adecuada puede tener una tensión interfacial menor que alrededor de 20, menor que alrededor de 15, menor que alrededor de 11, menor que alrededor de 9, menor que alrededor de 7 o menor que alrededor de 5 dinas/cm. En otros ejemplos, la sustancia de carga puede tener una tensión interfacial de alrededor de 0,1 a alrededor de 20, de alrededor de 1 a alrededor de 15, de alrededor de 2 a alrededor de 9, de alrededor de 3 a alrededor de 9, de alrededor de 4 a alrededor de 9, de alrededor de 5 a alrededor de 9 o de alrededor de 2 a alrededor de 7 dinas/cm. En otros ejemplos adicionales, la sustancia de carga puede tener una tensión interfacial de alrededor de 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 cualquier valor indicado puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda. En ejemplos específicos, la sustancia de carga puede ser un aceite de algas con una tensión interfacial de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 dinas/cm. La sustancia de carga también puede ser un aceite fúngico con una tensión interfacial de 3,0, 3,1, 3,2, 3,3 o 3,4 dinas/cm.

20 La tensión interfacial de una sustancia de carga se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la tensión interfacial de una sustancia de carga con respecto a una disolución de gelatina típica o de una sustancia de carga con respecto a agua destilada se puede determinar mediante un Fisher Superficie Tensiomat. En general, una disolución de gelatina típica o agua destilada se puede verter en un recipiente de muestra, que se coloca sobre la bandeja de muestra de un tensiomet. A continuación, la sustancia de carga se puede agregar al
25 recipiente de muestra. La muestra se puede elevar de manera que el anillo del tensiomet se sumerja en la sustancia de carga. La tensión interfacial es la medida de la fuerza hacia abajo sobre el anillo a medida que pasa a través de la interfaz de la sustancia de carga y la disolución de gelatina típica o la interfaz de la sustancia de carga y el agua destilada, dependiendo de la configuración experimental que se utilice.

30 Las mediciones de tensión interfacial descritas en la presente memoria para las sustancias de carga hacen referencia a valores determinados tal como acaba de describirse utilizando una disolución de gelatina típica (50° C) que contiene 3,3 % (p/p) de gelatina de pescado kosher Bloom 240 (p. ej., de LAPI, Toscana, Italia), 0,5 % (p/p) ascorbato de sodio y 0,33 % (p/p) disolución de polifosfato disuelto en agua destilada.

35 Además, las cargas útiles de las sustancias de carga en las microcápsulas descritas pueden ser de alrededor de 20 % a alrededor de 90 %, alrededor de 50 % a alrededor de 70 % en peso, o alrededor de 60 % en peso de la microcápsula. En otros ejemplos, las microcápsulas descritas pueden contener alrededor de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90 % en peso de la microcápsula, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda.

Ejemplos específicos

40 Los ejemplos específicos de microcápsulas que contienen cualquiera de los materiales de cubierta y cualquiera de las sustancias de carga se describen en la presente memoria. Algunos de los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, microcápsulas donde los materiales de cubierta son coacervados complejos, p. ej., coacervados de gelatina y polifosfato. El material de cubierta, en determinados ejemplos, puede comprender gelatina con un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 50. Las sustancias de carga que se pueden utilizar, en muchos casos, pueden incluir aceites marinos (p. ej., aceites de pescado y aceites de algas). Las sustancias de carga que
45 comprenden ácidos grasos omega-3 tales como EPA y DHA también pueden ser deseables. Además, los derivados de ácidos grasos omega-3, tales como mono, di y triglicéridos, ésteres de alquilo, ésteres de esteroles, ésteres de antioxidantes (p. ej., ésteres de ascorbilo y citrilo) y ésteres de furanoides son también sustancias de carga adecuadas.

50 Algunas microcápsulas particularmente adecuadas incluyen microcápsulas que contienen aceites de pescado. Los ejemplos de dichos aceites de pescado incluyen, pero no se limitan a, aceite de sardina, anchoa, bonito y/o atún. También se puede hacer referencia a los aceites de pescado en la presente memoria por la relación aproximada entre EPA y DHA, o derivados de estos, que se encuentran en el aceite. Por ejemplo, los aceites 18:12 comprenden generalmente una relación entre EPA y DHA (o sus ésteres de triglicéridos, por ejemplo) de alrededor de 18:12. Asimismo, los aceites 5:25 comprenden generalmente una relación entre EPA y DHA de alrededor de 5:25.
55 Cualquiera de estos aceites se puede encapsular en un coacervado complejo que comprende gelatina de pescado o cerdo. Dichas microcápsulas puede ser «consideradas generalmente como inocuas» (GRAS, por sus siglas en inglés), kosher y/o Halal. Además, dichas microcápsulas pueden tener al menos alrededor de 130 mg de DHA o al

menos alrededor de 150 mg de EPA y DHA por gramo de polvo. Adicionalmente, pueden estar presentes antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido cítrico y/o ácido fosfórico (o sales de estos) en dichas microcápsulas.

5 Algunos ejemplos específicos de artículos alimenticios descritos en la presente memoria comprenden microcápsulas que tienen alrededor de 130 mg de DHA por gramo de microcápsula (por ejemplo, una microcápsula en la que la sustancia de carga comprende un aceite 5:25 derivado de atún y/o bonito) y la cubierta externa de las microcápsulas comprende gelatina de cerdo o pescado. En otro ejemplo específico, un artículo alimenticio descrito en la presente memoria puede comprender una microcápsula que tiene alrededor de 150 mg de DHA y EPA por gramo de microcápsula (por ejemplo, una microcápsula en la que la sustancia de carga comprende un aceite 18:12 derivado de sardina y/o anchoa) y la cubierta externa de las microcápsulas comprende gelatina de cerdo o pescado.

10 Las microcápsulas particularmente adecuadas se describen en las patentes estadounidenses núms. 6.974.592 y 6.969.530 y la Publicación estadounidense n.º 2005-0019416-A1.

Método para producir microcápsulas

15 Las microcápsulas preparadas mediante los procesos descritos en la presente memoria típicamente tienen una combinación de carga útil y resistencia estructural que es adecuada para artículos alimenticios, complementos, vehículos de formulación y métodos descritos en la presente memoria. En un ejemplo, los métodos descritos en las patentes estadounidenses núms. 6.974.592 y 6.969.530 y la Publicación estadounidense n.º 2005-0019416-A1 se pueden utilizar para preparar microcápsulas. También se contempla que una o más capas de cubierta adicionales se pueden colocar sobre la cubierta externa de las microcápsulas de núcleo simple o de múltiples núcleos. En un ejemplo, las técnicas que se describen en la Publicación Internacional n.º WO 2004/041251 A1 se pueden utilizar para agregar capas de cubierta adicionales a las microcápsulas de núcleo simple o de múltiples núcleos.

20 En general, se pueden preparar microcápsulas adecuadas mediante un proceso que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico y una sustancia de carga; agregar un segundo componente polimérico a la emulsión; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.

25 En estos métodos, el primer componente polimérico y el segundo componente polimérico pueden ser iguales a cualquiera de los materiales de cubierta primaria y externa descritos en la presente memoria. Es decir, el primer y segundo componentes poliméricos pueden convertirse en los materiales de cubierta primaria y/o externa en los métodos descritos para preparar microcápsulas. Además, cualquiera de las sustancias de carga descritas en la presente memoria puede utilizarse en estos métodos para preparar microcápsulas.

30 En los métodos descritos, se forma una mezcla acuosa de una sustancia de carga, un primer componente polimérico de material de cubierta y un segundo componente polimérico de material de cubierta. La mezcla acuosa puede ser una mezcla mecánica, una suspensión o una emulsión. Cuando se utiliza una sustancia de carga líquida, particularmente 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 disolución acuosa, junto con auxiliares de procesamiento, tales como antioxidantes. A continuación, se puede dispersar una sustancia de carga en la mezcla acuosa, por ejemplo, con el uso de 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 gotas individuales de sustancia de carga para comenzar la formación de 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 partículas individuales para comenzar la formación de cubiertas primarias. En este punto, se puede agregar otra disolución acuosa de un segundo componente polimérico a la mezcla acuosa.

35 En los procesos para preparar microcápsulas descritos en la presente memoria, proporcionar una emulsión del primer componente polimérico y la sustancia de carga se pueden lograr mediante métodos y aparatos conocidos en la técnica, p. ej., homogeneización y bombas de presión elevada/corte elevado. Por ejemplo, la emulsificación se puede producir al emulsificar a alrededor de 1000 a alrededor de 15 000 rpm. La etapa de emulsificación se puede monitorizar al extraer una muestra de la mezcla y analizarla mediante métodos tales como microscopía, difusión de luz, turbidez, etc. En general, la emulsificación se puede llevar a cabo hasta que se obtiene un tamaño de gota promedio menor que alrededor de 1000, 750, 500, 100 o 10 nm. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría, se cree que al variar la velocidad de emulsificación se pueden producir microcápsulas de núcleo simple o de múltiples núcleos. Por ejemplo, cuando se utilizan velocidades de emulsificación más bajas (por ejemplo, 1000 a 2000 rpm), las gotas de la sustancia de carga son suficientemente grandes para formar una partícula simple, que, tras la encapsulación,

produce una microcápsula de núcleo simple. En cambio, si se utilizan velocidades de emulsificación altas (por ejemplo, 5000 a 15 000 rpm), las gotas resultantes de sustancia de carga son generalmente pequeñas (por ejemplo, de 1 a 10 µm). Estas pequeñas gotas pueden tener energía superficial más alta y pueden formar aglomeraciones fácilmente cuando el pH y/o la temperatura se ajustan de manera acorde, lo cual resulta en la formación de microcápsulas de múltiples núcleos tras la encapsulación. El tamaño de partícula se puede medir utilizando cualquier equipo técnico conocido en la técnica, por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula COULTER. TM. LS230, Miami, Fla. EE. UU.

La etapa de emulsificación se puede llevar a una temperatura mayor que temperatura ambiente, mayor que 30, 40, 50, 60, 70 o 80 °C, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda. Los ejemplos específicos incluyen emulsionar la mezcla a alrededor de 30 °C hasta alrededor de 60 °C o de alrededor de 40 °C a alrededor de 50 °C.

Se contempla además que se pueden agregar antioxidantes y/o tensioactivos, que también se describen en la presente memoria, a la emulsión y/o mezcla acuosa. Dichos antioxidantes y/o tensioactivos se pueden agregar antes, durante y/o después de proporcionar la emulsión. Además, en todo el sistema que incluye la sustancia de carga, los materiales de cubierta, antioxidantes y composiciones adicionales, la capacidad antioxidante está a un determinado nivel cuando se utiliza la cantidad de antioxidantes dada. Por lo tanto, en los métodos para preparar microcápsulas descritos en la presente memoria, purgar con gas inerte tal como nitrógeno durante cualquiera o todos los procesos de emulsificación, mezcla, coacervación y/o enfriamiento puede prevenir el consumo de antioxidantes por el oxígeno del aire y retrasar la oxidación de la sustancia de carga durante el almacenamiento. También puede evitar la formación de compuestos con mal sabor debido a la oxidación en el proceso de microencapsulación.

Además, se contempla que se pueden agregar quelantes a la emulsión y/o mezcla acuosa. La autooxidación de los lípidos se cataliza mediante iones metálicos, particularmente iones de hierro y cobre. Por lo tanto, quelar los iones metálicos puede ayudar a retardar la oxidación y extender su «fase de latencia» y extender, de esta manera, la vida útil del aceite a granel o de aceites encapsulados. Al igual que los antioxidantes, los quelantes se pueden agregar antes, durante y/o después de proporcionar la emulsión. Los ejemplos de quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiamino tetraacético disodio, que es uno de los agentes quelantes más usados frecuentemente en el procesamiento de alimentos, ácido cítrico, ácido fítico, ácido málico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácidos polifosfóricos, etc.

La cantidad de componentes poliméricos del material de cubierta proporcionada en la mezcla acuosa es típicamente suficiente para formar tanto cubiertas primarias como cubiertas externas de la aglomeración de carga de las microcápsulas. La sustancia de carga se puede proporcionar en una cantidad de alrededor de 1 % a alrededor de 15 % en peso de una mezcla acuosa, de alrededor de 3 % a alrededor de 8 % en peso, o alrededor de 6 % en peso.

El pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos se puede ajustar para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga. Si hay más de un tipo de componente polimérico, se producirá coacervación compleja entre los componentes para formar un coacervado, que se deposita adicionalmente alrededor de la sustancia de carga para formar cubiertas primarias de material de cubierta. El ajuste del pH depende del tipo de material de cubierta que se formará. Por ejemplo, el pH se puede ajustar hasta un valor de 3,5 a 5,0, o de 4,0 a 5,0. Si el pH de la mezcla comienza en el intervalo deseado, se necesitará poco o ningún ajuste de pH.

La temperatura inicial de la mezcla acuosa puede ser de alrededor de 20 °C a alrededor de 60 °C o de alrededor de 30 °C a alrededor de 50 °C.

La mezcla se puede ajustar de manera que haya una buena mezcla sin romper la microcápsulas a medida que se forman. Los parámetros de mezcla específicos dependen del tipo de equipo que se utiliza. Se puede utilizar cualquiera de una variedad de tipos de equipos de mezcla conocidos en la técnica. En un ejemplo, se puede utilizar un impulsor de flujo axial, tal como LIGHTNIN™ A310 o A510.

En muchos ejemplos descritos en la presente memoria, la cubierta primaria y la cubierta externa de las microcápsulas descritas pueden comprender un coacervado complejo. El coacervado complejo se puede formar a partir del primer y segundo componentes poliméricos. Por ejemplo, la cubierta primaria y la cubierta externa pueden comprender un coacervado complejo entre gelatina y polifosfato. Todas las combinaciones del primer y segundo componentes poliméricos se contemplan en la presente memoria para el coacervado complejo y la cubierta primaria y externa.

La mezcla acuosa, a continuación, se puede enfriar a una tasa de enfriamiento y parámetros de mezcla controlados para permitir la aglomeración de las cubiertas primarias para formar aglomeraciones encapsuladas de cubiertas primarias. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría, las aglomeraciones encapsuladas son partículas diferenciadas en sí mismas. Es ventajoso controlar la formación de las aglomeraciones encapsuladas a una temperatura por encima

del punto de gelificación del material de cubierta y permitir que el exceso de material de cubierta formar una cubierta externa más gruesa. También en esta etapa se puede agregar más polímero, donde el polímero es igual o diferente del material de cubierta utilizado, para espesar la cubierta externa y/o producir microcápsulas que tienen cubiertas primaria y externa de diferente composición. La cubierta externa encapsula la aglomeración de cubiertas primarias para formar una aglomeración encapsulada rígida de microcápsulas.

El enfriamiento de la mezcla acuosa se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica (p. ej., el uso de un enfriador). La tasa de enfriamiento puede ser de alrededor de 1 °C por alrededor de 1 a alrededor de 100 minutos. Por ejemplo, la tasa de enfriamiento puede ser de alrededor de 1 °C por alrededor de 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 indicados puede formar un punto de extremo superior o inferior, según corresponda. En ejemplos específicos, la tasa de enfriamiento puede ser de alrededor de 1 °C/5 minutos. El enfriamiento se puede llevar a cabo hasta que la mezcla alcanza una temperatura de alrededor de 5 °C a alrededor de 10 °C, p. ej., alrededor de 5 °C.

Se pueden incluir auxiliares de procesamiento en el material de cubierta (por ejemplo, cubiertas primera y/o externa). Los auxiliares de procesamiento se pueden utilizar por una variedad de razones. Por ejemplo, se pueden utilizar para promover la aglomeración de las microcápsulas primarias, estabilizar el sistema de emulsión, mejorar las propiedades de la cubierta externa, controlar el tamaño de la microcápsula y/o actuar como un antioxidante. En un aspecto, el auxiliar de procesamiento puede ser un emulsificador, un ácido graso, un lípido, una cera, una célula microbiana (por ejemplo, líneas celulares de levadura), una arcilla o un compuesto inorgánico (por ejemplo, carbonato de calcio). Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría, estos auxiliares de procesamiento pueden mejorar las propiedades de barrera de las microcápsulas. En un aspecto, se pueden agregar uno o más antioxidantes al material de cubierta. Los propiedades antioxidantes son útiles durante el proceso (p. ej., durante la coacervación y/o secado por pulverización) y en las microcápsulas después de que se forman (es decir, para extender la vida útil, etc.). Preferiblemente, se pueden utilizar pocos auxiliares de procesamiento que llevan a cabo una gran cantidad de funciones. En un aspecto, el antioxidante puede ser un compuesto fenólico, un extracto vegetal o un compuesto que contiene azufre. En un aspecto, se puede utilizar ácido ascórbico o ácido cítrico (o una sal de este tal como ascorbato de sodio o potasio o citrato de sodio o potasio) para promover la aglomeración de las microcápsulas primarias, para controlar el tamaño de las microcápsulas y para actuar como antioxidante. El antioxidante se puede utilizar en una cantidad de alrededor de 100 ppm a alrededor de 12 000 ppm, o de alrededor de 1000 ppm a alrededor de 5000 ppm. También se pueden utilizar otros auxiliares de procesamiento tales como, ejemplo, quelantes de metales. Por ejemplo, se puede utilizar ácido etilendiamino tetraacético para unir iones metálicos, que puede reducir la oxidación catalítica de la sustancia de carga.

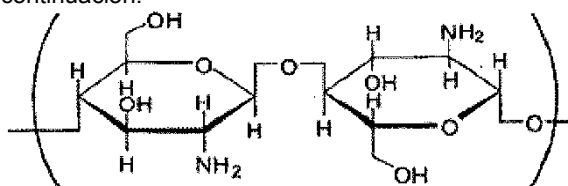
En las microcápsulas descritas, el material de cubierta también se puede reticular. Por lo tanto, los métodos descritos pueden implicar, además, la adición de un reticulador. El reticulador se puede agregar para aumentar adicionalmente la rigidez de las microcápsulas al reticular el material de cubierta en las cubiertas externa y primaria y para hacer que las cubiertas sean insolubles en medios acuosos y oleosos. En un ejemplo, el reticulador se agrega después de que se produce la cubierta externa de la microcápsula. Se puede utilizar cualquier reticulador adecuado y la elección del reticulador puede variar dependiendo de la sección del primer y segundo componentes poliméricos. En otro ejemplo, los reticuladores pueden ser reticuladores enzimáticos (p. ej., transglutaminasa), aldehídos (p. ej., formaldehído o glutaraldehído), ácido tánico, alumbre o una mezcla de estos. En otro aspecto, el reticulador puede ser un extracto vegetal o un fenólico. También se contempla que una o más sustancias de carga (p. ej., antioxidantes) se pueden utilizar con el reticulador. Cuando el uso previsto de las microcápsulas es una formulación que se suministrará a un organismo, los reticuladores son preferiblemente no tóxicos o con una toxicidad suficientemente baja. La cantidad de reticulador utilizada 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 reticulador que se puede utilizar está en la cantidad de alrededor de 0,1 % a alrededor de 5,0 %, alrededor de 0,5 % a alrededor de 5,0 %, alrededor de 1,0 % a alrededor de 5,0 %, alrededor de 2,0 % a alrededor de 4,0 %, o alrededor de 2,5 %, en peso del primer componente polimérico. En general, un experto en la técnica puede determinar de forma rutinaria la cantidad deseada en cualquier caso dado mediante simple experimentación. El reticulador se puede agregar en cualquier etapa del proceso; sin embargo, típicamente se puede agregar después de la etapa de enfriamiento.

Además, en algunas aplicaciones, puede no desearse el uso de transglutaminasa para reticular las microcápsulas (p. ej., la temperatura y el pH son demasiado bajos y/o la transglutaminasa es costosa). Por lo tanto, en la presente memoria se contempla que el uso de glutaraldehído en los métodos descritos puede ser para reticular las microcápsulas descritas. En determinados ejemplos, el uso de una o más composiciones que comprenden un aminoácido o proteína puede hacer reacción con glutaraldehído residual que no hizo reacción de forma total o parcial en la reacción de reticulación. Es decir, el glutaraldehído que no hizo reacción o lo hizo de forma parcial (es decir, con un grupo aldehído todavía reactivo) se puede neutralizar mediante el grupo .épsilon.-amino de lisina u otros grupos amino o proteínas para hacer que el producto final sea más seguro. En este sentido, las composiciones que comprenden aminoácidos y/o proteínas pueden mejorar la cubierta de microcápsula al rellenar cualquier poro y neutralizar el glutaraldehído de la reacción de reticulación. Esta estrategia también puede eliminar la necesidad de lavar la microcápsula después de la reticulación, dado que la microcápsula estará esencialmente libre de glutaraldehído. La reticulación también se puede lograr con genipina (p. ej., con genipina y carboximetil quitosano).

Además, las microcápsulas descritas se pueden lavar con agua y/o secar para proporcionar un polvo suelto. Por lo tanto, los métodos descritos para preparar microcápsulas pueden comprender una etapa de secado para las microcápsulas. El secado se puede lograr mediante varios métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, liofilización, secado con etanol o secado por pulverización. En un aspecto, se puede utilizar secado por pulverización para secar las microcápsulas. Las técnicas de secado por pulverización se describen en «Spray Drying Handbook», K. Masters, 5ª edición, Longman Scientific Technical UK, 1991, cuya descripción se incorpora a la presente por referencia al menos debido a sus enseñanzas sobre métodos de secado por pulverización.

Adición de sacáridos antes de la coacervación

En determinados ejemplos, los sacáridos como el polisacárido quitosano, quitina y otros descritos en la presente memoria se pueden agregar antes de la emulsificación y coacervación para proporcionar microcápsulas con impermeabilidad mejorada. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría, la adición de sacáridos a la disolución de componente polimérico (p. ej., gelatina) aumenta la viscosidad del medio y, por lo tanto, auxilia en la estabilización de las gotas de aceite después de la emulsificación. A modo de ilustración, el polisacárido quitosano, que está compuesto por unidades de D-glucosamina, porta una gran cantidad de grupos amina tal como se muestra a continuación.



Por lo tanto, a determinado pH, la molécula catiónica participará en las interacciones electroestáticas durante la coacervación. A continuación, el quitosano formará un material de cubierta «compuesto» junto con el primer y segundo materiales poliméricos (p. ej., los coacervados de gelatina-polifosfato).

Además, la transglutaminasa (TGasa) puede reticular proteínas (es decir, gelatina) (FIG. 1), incluida gelatina incorporada con quitosano. Aunque no todos los grupos amina en los residuos lisina y glutamina se reticular mediante TGasa, incorporar sacáridos como quitosano en el material de cubierta puede formar retículos adicionales para formar el punteo entre las moléculas de gelatina. Por lo tanto, la resistencia de la cubierta sería mayor y se puede reducir el tamaño de los poros (y obtener, por consiguiente, una mejor barrera para el oxígeno) (Figura 2).

Adición de sacáridos y/o aminoácidos después de la formación y la reticulación de la cubierta

En otro ejemplo, se pueden agregar aminoácidos tales como lisina y/o glutamina a las microcápsulas después de que se forman, pero antes o después de la reticulación con transglutaminasa. Como se trató anteriormente, para formar retículos entre los grupos amina de lisina y glutamina, estos dos residuos amino deben estar en la posición espacial correcta para que la TGasa pueda catalizar la reacción. Se puede suponer que no todos los grupos amina son capaces de formar retículos. Por lo tanto, después de la formación de la cubierta y la reticulación, hay grupos amina en el material de cubierta de gelatina disponibles. Cuando se agregan lisina y glutamina, la TGasa será capaz de acoplarlas a residuos de glutamina y lisina en las moléculas de gelatina, respectivamente. Por consiguiente, esto puede formar acoplamiento de aminoácidos dentro de los poros de la cubierta y puede mejorar las propiedades de barrera de las microcápsulas.

También se puede utilizar una combinación de polisacáridos como quitosano y aminoácidos. Por ejemplo, cuando se agrega quitosano después de la formación de la cubierta y reticulación de la cubierta, se puede acoplar a residuos de lisina y glutamina, o formar puentes entre las moléculas o dominios de gelatina con resto NH_2 disponible de la lisina y/o resto NH_2 disponible de la glutamina.

Cuando el quitosano se agrega con lisina y glutamina, el efecto, en determinadas circunstancias, puede ser mejor ya que se pueden adaptar a poros con diferentes tamaños.

En algunas circunstancias, el uso de lisina o glutamina puede promover la sorción de humedad, que puede no desearse. Por lo tanto, en la presente memoria se describe el uso de aminoácidos tales como cisteína, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y tirosina solos, en combinación, o en combinación con glutamina y/o quitosano. Dicho polvo de microcápsula puede tener una barrera contra la humedad mejor debido a que estos aminoácidos son más hidrófobos que la lisina. Por lo tanto, se puede enlentecer la formación de torta del polvo.

Adición de cera

Los materiales hidrófobos tales como ceras pueden poseer buenas propiedades de barrera contra la humedad, especialmente cuando se comparan con proteínas y carbohidratos. Por lo tanto, en la presente memoria se describen microcápsulas en las que los volúmenes vacíos dentro de la aglomeración de múltiples núcleos contienen

partículas de cera. La adición de partículas de cera puede llenar los espacios en la aglomeración, así como los poros de la cubierta (Figura 3). La cera se puede agregar en varios puntos a lo largo del proceso de preparación de la microcápsula. Por ejemplo, la cera (p. ej., en una microemulsión de partículas de cera) se puede agregar a la emulsión y/o mezcla acuosa antes de la coacervación. Alternativa o adicionalmente, la cera se puede agregar después de la formación y reticulación de la cubierta (por ejemplo, antes del secado por pulverización). De este modo, la cera puede formar una capa protectora, mejorando de esta manera la barrera contra la humedad y el oxígeno de las microcápsulas (Figura 4).

Cosecado por pulverización de sacáridos y/o proteínas protectoras después de la formación y la reticulación de la cubierta

Después de que se forma la cubierta y se endurece por reticulación, las microcápsulas se pueden utilizar de forma directa en aplicaciones pertinentes en forma de una suspensión o convertirse en un producto en polvo seco mediante un proceso de deshidratación tal como secado por pulverización. Cosecar por pulverización las microcápsulas descritas con materiales protectores puede mejorar adicionalmente la estabilización de la sustancia de carga. Las composiciones protectoras incluyen, pero no se limitan a, lípidos y ceras, carbohidratos, sacáridos, aminoácidos, péptidos y proteínas, según se describen en la presente memoria. Al llenar los poros de la cubierta y/o recubrir la superficie de la cubierta, los materiales protectores pueden proporcionar barreras adicionales contra la humedad y el oxígeno después del cosecado por pulverización. Una o más de estas composiciones se pueden agregar a la suspensión de microcápsulas en forma seca o como una disolución (p. ej., disueltas en agua). Las composiciones protectoras se pueden aplicar inmediatamente antes del secado por pulverización la suspensión, dejando suficiente tiempo para que se disuelvan y mezclen.

Los carbohidratos tienen temperaturas de transición vítrea más elevadas (es decir, son más estables en relación con la movilidad molecular) que las proteínas y lípidos. Los carbohidratos son también mejores barreras contra el oxígeno que las proteínas y lípidos (cuando están en estado seco). Cosecar por pulverización las microcápsulas con carbohidratos puede formar una matriz más estable, que puede proporcionar una mejor protección contra el ataque del oxígeno en las sustancias de carga encapsuladas. Los polisacáridos cosecados por pulverización con las microcápsulas pueden proporcionar impermeabilidad mejorada principalmente al formar una matriz protectora como una capa de recubrimiento sobre la superficie de la cubierta de microcápsula. Cuando los materiales de recubrimiento portan restos anfífilos, dichos materiales formadores de películas exhiben propiedades mejoradas como barreras para la humedad y el oxígeno debido a sus restos hidrófobos. Los ejemplos de este tipo de materiales protectores se describen en la presente memoria e incluyen goma arábiga almidón modificado, tal como almidón octenil succinato de sodio. Además del recubrimiento de matriz sobre la superficie de la cubierta, las moléculas de carbohidrato de tamaño medio o los azúcares pequeños también se difunden por la red porosa de los polímeros de matriz y bloquean el paso del oxígeno y/o compuestos volátiles tales como el mal sabor o mal olor.

Incorporar proteínas a la suspensión de microcápsula antes del secado por pulverización puede ayudar producir un polvo blando y estable, con rendimiento de secado mejorado. Las proteínas desnaturalizadas por calor pueden someterse a gelificación térmica irreversible, que forma un recubrimiento estable sobre la superficie de las microcápsulas. Calentar la mezcla antes del secado también puede reducir los compuestos con mal sabor. Las composiciones de cosecado por pulverización proteicas también pueden incluir plastificantes tales como glicerol, sorbitol, mono, di u oligosacáridos (por ejemplo, lactosa). Las moléculas pequeñas tales como oligopéptidos y aminoácidos hidrófobos también pueden llenar la red molecular porosa de los materiales de cubierta, además de formar una película sobre la superficie de las microcápsulas para recubrimiento.

Incorporar agentes de secado/antiaglomerantes para mejorar la capacidad de fluencia del polvo

Los agentes de secado o agentes antiaglomerantes también se pueden utilizar para ayudar a producir polvos sueltos. Típicamente, los agentes de secado tienen una porosidad elevada que puede ayudar a adsorber el aceite superficial y compuestos de sabor debido a los materiales brutos, o la oxidación de los lípidos. Los ejemplos de agentes de secado y/o antiaglomeración adecuados incluyen, pero no se limitan a, HUBERSORB™ y ZEOTHIX™ (J.M. Huber Corp; Harve de Grace, Md.) y CAPSUL™ (de National Starch & Chemical Co.) y VITACEL™ (J. Rettenmair USA; Schoolcraft, Mich.).

Incorporar antioxidantes al polvo

En otros ejemplos, en la presente memoria se describen métodos para incorporar antioxidantes en y/o sobre los materiales de la cubierta primaria, la cubierta externa, o la cubierta primaria y externa. Los métodos descritos comprenden proporcionar una microcápsula, proporcionar una emulsión que comprende un componente polimérico y un antioxidante; combinar la emulsión y la microcápsula, para proporcionar, de esta forma, una microcápsula con un material de cubierta que comprende el antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, CoQ₁₀, luteína, zeaxantina, caroteno y combinaciones de estos. Estos se pueden utilizar solos o además de aminoácidos, proteínas, sacáridos o ceras descritos en la presente memoria.

La microcápsula puede ser cualquier microcápsula, pero las microcápsulas particularmente adecuadas son las descritas en la presente memoria. Dichas microcápsulas se pueden preparar, por ejemplo, al proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una aglomeración de microcápsulas primarias, en la que cada microcápsula primaria individual tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria, en la que la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa y en la que la cubierta primaria y externa comprenden el primer y segundo componentes poliméricos. La aglomeración resultante, a continuación, se puede combinar con una emulsión del antioxidante y un tercer componente polimérico, que puede ser igual o diferente del primer o segundo componentes poliméricos. Después, se puede enfriar la suspensión resultante y se pueden sacar las microcápsulas recubiertas. En muchos ejemplos adecuados, las microcápsulas se pueden incluir en una suspensión que contiene los antioxidantes y la suspensión se puede secar por pulverización.

Incorporar cinc al polvo

En otros ejemplos, en la presente memoria se describen métodos para incorporar cinc en y/o sobre los materiales de la cubierta primaria, la cubierta externa, o la cubierta primaria y externa. Los métodos descritos comprenden proporcionar una microcápsula, proporcionar una emulsión que comprende un componente polimérico y cinc; combinar la emulsión y la microcápsula, para proporcionar, de esta forma, una microcápsula con un material de cubierta que comprende cinc. El cinc se puede utilizar solo o además de aminoácidos, proteínas, sacáridos o ceras descritos en la presente memoria.

La microcápsula puede ser cualquier microcápsula, pero las microcápsulas particularmente adecuadas son las descritas en la presente memoria. Dichas microcápsulas se pueden preparar, por ejemplo, al proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una aglomeración de microcápsulas primarias, en la que cada microcápsula primaria individual tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria, en la que la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa y en la que la cubierta primaria y externa comprenden el primer y segundo componentes poliméricos. La aglomeración resultante, a continuación, se puede combinar con una emulsión del antioxidante y un tercer componente polimérico, que puede ser igual o diferente del primer o segundo componentes poliméricos. Después, se puede enfriar la suspensión resultante y se pueden sacar las microcápsulas recubiertas. En muchos ejemplos adecuados, las microcápsulas se pueden incluir en una suspensión que contiene cinc y la suspensión se puede secar por pulverización.

Ejemplos específicos

En un ejemplo específico, en la presente memoria se describen procesos para preparar una microcápsula, que comprenden proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico y una composición que comprende un sacárido, una cera o una combinación de estos; agregar una sustancia de carga, un segundo componente polimérico y, opcionalmente, la composición, a la emulsión; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración, en la que el material de cubierta primaria, la cubierta externa o ambas comprenden el sacárido, la cera o una combinación de estos.

En otro ejemplo específico, en la presente memoria se describen procesos para preparar una microcápsula, que comprenden proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga y un segundo componente polimérico; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; agregar una composición que comprende un sacárido a la mezcla acuosa; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración, en la que el material de cubierta primaria, la cubierta externa o ambas comprenden el sacárido.

En otro ejemplo específico, en la presente memoria se describen procesos para preparar una microcápsula, que comprenden proporcionar una suspensión de una o más microcápsulas, en la que la microcápsula comprende un material de cubierta y una sustancia de carga; agregar una composición que comprende uno o más aminoácido, proteína, sacárido, cera, un antioxidante, cinc o combinaciones de estos a la suspensión; y luego secar la suspensión.

En otro ejemplo específico adicional, en la presente memoria se describen procesos para preparar una microcápsula, que comprenden proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico y un quelante a la emulsión; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.

10 Vehículos de formulación

También se describen en la presente memoria vehículos de formulación que comprenden las microcápsulas descritas en la presente memoria. Cualquiera de las microcápsulas descritas en la presente memoria se puede incorporar a un vehículo de formulación. Los ejemplos de vehículos de formulación se proporcionan en la presente memoria e incluyen, pero no se limitan a, productos alimenticios, bebidas, formulaciones nutracéuticas, formulaciones farmacéuticas, lociones, cremas o pulverizadores. En algunas ejemplos específicos adicionales, las emulsiones y/o microcápsulas descritas se pueden incorporar a geles, cápsulas de gel o comprimidos. Otros vehículos incluyen polvos y polvos recubiertos con un polímero. Dichos vehículos se pueden proporcionar por vía oral o, en el caso de los polvos, por ejemplo, espolvorearse sobre alimentos o bebidas.

Complementos

Además, en la presente memoria se describen complementos nutricionales que comprenden las microcápsulas descritas en la presente memoria. Un complemento nutricional es cualquier compuesto o composición que se puede administrar o lo puede tomar un sujeto para proporcionar, suministrar o aumentar un nutriente o nutrientes (p. ej., vitamina, mineral, elemento traza esencial, aminoácido, péptido, ácido nucleico, oligonucleótido, lípido colesterol, esteroide, carbohidrato y similares). Por ejemplo, un complemento nutricional puede comprender una composición que comprende una o más sustancias de carga descritas en la presente memoria.

El complemento nutricional puede comprender cualquier cantidad de microcápsulas descritas en la presente memoria, pero típicamente contendrá una cantidad determinada para suministrar a un sujeto una dosis deseada de una sustancia de carga (p. ej., EPA y/o DHA). La cantidad exacta de microcápsulas necesarias en el complemento nutricional variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, peso y condición general del sujeto, la gravedad de cualquier trastorno nutricional que se esté tratando, el modo de administración específico y similares. Por lo tanto, no es posible especificar una cantidad exacta para cada complemento nutricional. Sin embargo, un experto en la técnica puede determinar una cantidad adecuada utilizando solamente experimentación de rutina dadas las enseñanzas en la presente memoria.

El complemento nutricional también puede comprender otro u otros nutrientes tales como vitaminas, otros elementos traza, minerales y similares. Además, el complemento nutricional puede comprender otros componentes tales como conservantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, espesantes, saborizantes, diluyentes, emulsionantes, auxiliares de dispersión o aglutinantes.

Los complementos nutricionales, en general, se toman por vía oral y pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral. Por ejemplo, un complemento nutricional típicamente puede estar en forma de comprimido, cápsula de gel, cápsula, líquido, sobres o jarabe.

Los complementos nutricionales se pueden diseñar para humanos o animales, en función de la ingesta en la dieta recomendada para cada individuo. Dichas consideraciones en general se basan en diversos factores tales como especie, edad y sexo, según se describió anteriormente, que un experto en la técnica conoce o puede determinar. En un ejemplo, los complementos descritos se pueden utilizar como un componente de la alimentación para animales tales como, pero sin limitarse a, ganado (p. ej., cerdos, gallinas, vacas, cabras, caballos y similares) y animales domésticos (p. ej., gatos, perros, pájaros y similares).

Formulaciones farmacéuticas

Además, se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden las microcápsulas descritas. Una formulación farmacéutica adecuada puede comprender cualquiera de las composiciones descritas con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una formulación farmacéutica adecuada puede comprender una o más de las emulsiones y/o microcápsulas descritas y un portador farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas descritas se pueden utilizar terapéuticamente o profilácticamente.

Se entiende por «farmacéuticamente aceptable» un material que no es biológicamente, o de otra manera, indeseable, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable ni interactuar de forma perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación farmacéutica en la cual

está contenido. El portador desde luego se seleccionaría para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualesquiera efectos secundarios adversos en el sujeto, tal como lo sabe un experto en la técnica.

5 Los portadores farmacéuticos son conocidos para los expertos en la técnica. Estos más típicamente serían portadores estándares para la administración de fármacos a humanos, incluidas disoluciones tales como agua esterilizada, disolución salina y disoluciones tampón a pH fisiológico. Los portadores adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2005. Típicamente, una cantidad adecuada de una sal farmacéuticamente aceptable se utiliza en la formulación para hacer que la formulación sea isotónica. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, disolución salina, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. El pH de la disolución puede ser de alrededor de 5 a alrededor de 8 (p. ej., de alrededor de 7 a alrededor de 7,5). Los portadores adicionales incluyen preparaciones de liberación prolongada tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen los compuestos descritos, cuyas matrices se encuentran en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas, liposomas, micropartículas o microcápsulas. Será evidente para los expertos en la técnica que determinados portadores pueden ser más preferibles dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y la concentración de la composición que se administra. Se pueden administrar otros compuesto según los procedimientos estándares utilizados por los expertos en la técnica.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir portadores adicionales, así como espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes tensioactivos y similares, además de los compuestos descritos en la presente memoria. Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más ingredientes activos adicionales tales como agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, anestésicos y similares.

15 La formulación farmacéutica se puede administrar en una cantidad de formas en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y según el área que se tratará. La administración puede ser tópica (incluida oftálmica, vaginal, rectal, intranasal), oral, por inhalación, o parenteral, por ejemplo, mediante perfusión por goteo, inyección subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. Los compuestos descritos se pueden administrar por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavidad o transdérmica.

20 Las preparaciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Son ejemplos de disolventes no acuosos el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, aceites marinos y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, disoluciones alcohólicas/acuosas y emulsiones o suspensiones, incluidos medios salinos y tamponados. Los vehículos parenterales incluyen disolución de fosfato de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactado o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. Los conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes y similares.

25 Las formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Puede ser deseable incluir portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

30 Las formulaciones farmacéuticas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, polvos o gránulos, suspensiones o disoluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, sobres o comprimidos. Puede ser deseable incluir espesantes, agentes saborizantes, diluyentes, emulsionantes, auxiliares de dispersión o aglutinantes.

35 Algunas de las formulaciones se pueden administrar potencialmente como una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, formada mediante 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 mediante reacción con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y bases orgánicas tales como mono, di, trialkil y aril aminas y etanolaminas sustituidas.

Productos alimenticios

40 También se describen en la presente memoria productos alimenticios que comprenden cualquiera de las microcápsulas descritas. Se entiende por «producto alimenticio» cualquier artículo que puede consumir (p. ej., comer, beber o ingerir) un sujeto. En un ejemplo, las composiciones descritas se pueden utilizar como complementos nutricionales que se agregan a un producto alimenticio. Por ejemplo, las microcápsulas descritas se pueden agregar a alimentos o bebidas. En este sentido, las composiciones descritas se pueden preparar, por ejemplo, en forma de polvo e incluirse dentro de artículos tales como sobres o agitadores, que se pueden utilizar para verter o espolvorear las composiciones descritas sobre o dentro de alimentos o bebidas.

En algunos ejemplos, el producto alimenticio es un producto horneado, una pasta, un producto cárnico, un producto lácteo congelado, un producto lácteo, un producto de queso, una mezcla para sopa, un bocadito, un producto de nuez, un producto de proteína vegetal, una golosina dura, una golosina blanda, un producto de ave, un jugo de fruta procesado, un azúcar granulado (por ejemplo, blanco o moreno), una salsa, un caldo, una jarabe, una barra nutritiva, una bebida, un polvo para bebida seco, una mermelada o jalea, un producto de pescado o alimento para animal de compañía. En otros ejemplos, el producto alimenticio es pan, tortillas, cereales, salchicha, pollo, helado, yogur, leche, aderezo para ensalada, salvado de arroz, jugo de fruta, un polvo para bebida seco, una bebida líquida, rollos, galletas dulces, galletas saladas, tartas de fruta o tortas.

Emulsiones

También se describen composiciones que comprenden una emulsión secada por pulverización que comprende un primer componente polimérico y una sustancia de carga, y un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de estos. El primer componente polimérico puede ser cualquiera de los primeros componentes poliméricos descritos en la presente memoria. Asimismo, la sustancia de carga puede ser cualquiera de las sustancias de carga descritas en la presente memoria. Además, el aminoácido, proteína, sacárido, cera y combinaciones de estos pueden ser cualquiera de los divulgados en la presente memoria.

Métodos de uso

Las microcápsulas descritas también tienen una variedad de usos. Por ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para suministrar una sustancia de carga a un sujeto mediante la administración al sujeto de una microcápsula según se describe en la presente memoria. También se describe el uso de una microcápsula según se describe en la presente memoria para preparar un medicamento para suministrar una sustancia de carga a un sujeto.

El uso de microcápsulas puede proteger a determinadas composiciones de la oxidación y degradación, y mantener sin alteración la sustancia de carga. Además, debido a que las microcápsulas pueden esconder el olor o sabor desagradable de determinadas composiciones, los métodos descritos en la presente memoria son particularmente útiles para suministrar y complementar composiciones desagradables. Adicionalmente, el uso de microcápsulas puede permitir la adición de diversas sustancias de carga a artículos alimenticios que, de otra forma, no pueden admitir la complementación. Por ejemplo, los ácidos grasos omega-3 se pueden degradar u oxidar en el aire y puede ser sensibles a técnicas de preparación de alimentos (p. ej., horneado). Mediante el uso de ácidos grasos omega-3 microencapsulados, estas composiciones se pueden agregar a los alimentos sin degradación significativa durante la preparación del alimento.

Las microcápsulas particularmente adecuadas incluyen las que son resistentes a la rotura durante la preparación del artículo alimenticio (incluido el envasado, transporte y almacenamiento del artículo alimenticio). En algunos ejemplos, las microcápsulas pueden tener un tamaño y consistencia que no se diferencia de la textura ni constitución del artículo alimenticio.

En un ejemplo específico, las microcápsulas descritas (incluidos complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas, dispositivos de suministro y productos alimenticios que contiene las microcápsulas descritas) se pueden utilizar como fuente de ácidos grasos (p. ej., ácidos grasos omega-3) para reducir los triglicéridos y actuar sobre la bioquímica que influye sobre las diabetes. En otro ejemplo específico, en la presente memoria se describen métodos para suministrar de forma complementaria ácidos grasos omega-3 a un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de una microcápsula descrita en la presente memoria, en la que la sustancia de carga comprende un ácido graso omega-3. En otro ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para bajar los niveles de colesterol, los niveles de triglicéridos o una combinación de estos en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de una emulsión y/o microcápsula descrita en la presente memoria.

Los ácidos grasos omega-3 son vitales para la vida y función diarias. Por ejemplo, los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 como ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) para reducir los triglicéridos en suero están bien establecidos. Estos compuestos también se conocen por otros beneficios cardioprotectores tales como prevenir arritmias cardíacas, estabilizar placas ateroscleróticas, reducida la agregación plaquetaria y reducir la tensión sanguínea. Véanse, p. ej., Dyrberg et al., En: Omega-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease. Kristensen et al., eds., Bi & Gi Publ., Verona-Springer-Verlag, Londres, págs. 217-26, 1995; O'Keefe and 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 fatty 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 Asociación Estadounidense del Corazón «American Heart Association» ha informado que los ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cardíacas. Otros beneficios de los ácidos grasos omega-3 son los relacionados con la prevención y/o tratamiento de la inflamación y enfermedades neurodegenerativas, y para mejorar el desarrollo

cognitivo. Véase, p. ej., Sugano and Michihiro, «Balanced intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits». J. Oleo Sci. 2001, 50 (5):305-11.

Los ácidos grasos EPA y DHA se pueden sintetizar en el cuerpo humano a partir de ácido .alfa.-linolénico (18:3); sin embargo, la tasa de conversión a partir de esta molécula precursora es limitada (Muskiet et al., «Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials». J. Nutr. 2004, 134(1):183-6). Por consiguiente, el EPA y el DHA en el cuerpo derivan principalmente de fuentes alimenticias (por ejemplo, pescados grasos). Las dietas ricas en aceites de pescado son conocidas por tener muchos efectos beneficiosos para las enfermedades cardíacas, cáncer, artritis, alergias y otras enfermedades crónicas. Los ensayos clínicos epidemiológicos han demostrado que una ingesta en la alimentación de ácidos grasos omega-3, en forma de pescado o de complementos de aceite de pescado, puede reducir varios factores de riesgo asociados con enfermedades cardiovasculares. Véase, p. ej., 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 'fishy oil' reduce blood pressure? A meta-analysis 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». Lancet 1999, 354:447-55.

A pesar de la fuerte evidencia del beneficio de los ácidos grasos omega-3 como EPA y DHA en la prevención de enfermedades cardiovasculares, el consumo promedio diario de estos ácidos grasos por los estadounidenses se estima que está entre 0,1 a 0,2 gramos, en comparación con la ingesta diaria sugerida de 0,65 gramos para conferir el beneficio (Webb, «Alternative sources of omega-3 fatty acids». Natural Foods Merchandiser 2005, XXVI(8):40-4). Dado que es difícil alterar los patrones alimentarios de las poblaciones y que a muchas personas no les gusta comer pescado, la complementación de la dieta con EPA y DHA es una estrategia importante para resolver este problema. Desafortunadamente, muchos complementos de ácidos grasos omega-3 son sensibles a la oxidación y pueden tener un aroma y sabor desagradables. Además, el cumplimiento de los regímenes de complementación de la dieta requiere disciplina, que a menudo falta. En vista de los beneficios para la salud de los ácidos grasos omega-3, las microcápsulas descritas se pueden utilizar para suministrar ácidos grasos omega-3 a un sujeto.

En los métodos de uso descritos, las emulsiones y/o microcápsulas que se administran pueden ser cualquiera de las composiciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, las microcápsulas descritas se pueden utilizar en los métodos descritos en forma de cualquiera de los complementos nutricionales descritos en la presente memoria. En otro ejemplo, las microcápsulas descritas se pueden utilizar en los métodos descritos en forma de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otro ejemplo adicional, las microcápsulas descritas se pueden incorporar a cualquiera de los dispositivos de suministro descritos en la presente memoria, o incorporar a cualquier producto alimenticio descrito en la presente memoria y utilizar en los métodos descritos.

Se contempla que los métodos descritos en la presente memoria se pueden lograr mediante la administración de diversas formas de las microcápsulas descritas. Por ejemplo, se puede administrar cualquiera de las formulaciones farmacéuticas con cualquiera de los productos alimenticios descritos en la presente memoria. En otro ejemplo, se puede administrar un comprimido o cápsula con cualquiera de los complementos nutricionales descritos en la presente memoria. En otro ejemplo adicional, se puede administrar cualquiera de las formulaciones farmacéuticas con cualquiera de los dispositivos de suministro y complementos nutricionales descritos en la presente memoria y similares.

Dosificación

Cuando se utiliza en los métodos descritos anteriormente u otros tratamientos, o en los complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas, dispositivos de suministro o productos alimenticios descritos en la presente memoria, una «cantidad eficaz» de una de las microcápsulas descritas se puede emplear en forma pura o, cuando existe dicha forma, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y con o sin un excipiente, portador u otro aditivo farmacéuticamente aceptable.

El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto específico dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando 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; el tiempo de administración; la vía de administración; la velocidad de excreción de la composición específica empleada; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con la composición específica empleada y factores similares como se conoce en la técnica médica. Por ejemplo, en la técnica se inicia la dosis de una composición a niveles inferiores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y gradualmente se aumenta la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis a efectos de la administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para conformar la dosis diaria.

En el caso de cualquier contraindicación, el médico o el sujeto puede ajustar la dosificación. La dosificación puede variar, y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diariamente, durante uno o varios días. Puede hallarse una pauta en la bibliografía para dosificaciones adecuadas para clases determinadas de productos farmacéuticos.

- 5 Además, se describen métodos para administrar una composición descrita a un sujeto al administrar al sujeto cualquiera de los complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas, dispositivos de suministro y/o productos alimenticios descritos en la presente memoria. Las composiciones descritas (incluidos los complementos nutricionales, dispositivos de suministro y formulaciones farmacéuticas) se pueden administrar típicamente por vía oral.

10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se establecen a continuación para ilustrar los métodos y resultados según el objeto descrito. Todos los ejemplos, excepto los ejemplos 2.2.4, 2.2.5 y 9 están fuera del alcance de las reivindicaciones. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud de las cifras (por ejemplo, cantidades, temperatura, pH, etc.), pero se debe tener en cuenta la posibilidad de algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura se expresa en °C o hace referencia a la temperatura ambiente y la presión es la atmosférica o una presión cercana a esta. Existen diversas variaciones y combinaciones de condiciones, p. ej., concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que se pueden utilizar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido a partir del proceso descrito. Solo la experimentación razonable y de rutina será necesaria para optimizar dichas condiciones de proceso.

20 Determinados materiales, compuestos, composiciones y componentes descritos en la presente pueden obtenerse en el mercado o sintetizarse fácilmente usando técnicas generalmente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y los reactivos utilizados para las composiciones descritas se pueden obtener de proveedores comerciales tales como Ocean Nutrition Canada, Ltd. (Dartmouth, Canadá), Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis., EE. UU.), Acros Organics (Morris Plains, N.J., EE. UU.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa., EE. UU.) o Sigma (St. Louis, Mo., EE. UU.) o prepararse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en las referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Tomos 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Tomos 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Tomos 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 testigo A: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 275

Se disolvió una gelatina de piel de cerdo Bloom 275 (44 g) en agua (482 g) y la disolución se calentó hasta alcanzar 50 °C. El pH inicial de la disolución de gelatina fue 4,638. A continuación, se agregó ascorbato de sodio (7,3 g) a la disolución de gelatina y el pH fue 5,271.

35 Se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación para verificar que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).

40 A un reactor de 2 L, se agregó agua (890 g) y la temperatura se mantuvo a 50 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y se halló que el pH era de 5,058. Se agregó polifosfato de sodio (4,4 g) disuelto en agua destilada (84 g) a la emulsión diluida en el reactor y la mezcla resultante tenía un pH de 5,821.

Después, se bajó el pH con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias. Cuando el pH se bajó adicionalmente hasta 4,686, las microcápsulas secundarias formaron aglomeraciones de 30-50 µm. La mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 50 °C hasta 4 °C.

45 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.) y la temperatura se mantuvo a temperatura ambiente (~25 °C) durante 16 horas.

50 A continuación, la suspensión estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 44,7 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca).

Ejemplo testigo B: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 240

Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 240 (44 g) en agua (320 g) y la disolución se calentó hasta alcanzar 40 °C. El pH inicial de la disolución de gelatina fue 5,807. A continuación, se agregó ascorbato de sodio (7,3 g) a la disolución de gelatina y el pH fue 5,902.

5 Se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación para verificar que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).

10 A un reactor de 2 L, se agregó agua (1051 g) y la temperatura se mantuvo a 40 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y se halló que el pH era de 5,812. Después, se agregó polifosfato de sodio (4,4 g) disuelto en agua destilada (84 g) a la emulsión diluida en el reactor y la mezcla resultante tenía un pH de 6,512.

Después, se bajó el pH con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias. Cuando el pH se bajó adicionalmente hasta 4,773, las microcápsulas secundarias formaron aglomeraciones de 30-50 µm. La mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 40 °C hasta 5 °C.

15 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.) para la reticulación y endurecimiento de la cubierta de las microcápsulas a 5 °C durante 1 hora, 15 °C durante 8 horas y 20 °C durante 9 horas.

20 A continuación, la suspensión estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 43,5 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca).

Ejemplo testigo C: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 0

25 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 0 (44 g; Kenny & Ross Ltd., Shelburne, NS) en agua (323 g) y la disolución se calentó hasta alcanzar 35,6 °C. El pH inicial de la disolución de gelatina fue 5,807. A continuación, se agregó ascorbato de sodio (7,3 g) a la disolución de gelatina y el pH fue 6,042. Después, se agregó polifosfato de sodio (4,4 g) disuelto en agua destilada (84 g) a la disolución de gelatina. La mezcla tenía un pH de 6,306 a 34,1 °C, que se ajustó hasta alcanzar 4,9 ácido fosfórico al 10 %.

30 Se mezcló un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,6 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) con la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación para verificar que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).

35 A un reactor de 2 L, se agregó agua destilada (1060 g) y la temperatura se mantuvo a 35 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y se halló que el pH era de 4,9412. Mientras se agitaba la mezcla, se bajó el pH con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias. Después de que el pH se bajó hasta 4,751, las microcápsulas secundarias tenían un diámetro de alrededor de 40 µm. La mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 35 °C hasta 5 °C.

Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.) para la reticulación de la cubierta de las microcápsulas a 5 °C durante 5 horas, y posteriormente endurecimiento enzimáticos a 20 °C durante 10 horas.

40 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 36,9 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca).

Ejemplos 1: Preparar microcápsulas de omega-3 mediante la incorporación de quitosano antes de la coacervación

45 Ejemplo 1.1: Preparar microcápsulas de omega-3 con gelatina de pescado Bloom 240 y quitosano (agregado antes de la emulsificación y coacervación)

50 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 240 (44 g; de Lapi Gelatine S.p.A., Empoli, Italia) en agua (256 g) con ascorbato de sodio (7,3 g) y se calentaron hasta alcanzar 41 °C. Se agregó una disolución de quitosano al 1 % en ácido acético al 1 % (44 g) a la disolución de gelatina, tomando en cuenta la cantidad de agua adicional para que la masa total de agua fuera 320 g. Se agregó ácido fosfórico (disolución al 10 %, 17,6 ml) a la disolución de gelatina para alcanzar un pH de alrededor de 4,5. A continuación, se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina-quitosano y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos.

5 A un reactor de 2 L, se agregó agua destilada (752 g) y la temperatura se mantuvo a 41 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y la mezcla se agitó a 41 °C. Se agregó polifosfato de sodio (4,4 g) disuelto en agua destilada (300 g) en alícuotas de 50 mL a la emulsión diluida en el reactor. (La relación entre el polifosfato de sodio y el quitosano puede estar en el intervalo de 50:1 a 5:1; sin embargo, este ejemplo específico utiliza una relación de 10:1). La mezcla en el reactor tenía un pH de alrededor de 4,7 después de que se agregó toda la disolución de polifosfato de sodio.

Mientras se agitaba la mezcla, se ajustó el pH hasta 4,301 con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias de 30-70 µm. A continuación, la mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 41 °C hasta 3 °C.

10 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 3 °C durante 1 hora para la reticulación y posteriormente el endurecimiento enzimático a 15 °C durante 8 horas y 20 °C durante 10 horas.

15 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 61 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca). El período de inducción se mejoró con 17,4 horas mejor que con la muestra Testigo B.

20 Ejemplo 1.2: Preparar microcápsulas de omega-3 con gelatina de pescado Bloom 240 y quitosano (mediante el uso de un métodos de dos etapas)

25 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 240 (44 g; de Lapi Gelatine S.p.A., Empoli, Italia) en agua (289 g) con ascorbato de sodio (7,3 g) y se calentaron hasta alcanzar 41 °C. Se agregó ácido fosfórico (disolución al 10 %,) a la disolución de gelatina para alcanzar un pH de alrededor de 4,5. A continuación, se agregó una disolución de quitosano al 1 % en ácido acético al 1 % (31,4 g) a la disolución de gelatina. Después, se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina-quitosano y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos.

A un reactor de 2 L, se agregaron agua destilada (752 g) y polifosfato de sodio (3,14 g) y la temperatura se mantuvo a 41 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y la mezcla se agitó a 41 °C.

30 Se agregó polifosfato de sodio (1,26 g) disuelto en agua destilada (192 g) a una disolución de ácido acético al 1 % (192 g) que contenía 0,13 g de quitosano y se agitaron. (La relación entre el polifosfato de sodio y el quitosano en este ejemplo específico fue 10:1). Después, esta mezcla de quitosano-polifosfato se agregó a la emulsión diluida en el reactor para producir partículas aglomeradas. A continuación, la mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 41 °C hasta 3 °C.

35 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 3 °C durante 1 hora para la reticulación y posteriormente el endurecimiento enzimático a 15 °C durante 8 horas y 20 °C durante 10 horas.

40 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 49,7 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca). El período de inducción fue 6,2 horas más largo que con la muestra Testigo B.

Ejemplos 2: Preparar microcápsulas de omega-3 mediante la incorporación de quitosano, lisina y/o glutamina después de la coacervación y formación de la cubierta

45 Ejemplo 2.1: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 240 y agregar quitosano después de la aglomeración, pero antes de la formación de la cubierta

50 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 240 (44 g; de Lapi Gelatine S.p.A., Empoli, Italia) en agua (320 g) y se calentaron hasta alcanzar 40 °C. También se agregó ascorbato de sodio (7,3 g) a la disolución de gelatina. A continuación, se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (72,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos.

A un reactor de 2 L, se agregaron agua destilada (944 g) y polifosfato de sodio (4,4 g) y la temperatura se mantuvo a 40 °C. A continuación, la emulsión se agregó al reactor. Mientras se agitaba la mezcla, se ajustó el pH hasta

alrededor de 4,3 con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias de alrededor de 30-60 µm.

A continuación, la mezcla se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 40 °C hasta 3 °C. Cuando la temperatura alcanzó 23 °C, se agregó quitosano (192 g de una disolución de ácido acético al 1 % que contenía 0,44 g de quitosano) al reactor. Se continuó el enfriamiento sin interrupción.

5 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 3 °C durante 1 hora para la reticulación y posteriormente el endurecimiento enzimático a 15 °C durante 8 horas y 20 °C durante 10 horas.

10 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 49,7 horas determinado a 65 °C a una presión inicial de aproximadamente 550 kPa de oxígeno utilizando un Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S, Højbjerg, Dinamarca). Este período de inducción fue 6,2 horas más largo que con la muestra de su Testigo B.

15 Ejemplo 2.2: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina de pescado Bloom 0 incorporada con quitosano, lisina y glutamina

20 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 0 (88 g; Kenny & Ross Ltd., Shelburne, NS) en agua (640 g) y la disolución se calentó hasta alcanzar 35 °C. También se agregó ascorbato de sodio (14,6 g) a la disolución de gelatina. Se mezcló un aceite de pescado con alto contenido de DHA (144,0 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) con la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación para verificar que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).

25 A un reactor de 3 L, se agregó agua destilada (2000 g) y la temperatura se mantuvo a 35 °C. A continuación, la emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y se halló que el pH era de 5,98. Después, se agregó polifosfato de sodio (6,0 g) disuelto en agua destilada (160 g) a la emulsión diluida en el reactor. La mezcla resultante en el reactor tenía un pH de alrededor de 6,50.

Mientras se agitaba la mezcla, se ajustó el pH hasta 4,78 con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias con un diámetro de alrededor de 50 µm. A continuación, la mezcla se enfrió de 35 °C hasta 4 °C a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos.

30 Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 4 °C durante 5 horas y después a 8 °C durante 6 horas para la reticulación. Posteriormente, la disolución se calentó hasta alcanzar 20 °C.

35 Se prepararon dos lotes idénticos de esta suspensión base y se mezclaron entre sí para someterlos a tratamiento adicional.

Ejemplo 2.2.1: Testigo

La suspensión base del Ejemplo 2.2 (1000 g) se reticuló adicionalmente a temperatura ambiente (~25 °C) durante 6 horas. Esta suspensión testigo a continuación se secó por pulverización.

Ejemplo 2.2.2: Tratamiento con quitosano de alto peso molecular

40 La suspensión base del Ejemplo 2.2 (1000 g) se trató quitosano con quitosano de alto peso molecular (131,3 kDa) al transferir primero la suspensión a un reactor de 1,5 L. Se preparó una disolución (250 g) de quitosano al 1,0 % p/p en ácido acético al 1,0 % p/p y se diluyó hasta 0,5 % p/p con agua destilada. Esta disolución de quitosano al 0,5 % después se agregó lentamente a la suspensión base en el reactor de 1,5 L. El pH se ajustó hasta alcanzar 6,0 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (~25 °C) durante 5 horas.

45 Ejemplo 2.2.3: Tratamiento con quitosano de bajo peso molecular

50 La suspensión base del Ejemplo 2.2 (1000 g) se trató quitosano con suspensión de quitosano de bajo peso molecular (5,3 kDa) al transferir primero la suspensión a un reactor de 1,5 L. Se preparó una disolución (200 g) de quitosano al 1,0 % p/p en ácido acético al 1,0 % p/p y se diluyó hasta 0,4 % p/p con agua destilada. Esta disolución de quitosano al 0,4 % después se agregó lentamente a la suspensión base en el reactor de 1,5 L. El pH se ajustó hasta alcanzar 5,6 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (~25 °C) durante 5 horas.

Ejemplo 2.2.4: Tratamiento con lisina y glutamina

La suspensión base del Ejemplo 2.2 (1000 g) se trató con lisina y glutamina al transferir primero la suspensión a un reactor de 1,5 L. Se agregó lentamente lisina (5,0 g) en agua destilada (40 g) a la suspensión base en el reactor de 1,5 L. Se ajustó el pH hasta alcanzar 6,0. Después de 2 horas, se agregó lentamente glutamina (2,0 g) en agua destilada (60.0 g) a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (~25 °C) durante 3 horas.

5 Ejemplo 2.2.5:_Tratamiento con quitosano de alto peso molecular y glutamina

La suspensión base del Ejemplo 2.2 (1000 g) se trató quitosano con quitosano de alto peso molecular y glutamina al transferir primero la suspensión a un reactor de 1,5 L. Se preparó una disolución (250 g) de quitosano al 1,0 % p/p en ácido acético al 1,0 % p/p y se diluyó hasta 0,5 % p/p con agua destilada. Esta disolución de quitosano al 0,5 % después se agregó lentamente a la suspensión base en el reactor de 1,5 L. Se ajustó el pH hasta alcanzar 6,0. Después de 2 horas, se agregó lentamente glutamina (2,0 g) en agua destilada (60.0 g) a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (~25 °C) durante 3 horas.

Las muestras de suspensión terminadas de las microcápsulas de los Ejemplos 2.2.1 a 2.2.5, a continuación, se secaron por pulverización para producir productos de polvo sueltos. Estos polvos de muestra tuvieron todos un período de inducción mejorado en comparación con la muestra testigo 2.2.1 y la Muestra Testigo C (Tabla 1).

15 Tabla 4: Resultados del tratamiento con quitosano, lisina y glutamina

N.º de ejemplo	Aceite libre (%)	Período de inducción (h)
2.2.1	0,032	44,4
2.2.2	0,027	55,9
2.2.3	0,081	68,0
2.2.4	0,035	80,2
2.2.5	0,016	83,0

Ejemplo 3 Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 0 con incorporación de cera antes de la aglomeración y formación de la cubierta

Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 0 (44,1 g) en agua (323,8 g) y se calentaron hasta alcanzar 35 °C. Se agregaron ascorbato de sodio (7,32 g) y una microemulsión de cera carnauba (7,90 g; ME28230 from Michelman Inc., Cincinnati, Ohio) a la disolución de gelatina. Se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (73,54 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos.

La emulsión se transfirió a un reactor de 2 L que contenía agua destilada (1061,4 g) mantenido a 35 °C. La emulsión tenía un pH de 5,88 a 35 °C. Se agregó una disolución de polifosfato de sodio al 5 % (88,0 g) a la mezcla y se determinó que pH era de 6,59 a 35 °C. Mientras se agitaba la mezcla, se ajustó el pH hasta 4,68 a 35 °C con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias de 30-60 µm.

A continuación, la mezcla resultante de microcápsulas de múltiples núcleos se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 35 °C hasta 4 °C. Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 5 °C durante 5 hora para la reticulación y posteriormente el endurecimiento enzimático a 20 °C durante 10 horas.

A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 70,5 horas en comparación con las 36,9 horas para un testigo sin incorporación de cera (por ejemplo, el Ejemplo Testigo C).

35 Ejemplo 4: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 275 con incorporación de cera después de la formación de la cubierta

Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 275 (40,92 g) en agua (452 g) y se calentaron hasta alcanzar 50 °C. Se agregó ascorbato de sodio (6,82 g) a la disolución de gelatina. Se agregó un aceite de pescado con alto contenido

de DHA (68,25 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 6400 rpm durante 11 minutos.

5 La emulsión se transfirió a un reactor de 2 L que contenía agua destilada (833,3 g) mantenido a 50 °C. La emulsión tenía un pH de 5,23 a 51,8 °C. Se agregó una disolución de polifosfato de sodio al 5 % (82,5 g) a la mezcla y se determinó que pH era de 5,66 a 50,4 °C. Mientras se agitaba la mezcla, se ajustó el pH hasta 4,80 a 50,4 °C con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias de 30-60 µm.

10 A continuación, la mezcla de microcápsulas de múltiples núcleos se enfrió a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos de 50 °C hasta 4 °C. Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C) durante 16 horas para la reticulación y el endurecimiento.

Se ajustó el pH hasta alcanzar 9,3 y se agregó una microemulsión de cera carnauba (187 g; ME62125Am, Michelman Inc.). La mezcla tenía un pH de 8,69 y contenía un peso total de cera carnauba de 46,7 g.

15 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para aplicaciones alimentarias. También se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Este polvo tuvo un período de inducción de 80,0 horas en comparación con las 44,7 horas para un testigo sin incorporación de cera (por ejemplo, el Ejemplo Testigo A).

Ejemplos 5: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 240 con carbohidratos y proteínas incorporados después de la formación de la cubierta

20 Ejemplo 5.1 Preparar la suspensión base de microcápsula de aceite de pescado utilizando gelatina de pescado Bloom 240

25 Se disolvió una gelatina de pescado Bloom 240 (325,8 g) en agua (3599 g) en un reactor de 10 000 y se calentaron hasta alcanzar 40 °C con agitación. Se agregaron ascorbato de sodio (49,4 g) y una disolución de ácido fosfórico al 20 % (60 mL) a la disolución de gelatina. Se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (565 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un bomba de corte elevado hasta que las gotas alcanzaron 1-5 µm de diámetro. Se agregó agua destilada (5453,4 g) al reactor y la temperatura se mantuvo a 40 °C.

Después, se agregó polifosfato de sodio (32,6 g) disuelto en agua destilada (100 g) a la emulsión diluida en el reactor. Se ajustó el pH hasta 4,57 con ácido fosfórico al 20 % (alrededor de 100 mL) para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias de 30 µm.

30 A continuación, la mezcla se enfrió de 40 °C hasta 6 °C a una tasa de enfriamiento promedio de 1 °C/5 minutos. Después de ajustar el pH hasta 6,0 mediante la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se reticuló a 15 °C durante 9 horas y a 20 °C durante 8 horas.

35 A continuación, la suspensión terminada de microcápsulas estaba lista para procesos de recubrimiento. La suspensión también podría secarse por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.2: Incorporar almidón modificado a las microcápsulas

40 Se disolvió almidón modificado (40 g; N-LOK de National Starch & Chemical Co., Bridgewater, N.J.) en agua (60 g) con agitación. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de almidón modificado a continuación se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.3 Incorporar almidón modificado y lactosa a las microcápsulas

45 Se disolvió almidón modificado (20 g; N-LOK de National Starch & Chemical Co., Bridgewater, N.J.) en agua (30 g) con agitación para producir una suspensión al 40 %. Se disolvió lactosa (25 g) en agua (25 g) con agitación para producir una disolución al 50 %. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. Las disoluciones de almidón y lactosa se mezclaron completamente y se agregaron a la suspensión base que se agitó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.4 Incorporar lactosa a las microcápsulas

50 Se disolvió lactosa (50 g) en agua (50 g) con calentamiento y agitación. A continuación, se agregó Tween 80 (5 g) a la disolución de lactosa. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000

mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de lactosa-Tween 80 se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.5 Incorporar jarabe de arce a las microcápsulas

- 5 La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. Se agregó jarabe de arce (100 g; de un supermercado) a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.6 Incorporar sacarosa a las microcápsulas

- 10 Se disolvió sacarosa (50 g) en agua (50 g) con calentamiento y agitación. A continuación, se agregó Tween 80 (5 g) a la disolución de sacarosa. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de sacarosa-Tween 80 se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

15 Ejemplo 5.7 Incorporar metilcelulosa a las microcápsulas

- 20 Se suspendió hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (5 g; Methocel E3, de DOW Chemical Co., Midland, Mich.) en agua (95 g) mediante calentamiento y agitación. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de HPMC se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.8 Incorporar proteína láctea a las microcápsulas

- 25 Una proteína láctea con alto contenido de calcio (50 g; Alaco 9090 de NZMP (Norteamérica) Inc., Santa Rosa, Calif.) se suspendió en agua (50 g) mediante calentamiento y agitación. La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de proteína láctea a continuación se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Ejemplo 5.9 Incorporar proteína de lactosuero y glicerina a las microcápsulas

- 30 Una proteína de lactosuero (50 g; Alacen 841 de NZMP (Norteamérica) Inc., Santa Rosa, Calif.) se disolvió en agua (50 g) mediante calentamiento y agitación. También se agregó glicerina (5 g). La suspensión base preparada en el Ejemplo 5.1 (600 g) se transfirió a un matraz de 1000 mL y la suspensión se agitó con una barra magnética sobre una placa caliente. La disolución de proteína de lactosuero-glicerina se agregó a la suspensión y la agitación se continuó durante 30 minutos. La suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto.

Tabla 5: Efecto de diversos carbohidratos y proteínas sobre la estabilidad de la microcápsula de aceite de pescado

N.º de ejemplo	Período de inducción (h)
5.1	36,0
5.2	91,0
5.3	91,0
5.4	116,0
5.5	116,0
5.6	>116
5.7	36

N.º de ejemplo	Período de inducción (h)
5.8	63,0
5.9	62,0

Ejemplo 6: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina de pescado Bloom 0 con percepción sensorial mejorada mediante purga de nitrógeno

5 Se preparó una cantidad de 720 g de disolución de gelatina de pescado Bloom 0 (12 % p/p, 35 °C). A continuación, se agregó ascorbato de sodio (3,6 g) a la disolución de gelatina. También se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (140 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) y la disolución se emulsificó utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos y con purga de nitrógeno.

10 Se agregó agua destilada (1050 g) a cada uno de los dos reactores de 2L y la temperatura se mantuvo a 35 °C. También se agregó ascorbato de sodio (5,7 g) al agua en cada reactor. La mitad de la emulsión se transfirió a cada reactor (alrededor de 430 g). Un reactor se utilizó como testigo (Ejemplo 6.1, en atmósfera), mientras que el otro reactor (Ejemplo 6.2) estaba en purga constante de nitrógeno a efectos del excluir el oxígeno del aire y minimizar el deterioro oxidativo del aceite de pescado. La mezcla en cada reactor estaba con agitación constante y tenía una temperatura de 36,0 °C y pH de 6,086.

15 Se agregó una disolución de polifosfato de sodio al 5 % (89,4 g) a cada reactor y el pH se aumentó hasta 6,607. Después de ajustar el pH hasta 4,888 con ácido fosfórico al 5 %, se formaron las microcápsulas secundarias y las aglomeraciones tenían un diámetro de alrededor de 50 µm en cada reactor. A continuación, las muestras se enfriaron de 35 °C hasta 5 °C a una tasa promedio de 1 °C/5 minutos.

20 Después de ajustar el pH hasta 6,0 con la adición de NaOH al 10 %, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.). A continuación, la suspensión se mantuvo a 5 °C durante 5 hora para la reticulación y posteriormente el endurecimiento enzimático a 20 °C durante 10 horas.

La suspensión terminada de microcápsulas se secó por pulverización para producir un polvo suelto. Las muestras de polvo tuvieron un período de inducción de 50,8 y 50,3 horas, respectivamente. Se halló, como se muestra en la Tabla 3, que la purga de nitrógeno ayudó a mejorar la percepción sensorial del producto final.

Tabla 6: Efecto de exponer la suspensión a aire o nitrógeno sobre la percepción sensorial de las microcápsulas de aceite de pescado.

N.º de ejemplo	Tratamiento	Aroma	Sabor	IP (h)
6.1	Sin N ₂	Muy ácido, aroma a pescado	Lácteo ácido, ligeramente salado, ligeramente con sabor a pescado	50,8
6.2	Purga de N ₂	Lácteo ácido, muy ligeramente verde	Lácteo ácido, salado, sabor a moho (es decir, no a pescado)	50,3

25 Ejemplo 7: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 275 con 200 mg/L de Na₂EDTA incorporados en la suspensión

Se disolvió etilendiaminotetraacetato de sodio (Na₂EDTA) (0,2919 g) en agua (464 g); el pH de la disolución era de 4,63. A continuación, se agregó gelatina de cerdo Great Lakes (42 g) a la disolución (pH 4,73). A continuación, se agregó ascorbato de sodio (7,0 g) y el pH era 5,23.

30 Se agregó un aceite de pescado con alto contenido de DHA (73,54 g; XODHA de Ocean Nutrition Canada Ltd.) a la disolución de gelatina y se emulsificaron utilizando un homogeneizador POLYTRON™ a 7500 rpm durante 4 minutos. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación para verificar que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).

35 A un reactor de 2 L, se agregó agua destilada (855 g) y la temperatura se mantuvo a 53 °C. La emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y el pH era de 5,25. Después, se agregó polifosfato de sodio (4,25 g) disuelto en agua destilada (80 g) a la emulsión diluida en el reactor. La mezcla en el reactor tenía un pH de alrededor de 5,92. Las

gotas de aceite tenían un diámetro de 1-5 µm y parecían similares a una emulsión normal de aceite de pescado en gelatina.

Después, se bajó el pH con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias. Un proceso de microencapsulación de aceite de cerdo normal típicamente debería llevarse a cabo a alrededor de pH 4,5-5. En este caso, después de que el pH se bajó hasta 4,67, las gotas de aceite adquirieron un diámetro de 20-40 µm.

A continuación, la suspensión se enfrió hasta 5 °C a una tasa promedio de 1 °C/5 minutos. Cuando la temperatura alcanzó 4 °C, se agregó una preparación de transglutaminasa al 1 % p/p (Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, N.J.) a la suspensión. Se ajustó el pH hasta 6.0 con NaOH al 10 %. A continuación, se dejó que las microcápsulas en la suspensión se reticularan y endurecieran a temperatura ambiente (~25 °C) durante 16 horas.

La suspensión se secó por pulverización y se sometió a prueba para diversos parámetros de calidad y estabilidad. El polvo estaba suelto y tenía un período de inducción de 56,4 horas. Aunque el período de inducción fue similar al de una muestra testigo sin Na₂EDTA, el nivel de oxidación de lípidos del producto medido mediante el valor de peróxido (PV) fue diferente. Los polvos de microcápsulas con y sin adición de Na₂EDTA tuvieron un PV de 1,18 y 2,35 meq/kg, respectivamente.

Ejemplo 8: Preparar microcápsulas de omega-3 con agentes antiaglomerantes incorporados para mejorar las propiedades de soltura

Se prepararon suspensiones de microcápsulas de aceite de pescado según el Ejemplo testigo A y se sometieron a prueba para evaluar la soltura del producto final. Los auxiliares de secado evaluados incluyeron Hubersorb 600 (J.M. Huber Corp., Harve de Grace, Md.), Zeothix 265 (J.M. Huber Corp.), almidón modificado Capsule (National Starch & Chemical Co.) y celulosa Vitacel (J. Rettenmaier USA LP, Schoolcraft, Mich.). Los ejemplos y la soltura del producto de polvo resultante se muestran en la Tabla 4. Se halló que todos los agentes de secado mejoraron la propiedad de soltura de las microcápsulas.

Tabla 7: Comparación de las propiedades de soltura del polvo

N.º de ejemplo	Tratamiento	Aspecto del polvo
8.1	Testigo (sin agente antiaglomerante)	Polvo esponjoso, grumoso con algunos grumos muy grandes
8.2	Hubersorb 600 (1 g/L)	Fino, suelto con pequeños grumos
8.3	Zeothix 265 (1 g/L)	Fino, suelto
8.4	Capsul (1g/L)	Fino, suelto
8.5	Vitacel (1g/L)	Mayormente fino, suelto

Ejemplo 9: Preparar microcápsulas de omega-3 reticuladas con glutaraldehído y con aminoácidos agregados

Se puede preparar una suspensión de microcápsulas según se describe en la presente memoria. La suspensión se puede tratar con alrededor de 2,5 % de glutaraldehído basado en el peso de la gelatina para reticular las microcápsulas. Dado que el peso molecular del glutaraldehído y la lisina es 100 g/mol y 146,2 g/mol, respectivamente, se necesita el triple de cantidad de lisina para neutralizar el residuo aldehído. Por lo tanto, se necesita un mínimo de 480 mg lisina/kg suspensión (alrededor de 0,05 % en peso en la suspensión). Agregar 0,25 % de lisina (o leucina, isoleucina y otros aminoácidos) ha demostrado aumentar el período de inducción en pruebas preliminares. Los aminoácidos hidrófobos también mejoran la formación de aglomerados del polvo durante la prueba en disco abierto 30 °C/75 % de HR. Por lo tanto, se trata de un exceso de cinco veces del grupo amino reactivo. Se puede utilizar un máximo de 0,5 % de aminoácidos como lisina. Los aminoácidos o proteínas se pueden agregar apenas 1-2 horas antes de que finalice el proceso de reticulación.

Ejemplo 10: Encapsulación de CoQ10 y cosuministro con omega-3 sin combinación con aceite

Para demostrar que el CoQ.sub.10 se puede suministrar en una microcápsula, sin combinarlo con aceite de pescado antes de la microencapsulación, se llevaron a cabo los siguientes ejemplos.

Según se describió en la presente memoria, se emulsificó aceite de pescado en una disolución de gelatina y las gotas de aceite resultantes se aglomeraron mediante coacervación compleja con polifosfato. Después de la

aglomeración, se agregó una emulsión de CoQ₁₀ en disolución de gelatina a niveles de 30-200 mg de CoQ₁₀ por cada 500 mg de EPA+DHA suministrados. Durante el enfriamiento, las gotas de CoQ₁₀ se volvieron parte de la cubierta y se depositaron sobre la superficie de los aglomerados. Luego del proceso de enfriamiento se llevó a cabo la reticulación para endurecer la cubierta basada en gelatina.

- 5 A continuación, figuran tres ejemplos de niveles de carga de 30, 100 y 200 mg CoQ₁₀ por porción. Las muestras de polvo de estos experimentos tenían un contenido de aceite libre por debajo de 0,1 % y un período de inducción de 13,5-14,5 horas evaluado a 80 °C.

Ejemplo 10.1: Microencapsulación de aceite de DHA con una relación de carga de 100 mg de CoQ₁₀/500 mg de EPA/DHA en una cubierta de gelatina de cerdo

- 10 Se disolvió una cantidad de 39,1 g de gelatina de cerdo en 464,0 g de agua destilada a 50 °C. Se conectó un reactor a un circulador y la temperatura se fijó a 50 °C. A continuación, se agregaron 690,0 g de agua destilada al reactor y la temperatura se mantuvo a 50 °C. Con la disolución de gelatina se mezcló una cantidad de 72,0 g de aceite de pescado y se emulsificaron a 7500 rpm durante 4 minutos. Se formó una emulsión y contenía gotas de aceites de alrededor de 1-5 µm de diámetro. La emulsión se agregó al reactor que contenía agua a 50 °C. La mezcla tenía un
15 valor de pH de 5,045. A continuación, se agregaron 6,4 g de ascorbato de sodio a la mezcla. Se agregó, además, al reactor una alícuota de 85,2 g de disolución de polifosfato de sodio al 5 % p/p a temperatura ambiente. El valor del pH se ajustó hasta 4,488 y se dejó que la aglomeración creciera hasta alrededor de 40 µm, según se examinó mediante un microscopio óptico. Las partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos que se formaron en esta etapa se muestran en la Figura 6A.

- 20 Se mezclaron 16,0 g de gelatina de cerdo con 184,0 g de agua destilada. La gelatina se disolvió después de que se dispersó en agua y se calentó y mantuvo a 57 °C. A continuación, se agregaron 24,0 g de polvo de CoQ₁₀ a la disolución de gelatina y se emulsificaron a 6000 rpm durante 2 minutos y 7500 rpm durante 1 minuto. Se formó la emulsión de CoQ₁₀ y las gotas contenidas tenían alrededor de 1-5 µm de diámetro. Después, se mezclaron 41,0 g de emulsión de CoQ₁₀ en la suspensión aglomerada en el reactor a 50 °C. El recubrimiento de las gotas de CoQ₁₀
25 alrededor de las partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos era visible como se muestra en la Figura 6B.

La suspensión anterior que contenía aglomeraciones de microcápsulas, a continuación, se enfrió hasta 4 °C en 2,5 horas. Se agregó una preparación enzimática de transglutaminasa al 0,2 % p/p y la temperatura se ajustó hasta alcanzar 20 °C para el endurecimiento enzimático durante al menos 12 horas. La suspensión terminada de microcápsulas, como se muestra en la Figura 6C, se secó por pulverización. El polvo de las microcápsulas era
30 suelto y el aceite libre en la superficie estaba por debajo de 0,1 % p/p.

Ejemplo 10.2: Microencapsulación de aceite de DHA con una relación de carga de 30 mg de CoQ₁₀/500 mg de EPA/DHA en una cubierta de gelatina de cerdo

- 35 Se disolvió una cantidad de 41,1 g de gelatina de cerdo en 464,0 g de agua destilada a 50 °C. Se conectó un reactor a un circulador y la temperatura se fijó a 50 °C. Se agregaron 717,0 g de agua destilada al reactor y la temperatura se mantuvo a 50 °C. Con esta disolución de gelatina recientemente preparada se mezcló una cantidad de 72,0 g de aceite de pescado y se emulsificaron a 7500 rpm durante 4 minutos. Se formó una emulsión y contenía gotas de aceites de alrededor de 1-5 µm de diámetro. La emulsión se agregó al reactor que contenía agua a 50 °C. La mezcla tenía un valor de pH de 5,045. A continuación, se agregaron 6,4 g de ascorbato de sodio a la mezcla. Se agregó, además, al reactor una alícuota de 85,2 g de disolución de polifosfato de sodio al 5 % p/p a temperatura ambiente. El
40 valor del pH se ajustó hasta 4,488 y se dejó que la aglomeración creciera hasta alrededor de 40 µm, según se examinó mediante un microscopio óptico. Las partículas de aceite de pescado de múltiples núcleos que se formaron en esta etapa se muestran en la Figura 7A.

- 45 Se mezclaron 16,0 g de gelatina de cerdo con 184,0 g de agua destilada. La gelatina se disolvió después de que se dispersó en el agua destilada y se calentó y mantuvo a 57 °C. Se agregaron 24,0 g de polvo de CoQ₁₀ a la disolución de gelatina y se emulsificaron a 6000 rpm durante 2 minutos y 7500 rpm durante 1 minuto. Se formó la emulsión de CoQ₁₀ y las gotas contenidas tenían alrededor de 1-5 µm de diámetro. Después, se mezclaron 12,2 g de emulsión de CoQ₁₀ en la suspensión aglomerada en el reactor a 48,3 °C. Las microcápsulas recubiertas con CoQ₁₀ se muestran en la Figura 7B.

- 50 La suspensión anterior que contenía aglomeraciones de microcápsulas, a continuación, se enfrió hasta 4 °C en 2,5 horas. Se agregó una preparación enzimática de transglutaminasa al 0,2 % p/p y la temperatura se ajustó hasta alcanzar 20 °C para el endurecimiento enzimático durante al menos 12 horas. La suspensión terminada de microcápsulas se secó por pulverización. El polvo de las microcápsulas era suelto y el aceite libre en la superficie estaba por debajo de 0,1 % p/p.

- 55 Ejemplo 10.3: Microencapsulación de aceite de DHA utilizando gelatina de cerdo con una relación de carga de 200 mg de CoQ₁₀/500 mg de EPA/DHA

- 5 Se mezclaron 36,1 g de gelatina de cerdo con 396,7 g de agua destilada. La gelatina se disolvió después de que se dispersó en el agua y se calentó y mantuvo a 50 °C. Se conectó un reactor a un circulador y la temperatura se fijó a 50 °C. Se agregaron 728,0 g de agua destilada al reactor y la temperatura se mantuvo a 50 °C. A esta disolución de gelatina recientemente preparada se agregó una cantidad de 72,0 g de aceite de pescado y se emulsificaron a 7500 rpm durante 4 minutos. Se formó una emulsión y contenía gotas de aceites de alrededor de 1-5 µm de diámetro. La emulsión se agregó al reactor que contenía agua a 50 °C. La mezcla tenía un pH de 5,045. A continuación, se agregaron 6,4 g de ascorbato de sodio a la mezcla. Se agregó, además, al reactor una alícuota de 85,2 g de disolución de polifosfato de sodio al 5 % p/p a temperatura ambiente. El valor del pH se ajustó hasta 4,488, que permitió que la aglomeración creciera hasta alrededor de 40 µm, según se examinó mediante un microscopio óptico.
- 10 Se mezclaron 16,0 g de gelatina de cerdo con 184,0 g de agua destilada. La gelatina se disolvió después de que se dispersó en agua y se calentó y mantuvo a 57 °C. A continuación, se agregaron 24,0 g de polvo de CoQ₁₀ a la disolución de gelatina y se emulsificaron a 6000 rpm durante 2 minutos y 7500 rpm durante 1 minuto. Se formó la emulsión de CoQ₁₀ y las gotas contenidas tenían alrededor de 1-5 µm de diámetro. Después, se mezclaron 82,0 g de emulsión de CoQ₁₀ en la suspensión aglomerada en el reactor a 48,3 °C. La suspensión anterior que contenía aglomeraciones de microcápsulas, a continuación, se enfrió hasta 4 °C en 2,5 horas. Se agregó una preparación enzimática de transglutaminasa al 0,2 % p/p y la temperatura se ajustó hasta alcanzar 20 °C para el endurecimiento enzimático durante al menos 12 horas. La suspensión terminada de microcápsulas, como se muestra en la Figura 8, se secó por pulverización. El polvo de las microcápsulas era suelto y el aceite libre en la superficie estaba por debajo de 0,1 % p/p.
- 20 Ejemplo 11 Cosuministro de cinc y aceite de pescado en polvo de microcápsulas
- El polvo de microcápsulas de omega-3 utilizado tenía un promedio de 180,5 mg/g de polvo de DHA+EPA y 210,9 mg/g de polvo de omega-3 total. A efectos de suministrar el cinc a 2, 5, 10, 50 y 100 mg por 500 mg de EPA+DHA de polvo, se agregó ZnCl₂ a la suspensión terminada antes del secado por pulverización. Las formulaciones utilizadas se describen en la (Tabla 8).

25 Tabla 8: Microcápsulas diseñadas con diversos niveles de cinc

mg de Zn/500mg de (DHA+EPA)	mg de Zn/g de polvo	mg de ZnCl ₂ /g de polvo	mg de ZnCl ₂ formulado/g de polvo	ZnCl ₂ en 100g de suspensión
2	0,72	1,50	1,91	0,017
5	1,81	3,76	4,77	0,042
10	3,61	7,52	9,53	0,085
50	18,05	37,62	47,67	0,424
100	36,10	75,24	95,33	0,848
Contenido de sólidos total de la suspensión (%): 8,90				

Ejemplo 11.1 Preparar la suspensión base de microcápsula de aceite de pescado utilizado gelatina de pescado Bloom 240

- 30 Se preparó una microcápsula de aceite de pescado omega-3 al disolver 44 g de gelatina de pescado Bloom 240 en 320 g de agua. A continuación, esta disolución se calentó hasta alcanzar 40 °C. Se agregó una cantidad de 7,3 g de ascorbato de sodio a la disolución de gelatina. El pH de la disolución aumentó de 5,385 a 5,650. A continuación, se agregaron 72,0 g de un aceite de pescado con alto contenido de DHA (OXDHA de Ocean Nutrition Canada Ltd., Dartmouth, NS) a la disolución de gelatina y después se emulsificaron a 7500 rpm durante 4 minutos con un homogeneizador Polytron de alta velocidad. La emulsión se examinó en un microscopio después de la emulsificación y se verificó que las gotas de aceite fueran pequeñas y uniformes (alrededor de 1-5 µm de diámetro).
- 35 Se agregaron 1051 g de agua destilada al reactor de 2L y la temperatura se mantuvo a 40 °C. La emulsión se agregó al agua destilada en el reactor y se determinó que el pH de la mezcla era de 5,662 a 39,6 °C. Después, se disolvieron 4,4 g de polifosfato de sodio en 84 g de agua destilada y se agregaron a la emulsión diluida en el reactor. La mezcla en el reactor tenía un valor de pH de 6,401, después, se bajó el pH con ácido fosfórico al 10 % para formar aglomeraciones de las microcápsulas primarias. Después de que el pH se bajó hasta 4,459, la aglomeración

de microcápsulas secundarias tenían un diámetro de alrededor de 30-70 µm. A continuación, la suspensión se enfrió de 40 ° hasta 5 °C a una tasa promedio de 1 °C/5 minutos. Después de ajustar el pH hasta 6,0, se agregó transglutaminasa al 1 % p/p a la suspensión para la reticulación y endurecimiento de la cubierta a 5 °C durante 1 hora, 15 °C durante 8 horas y 20 °C durante 9 horas.

5 Las etapas precedentes se llevaron a cabo para cuatro muestras de suspensión idénticas. Las suspensiones se combinaron después de la reticulación. A continuación, se secó por pulverización un litro de la suspensión combinada para producir un polvo suelto. Esta muestra tenía solo aceite omega-3 y nada de cinc para suministro. El análisis de lípidos mostró que el polvo tenía 129 mg de DHA/g, 31 mg de EPA/g y un total de omega-3 de 176 mg/g de polvo.

10 Ejemplo 11.2: Preparar microcápsulas de omega-3 utilizando gelatina Bloom 240 con cinc incorporado en la suspensión

15 Las microcápsulas de cinc-omega-3 se prepararon utilizando gelatina Bloom 240, según se describió anteriormente para el Ejemplo 11.1. Se tomó una muestra de un litro de la suspensión combinada y se agitó en un agitador magnético. Se disolvió una cantidad de 0,15 g de ZnCl₂ en la suspensión. Después de mezclar durante 30 minutos, a continuación, la suspensión se secó por pulverización para producir un polvo suelto que contenía aceite omega-3, así como cinc para el suministro. Se incorporaron diversas cantidades de ZnCl₂ (0,38, 0,76, 3,81 y 7,63 g, respectivamente) a 1 L de la suspensión combinada resultante en diferentes niveles de cinc para suministro. Estos se encuentran en los Ejemplos 11.2.1 a 11.2.5. Los resultados del cinc y el análisis se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Comparación de niveles de cinc en las muestras de polvo

N.º de ejemplo	Cinc (mg/g)	Cinc (mg/500 mg de EPA+DHA)
11.1	0,006	0,02
11.2.1	1,1	3,4
11.2.2	2,3	7,3
11.2.3	3,7	11,6
11.2.4	18,5	57,8
11.2.5	32,7	102,2

20 La cantidad de cinc en el polvo de microcápsulas se predijo correctamente por la cantidad agregada a la suspensión antes del secado por pulverización (FIG. 9).

Realizaciones específicas

25 En la presente memoria, se describe una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, cada microcápsula individual primaria tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria, en la que la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa y en la que la cubierta primaria, la cubierta externa, o ambas comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de estos. También se describe una microcápsula de núcleo simple que comprende un núcleo, en la que el núcleo comprende una sustancia de carga, una cubierta primaria rodea al núcleo y una cubierta externa rodea a la cubierta primaria, en la que la cubierta primaria, la cubierta externa, o ambas comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de estos.

35 Además, se describe un proceso para preparar una microcápsula, que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico y una composición que comprende uno o más de un aminoácido, una proteína, un sacárido, una cera o una combinación de estos; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa

alrededor de la aglomeración, en la que el material de cubierta primaria, la cubierta externa o ambas comprenden el sacárido, la cera o una combinación de estos.

5 Adicionalmente, se describe un proceso para preparar una microcápsula, que comprende proporcionar una suspensión de una o más microcápsulas, en la que la microcápsula comprende un material de cubierta y una sustancia de carga; agregar una composición que comprende uno o más de un aminoácido, proteína, sacárido, cera, un antioxidante o cinc o combinaciones de estos a la suspensión; y luego secar la suspensión.

10 Además, en la presente memoria se describe un proceso para preparar una microcápsula, que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga y un segundo componente polimérico; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; agregar una composición que comprende uno o más de un aminoácido, una proteína, un sacárido o una cera a la mezcla acuosa; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración, en la que el material de cubierta primaria, la cubierta externa o ambas comprenden el sacárido.

20 También se describe un proceso para preparar una microcápsula, que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga, un segundo componente polimérico y un quelante a la emulsión; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.

25 Además, se describe una composición que comprende una emulsión secada por pulverización que comprende un primer componente polimérico y una sustancia de carga, y un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de estos.

30 También se describe un vehículo de formulación que comprende cualquiera de las microcápsulas descritas en la presente memoria. El vehículo de formulación puede ser un producto alimenticio, una bebida, una formulación nutracéutica o una formulación farmacéutica. Además, se describe un sobre que comprende cualquiera de las microcápsulas descritas en la presente memoria.

35 Adicionalmente, se describe un método para suministrar una sustancia de carga a un sujeto que comprende administrar al sujeto cualquiera de las microcápsulas según se describe en la presente memoria o cualquiera de los vehículos de formulación que se describen en la presente memoria. El sujeto puede ser un mamífero. El sujeto puede ser un humano. La sustancia de carga puede comprender un ácido graso omega-3, éster de alquilo de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un ácido graso omega-3, un éster de fitoesterol de un ácido graso omega-3 y/o una mezcla de estos. También se describe el uso de cualquiera de las microcápsulas según se describen en la presente memoria para preparar un medicamento para suministrar una sustancia de carga a un sujeto.

40 La microcápsula se puede preparar mediante un método que comprende proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, una sustancia de carga y un segundo componente polimérico; ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en el que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga; enfriar la mezcla acuosa hasta una temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y enfriar adicionalmente la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.

Las microcápsulas descritas pueden tener un período de inducción mayor que alrededor de 40 horas, mayor que alrededor de 50 horas, mayor que alrededor de 75 horas o mayor que alrededor de 100 horas.

50 La composición puede comprender el aminoácido y la relación entre el aminoácido y el segundo componente polimérico puede ser de alrededor de 1:5 a alrededor de 5:1. La una o más composiciones pueden comprender el aminoácido leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano, fenilalanina o una mezcla de estos. La una o más composiciones pueden comprender el aminoácido lisina. La una o más composiciones pueden comprender el aminoácido glutamina. La una o más composiciones pueden comprender los aminoácidos leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano, fenilalanina o una mezcla de estos y glutamina. La una o más composiciones pueden comprender proteína láctea. La una o más composiciones pueden comprender proteína de lactosuero,

55

aislado de proteína de lactosuero o concentrado de proteína de lactosuero; la proteína de lactosuero se puede combinar con glicerina.

5 La composición puede comprender la proteína y la relación entre la proteína y el segundo componente polimérico puede ser de alrededor de 1:1 a alrededor de 40:1. La proteína puede ser proteína láctea, gelatina, aislado de proteína de lactosuero, concentrado de proteína de lactosuero, caseinato, proteína de soja, BSA y una mezcla de estos. La composición puede comprender proteína de lactosuero, aislado de proteína de lactosuero o concentrado de proteína de lactosuero. La proteína de lactosuero se puede combinar con glicerina.

10 La composición puede comprender el sacárido y la relación entre el sacárido y el segundo componente polimérico puede ser de alrededor de 1:0,02 a alrededor de 1:0,5. La composición puede comprender el sacárido y la relación entre el sacárido y el material de cubierta total puede ser de alrededor de 1:0,2 a alrededor de 1:5.

15 La una o más composiciones pueden comprender un sacárido que tiene un peso molecular mayor que alrededor de 100 000 Daltons o menor que alrededor de 100 000 Daltons. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido quitosano. La una o más composiciones pueden comprender quitosano y glutamina; quitosano, lisina y glutamina; quitosano, glutamina y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina; o quitosano y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido almidón; el almidón puede ser almidón modificado. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido lactosa. La una o más composiciones pueden comprender los sacáridos almidón y lactosa. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido en forma de jarabe de arce, miel, jarabe de maíz o mezclas de estos. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido sacarosa. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido hidroxipropilmetilcelulosa. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido maltodextrina, oligofruktanos, ciclodextrinas, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, éter celulósico, agar, alginato, pectina, pectina baja en metoxilo, goma arábica, carragenano, goma celulosa, goma diután, goma gelán, goma garrofin, goma welán, goma xantana o una mezcla de estos. La una o más composiciones pueden comprender el sacárido glucosa, fructosa, galactosa, arabinosa, ribosa, ribulosa, xilosa, xilulosa, celobiosa, manosa, xilosa, ribosa, sorbosa, celotriosa, trehalosa, maltosa, rafinosa, xilitol, sorbitol, isomalt, glucosamina o mezclas de estos. El sacárido se puede agregar después del enfriamiento, pero antes del enfriamiento adicional de la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.

30 La una o más composiciones pueden comprender la cera carnauba. La composición puede comprender la cera carnauba en forma de microemulsión. La una o más composiciones pueden comprender la cera candelilla, cersinas, cera de Japón, cera de piel de naranja, cera de salvado de arroz, goma laca, parafina, montana, cera microcristalina, polietileno, cera de abeja o una mezcla de estas. La una o más composiciones pueden comprender, además, un tensioactivo. La composición puede comprender la cera y la relación entre la cera y el segundo componente polimérico es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10.

35 La una o más composiciones pueden comprender un antioxidante. El antioxidante puede comprender coenzima Q10, luteína, zeaxantina, caroteno (p. ej., beta-caroteno) o una mezcla de estas.

40 Las microcápsulas descritas pueden comprender, además, un quelante. El quelante puede ser ácido etilendiamino tetraacético disodio. El quelante puede comprender uno o más de ácido cítrico, ácido fítico, ácido málico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácidos polifosfóricos o mezclas de estos. El quelante se puede agregar a la emulsión y/o mezcla acuosa.

Las microcápsulas descritas pueden comprender, además, un compuesto antiaglomerante. El compuesto antiaglomerante se puede agregar a la microcápsula antes, durante o después del secado.

45 Un antioxidante se puede agregar a la emulsión y/o mezcla acuosa. El antioxidante puede comprender un compuesto fenólico, un extracto vegetal o un compuesto que contiene azufre. El antioxidante puede comprender ácido ascórbico o una sal de este.

La composición puede comprender, además, un tensioactivo.

50 La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas un tensioactivo, gelatina, polifosfato, sacárido o una mezcla de estos. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, pectina baja en metoxilo, almidón, almidón modificado, alga-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitano, maltodextrina, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal o una mezcla de estas. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas un antioxidante. La cubierta primaria o externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas cinc.

La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina tipo A. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina de pescado. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina de cerdo. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina con un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 300. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina con un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 50. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina con un valor Bloom de alrededor de 51 a alrededor de 300. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas gelatina con un valor Bloom de alrededor de 0, alrededor de 210, alrededor de 220 o alrededor de 240. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas un coacervado complejo. La cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa pueden comprender ambas un coacervado complejo de gelatina y polifosfato. La cubierta primaria y la cubierta externa pueden comprender un coacervado complejo entre gelatina y polifosfato. El material de cubierta primaria y la cubierta externa pueden comprender un coacervado complejo entre gelatina y alginato, gelatina y pectina, gelatina y goma arábica, gelatina y xantana, gelatina y pectina baja en metoxilo, y gelatina y proteína de lactosuero.

El primer componente polimérico puede comprender un tensioactivo, gelatina, polifosfato, sacárido o una mezcla de estos. El primer componente polimérico puede comprender gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, pectina baja en metoxilo, almidón, almidón modificado, alga-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, ovoalbumina, polisorbitano, maltodextrina, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal o una mezcla de estas. El primer componente polimérico puede comprender gelatina tipo A. El primer componente polimérico puede comprender gelatina de pescado. El primer componente polimérico puede comprender gelatina de cerdo. El primer componente polimérico puede tener un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 300. El primer componente polimérico puede tener un valor Bloom de alrededor de 0 a alrededor de 50. El primer componente polimérico puede tener un valor Bloom de alrededor de 51 a alrededor de 300. El primer componente polimérico puede tener un valor Bloom de alrededor de 0, alrededor de 210, alrededor de 220 o alrededor de 240.

El segundo componente polimérico puede comprender un tensioactivo, gelatina, polifosfato, sacárido o una mezcla de estos. El segundo componente polimérico puede comprender gelatina tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenano, pectina, pectina baja en metoxilo, almidón, almidón modificado, alga-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, ovalbumina, polisorbitano, maltodextrina, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal o una mezcla de estas. El segundo componente polimérico puede comprender polifosfato.

La sustancia de carga puede comprender una sustancia biológicamente activa, un complemento nutricional, un aceite microbiano, un aceite marino, un aceite de algas, un aceite de un dinoflagelado, un aceite de *Cryptocodinium cohnii*, un aceite fúngico, un aceite de *Thraustochytrium*, *Schizochytrium* o una mezcla de estos o un aceite vegetal.

La sustancia de carga puede comprender aceite de pescado tal como aceite de pescado del Atlántico, aceite de pescado del Pacífico, aceite de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado ligero prensado, aceite de pescado con tratamiento alcalino, aceite de pescado con tratamiento térmico, aceite de pescado marrón ligero y pesado, aceite de bonito, aceite de parrocha, aceite de atún, aceite de lubina, aceite de halibut, aceite de marlín, aceite de espétón, aceite de bacalao, aceite de lacha, aceite de sardina, aceite de anchoa, aceite de capelán, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de sarda del Atlántico, aceite de lacha del Atlántico, aceite de salmón o aceite de tiburón. La sustancia de carga puede comprender un aceite de pescado con tratamiento no alcalino. La sustancia de carga puede comprender ácido araquidónico. La sustancia de carga puede comprender un ácido graso omega-3, éster de alquilo de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un ácido graso omega-3, un éster de fitoesterol de un ácido graso omega-3 y/o una mezcla de estos. La sustancia de carga puede comprender un ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo de C₁-C₆ de estos, un éster de triglicérido de estos y/o una mezcla de estos.

En las microcápsulas descritas, la cubierta externa puede tener un diámetro promedio de alrededor de 1 µm a alrededor de 2000 µm, de alrededor de 20 µm a alrededor de 1000 µm o de alrededor de 30 µm a alrededor de 80 µm. La primaria puede tener un diámetro promedio de alrededor de 40 nm a alrededor de 10 µm o de alrededor de 0,1 µm a alrededor de 5 µm. La sustancia de carga puede estar de alrededor de 20 % a alrededor de 90 % o alrededor de 50 % a alrededor de 70 % en peso de la microcápsula.

En los métodos descritos todas o cualquiera de las etapas se pueden llevar a cabo en atmósfera de nitrógeno.

Los métodos descritos pueden comprender, además, agregar un transglutaminasa. Los métodos descritos pueden comprender, además, agregar glutaraldehído.

Los métodos descritos pueden comprender, además, secar las microcápsulas. Las microcápsulas se pueden secar por pulverización. Las microcápsulas se pueden secar por pulverización en presencia de un carbohidrato.

5 En los métodos descritos, la emulsión se prepara al emulsificar a alrededor de 1000 hasta alrededor de 15 000 rpm. La emulsión puede comprender, además, una composición que comprende un sacárido, una cera o una combinación de estos.

En los métodos descritos, el enfriamiento puede ser a una tasa de alrededor de 1 °C por alrededor de 1 a alrededor de 100 minutos o una tasa de alrededor de 1 °C/5 minutos. La mezcla se puede enfriar hasta que alcanza una temperatura de alrededor de 5 °C a alrededor de 10 °C o alrededor de 5 °C.

Una microcápsula preparada según los métodos descritos también se describe en la presente memoria.

10

REIVINDICACIONES

1. Una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, cada microcápsula individual primaria tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria, en la que la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa; y en la que la cubierta externa comprende una composición adicional que comprende quitosano y glutamina; quitosano, lisina y glutamina; quitosano, glutamina y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina; o quitosano y uno o más de leucina, isoleucina, metionina, cisteína, tirosina, triptófano o fenilalanina; y en la que la cubierta primaria y la cubierta externa comprenden ambas un coacervado complejo entre dos componentes poliméricos.
2. La microcápsula de la reivindicación 1, que comprende, además, un quelante, en la que el quelante comprende uno o más de ácido cítrico, ácido fítico, ácido málico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácidos polifosfóricos, ácido etilendiaminotetraacético disodio o mezclas de estos.
3. La microcápsula de la reivindicación 1 o 2, en la que la cubierta primaria o la cubierta externa, o las cubiertas primaria y externa comprenden ambas gelatina tipo A, gelatina tipo B, polifosfato, goma arábiga, alginato, quitosano, carragenano, pectina, pectina baja en metoxilo, almidón, almidón modificado, alga-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovalbúmina, polisorbitano, maltodextrina, ciclodextrina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína láctea, proteína de lactosuero, proteína de soja, proteína de colza, albúmina, gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal, gelatina no Halal o una mezcla de estas.
4. La microcápsula de cualquier reivindicación precedente, en la que la sustancia de carga comprende una sustancia biológicamente activa, un aceite microbiano, aceite marino, aceite de algas, aceite de un dinoflagelado, aceite fúngico, aceite vegetal, aceite de pescado, ácido araquidónico, ácido graso omega-3, éster de alquilo de un ácido graso omega-3, un éster de triglicérido de un ácido graso omega-3, un éster de fitoesterol de un ácido graso omega-3 y/o una mezcla de estos; y/o en la que la sustancia de carga comprende ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo de C₁-C₆ de estos, un éster de triglicérido de estos, un éster de fitoesterol de estos y/o una mezcla de estos.
5. Un proceso para preparar una microcápsula que comprende:
- proporcionar una suspensión de una o más microcápsulas, en la que la microcápsula comprende una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, cada microcápsula individual primaria tiene una cubierta primaria, en la que la sustancia de carga se encapsula mediante la cubierta primaria, en la que la aglomeración se encapsula mediante una cubierta externa y en la que los materiales de cubierta primaria y externa comprenden un coacervado complejo de dos componentes poliméricos seleccionados del grupo que consiste en: gelatina y polifosfato, gelatina y alginato, gelatina y pectina, gelatina y goma arábiga, gelatina y xantana, gelatina y pectina baja en metoxilo; o gelatina y proteína de lactosuero;
 - agregar una composición adicional que es uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en lisina, leucina, isoleucina, glutamina, fenilalanina, tirosina, triptófano, o una mezcla de estos, a la suspensión; y después
 - secar la suspensión.
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que la etapa de secado comprende secado por pulverización.
7. El proceso de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la microcápsula se prepara mediante el método que comprende:
- proporcionar una emulsión que comprende un primer componente polimérico, la sustancia de carga y un segundo componente polimérico;
 - ajustar el pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de estos para formar una mezcla acuosa que comprende un material de cubierta primaria, en la que el material de cubierta primaria comprende el primer y segundo componentes poliméricos y rodea a la sustancia de carga;
 - enfriar la mezcla acuosa hasta un temperatura por encima del punto de gelificación del material de cubierta primaria hasta que el material de cubierta primaria forme aglomeraciones; y
 - enfriar adicionalmente de la mezcla acuosa para formar una cubierta externa alrededor de la aglomeración.
8. El proceso de la reivindicación 7, que comprende, además, la etapa (v) de agregar una transglutaminasa y/o glutaraldehído.

9. El proceso de la reivindicación 7, en el que el enfriamiento es a una tasa de alrededor de 1 °C/5 minutos, p. ej., hasta una temperatura de alrededor de 5 °C a alrededor de 10 °C.

Figura 1

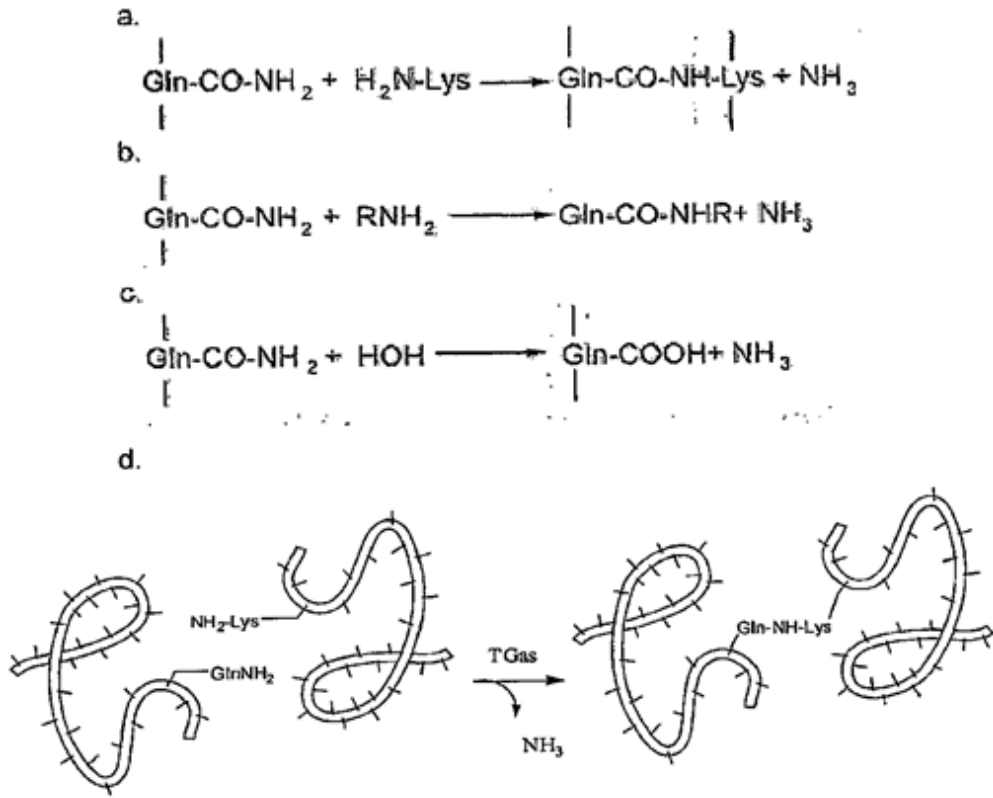


Figura 2

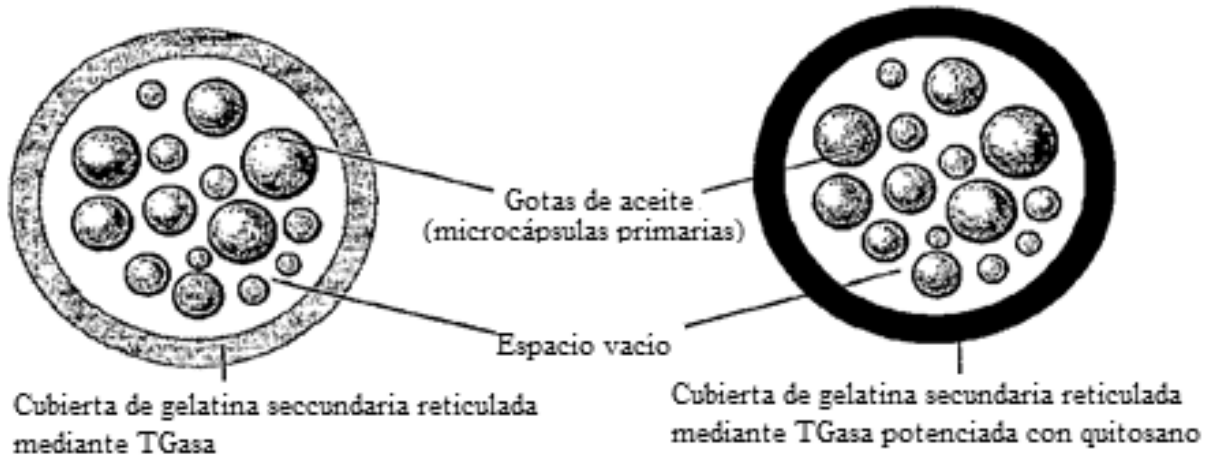


Figura 3

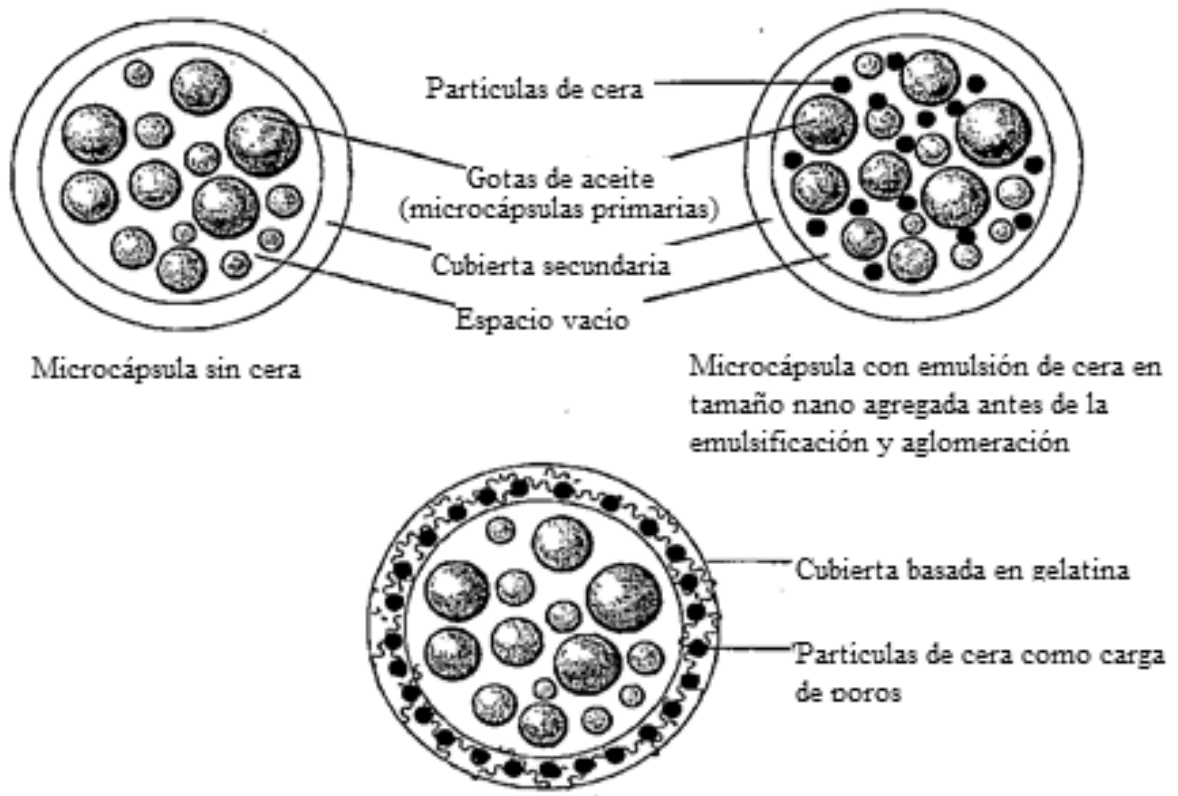


Figura 4

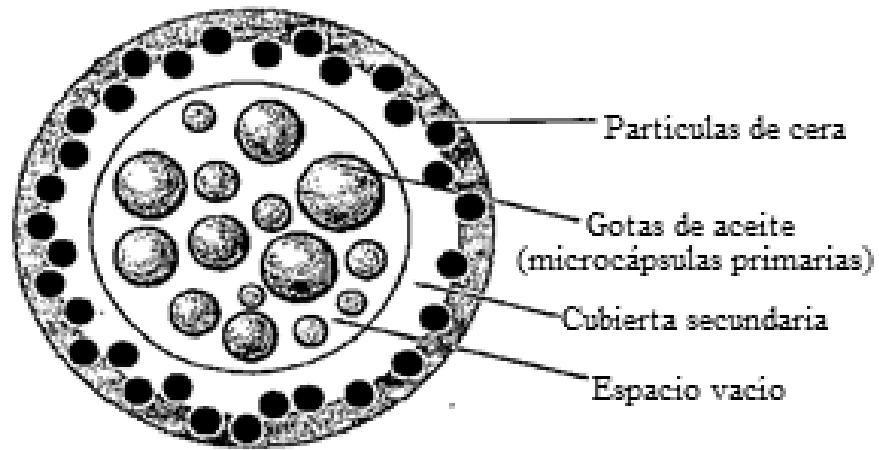
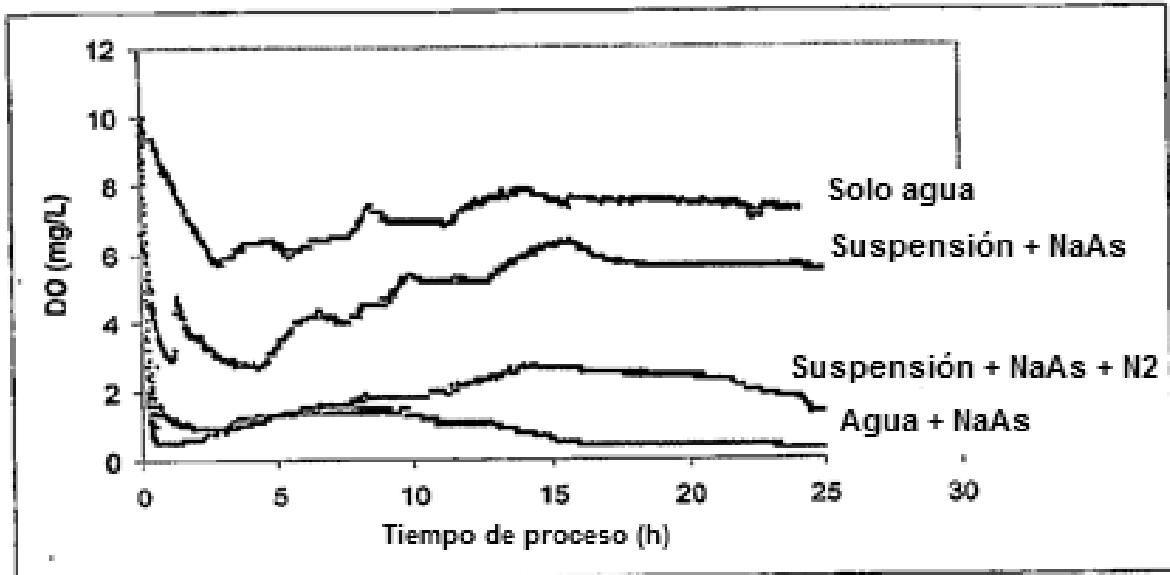


Figura 5



NaAs = Ascorbato de sodio.

Figura 6

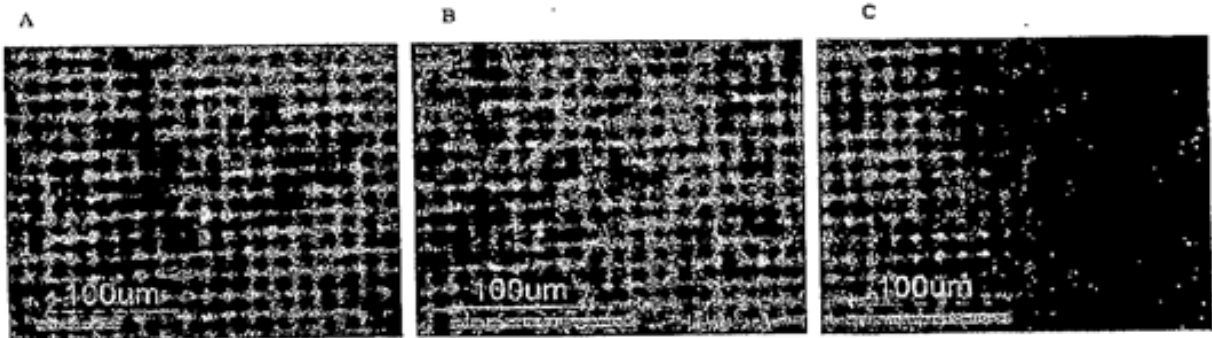
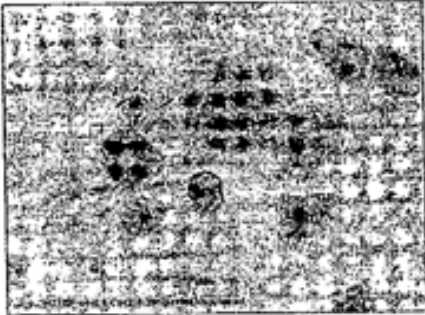


Figura 7

A



B

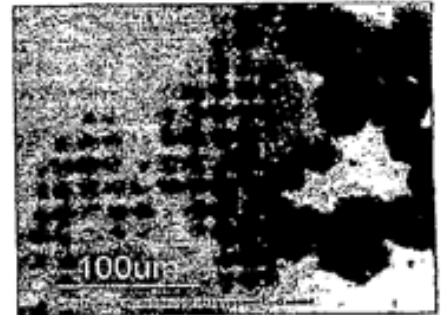


Figura 8

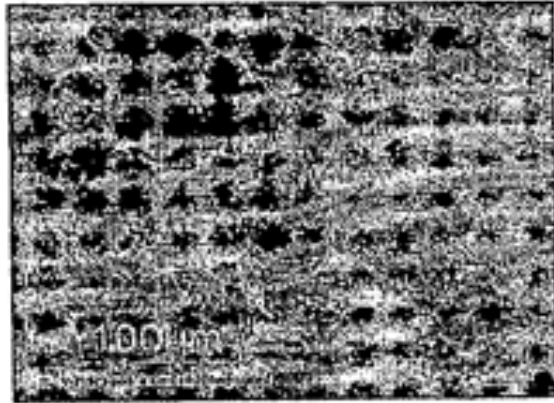


Figura 9

