

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 101**

21 Número de solicitud: 201731150

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

26.09.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.03.2019

71 Solicitantes:

**LIOFILIZADOS GIRONA, S.L. (50.0%)
AVDA. PAÍSOS CATALANS, 105
17457 RIUDELLOTS DE LA SELVA (Girona) ES y
REPECATE, S.L. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PALACIOS GAVILÁN, Crisanto y
GIL DIAZ, Juan Jose**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

54 Título: **Método para la obtención de microcápsulas, microcápsulas obtenidas mediante el mismo, y composiciones nutracéuticas o farmacéuticas que comprenden dichas microcápsulas**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un método para la obtención de microcápsulas que presentan un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm y comprenden en su interior al menos un producto digerido o disuelto, así como también se refiere a dichas microcápsulas como tales. Adicionalmente, la presente invención también se refiere a composiciones nutracéuticas y/o farmacéuticas que comprenden una cantidad de dichas microcápsulas y una cantidad de excipientes nutricionalmente y/o farmacéuticamente aceptables.

ES 2 706 101 A1

Método para la obtención de microcápsulas, microcápsulas obtenidas mediante el mismo, y composiciones nutracéuticas o farmacéuticas que comprenden dichas microcápsulas

5

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un método para la obtención de microcápsulas que presentan un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm y comprenden en su interior al menos un producto digerido o disuelto, así como también se refiere a dichas microcápsulas como tales.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones nutracéuticas que comprenden una cantidad de dichas microcápsulas y una cantidad de excipientes nutricionalmente y/o farmacéuticamente aceptables. Por último, también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de dichas microcápsulas y una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

En la actualidad, existen numerosas deficiencias nutricionales asociadas a una baja biodisponibilidad y absorción de ciertas vitaminas y minerales procedentes de la dieta, que puede estar causada por factores externos (e.g. forma química del nutriente, estado del nutriente, tipo de alimentación) o internos (e.g. género, edad, metabolismo o etapa vital). Así, factores tales como el estado del nutriente pueden resultar decisivos para su uso, almacenamiento o excreción, y por este motivo, la biodisponibilidad se define habitualmente como la fracción de nutriente que realmente se absorbe (Heaney, R. P. *J Nutr.* **2001**, 131(4), 1344S-8S).

Un efecto similar se observa durante la administración de fármacos o complementos nutricionales en donde, de manera específica, se entiende la biodisponibilidad como el grado en que una forma farmacéuticamente activa (i.e. fármaco o metabolito) entra en la circulación sistémica y accede al lugar de acción, así como la velocidad con que se produce dicho transporte. La baja biodisponibilidad de los fármacos también resulta un inconveniente observado habitualmente en el sector, especialmente en fármacos administrados por vía oral, lo que se traduce en una baja efectividad terapéutica, o incluso en la necesidad de tomar dosis mayores de fármaco, con lo que existe un riesgo mayor de que aparezcan

efectos secundarios. Esta biodisponibilidad reducida puede ser causada también por factores de edad, sexo, actividad física, fenotipo genético, estrés, trastornos de absorción o malabsorción, e incluso cirugías previas. Adicionalmente, en relación con el propio fármaco, pueden existir problemas derivados de una metabolización excesivamente rápida, de una mala disolución del principio activo, o incluso de la imposibilidad de penetrar la membrana epitelial, si por ejemplo se trata de un principio excesivamente ionizado y polar (Le, J. *Drug bioavailability*, MSD Manual – publicación online <http://www.msmanuals.com/professional/.../drug-bioavailability#v1108996>).

A modo ilustrativo del problema existente en este sector de la técnica, se refieren los problemas de baja disponibilidad de zinc asociados al tratamiento con óxido de zinc, que se utiliza como complemento nutricional, y en algunos casos, como agente terapéutico, tanto en humanos como en animales no humanos. El zinc es un elemento traza esencial para el mantenimiento de las funciones estructurales y catalíticas de más de 200 enzimas implicados en vías metabólicas tales como el metabolismo de los ácidos nucleicos, la síntesis de proteínas o incluso la división celular (Gibson, R. S.; Hess, S. Y.; Hot, C.; Brown, K. H.. *Br J Nutr.* **2008**, 99(3), S14–23). Además, los suplementos de zinc están indicados especialmente para el tratamiento de la diarrea (Haider BA, Bhutta ZA. *Food Nutr Bull.* **2009**, 30, S41–59).

El óxido de zinc, insoluble en agua, resulta especialmente asequible desde el punto de vista económico, en comparación con otras formas solubles en agua tales como el sulfato de zinc, el acetato de zinc o el gluconato de zinc. Además, no presenta la desventaja del gusto metálico y amargo típicamente asociado al sulfato de zinc o al acetato de zinc, que a menudo dificulta el cumplimiento de las pautas nutricionales o terapéuticas prescritas. Sin embargo, tal como se demuestra en Wegmüller, R.; Tay, F.; Zeder, C.; Brnić, M.; Hurrell, R. F. *J. Nutr.* **2014**, **144**(2), 132-136, la absorción del zinc procedente de óxido de zinc (*i.e.* 49,9% de absorción fraccional de zinc) es significativamente inferior a la del zinc obtenido a partir de gluconato de zinc (*i.e.* 60,9% de absorción fraccional de zinc) o citrato de zinc (*i.e.* 61,3% de absorción fraccional de zinc), por lo que hasta ahora no representa una opción especialmente eficiente.

Así pues, existe una necesidad en el sector de los complementos nutricionales, así como también en el sector farmacéutico, de encontrar una solución técnica que mejore la biodisponibilidad de ciertos nutrientes o principios activos, respectivamente, que además resulte asequible desde el punto de vista de la producción de estos compuestos o

composiciones a escala industrial.

Descripción detallada de la invención

5 Un primer objetivo de la presente invención se centra en proporcionar un método para la obtención de microcápsulas que presentan un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm y comprenden en su interior al menos un producto digerido o disuelto.

10 Dicho método permite llevar a cabo el mezclado, micronizado, digestión o disolución (*i.e.* en función del tipo de producto que se desea microencapsular), así como el encapsulado y secado de al menos un producto seleccionado de entre compuesto o composición, susceptible de ser encapsulado, en un mismo sistema de mezcla o mezclador, simplificando así los procesos de encapsulación ya conocidos, a la vez que supone una reducción económica significativa en la producción a escala industrial.

15

Concretamente, el primer objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la obtención de microcápsulas caracterizado porque dichas microcápsulas presentan un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm y comprenden en su interior al menos un producto digerido o disuelto, seleccionado entre un compuesto y una
20 composición, donde el producto se encuentra a una concentración de entre el 30% y el 70% en peso con respecto al peso de la microcápsula, en donde dicho método comprende:

- a) disponer al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado y un medio fluido que se selecciona entre el grupo que consiste en glicerina, agua o
25 cualquier mezcla de ambos, en un mezclador,
- b) disolver, suspender o emulsionar la mezcla de la etapa a),
- c) añadir una cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, sobre la mezcla de la etapa b), en donde dicha cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas
30 es efectiva para la formación de micelas estables en dicho medio fluido,
- d) añadir una cantidad de agente encapsulante,
- e) someter a unas condiciones de vacío y temperatura determinadas bajo agitación durante un período de tiempo determinado y
- f) añadir una cantidad de al menos un agente fluidificante,

35

con la condición de que cuando en la etapa a) se dispone al menos una composición susceptible de ser encapsulada que comprende una cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, que es efectiva para la formación de micelas estables en dicho medio fluido, no se lleva a cabo la etapa c).

5

Dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado se selecciona, de manera no limitativa, entre óxido de zinc, un extracto de huevo o un principio activo. Resultará evidente para el experto en la materia que el presente método es también aplicable a otros compuestos tales como vitaminas o minerales, particularmente en forma pulverulenta, en cualquier forma que permita su encapsulación.

10

En el contexto de la presente invención, se entiende por “producto digerido o disuelto”, aquellos compuestos o composiciones que se deseen microencapsular y que previamente se someten a procedimientos conocidos en el estado del arte, por ejemplo, mecánicos, para reducir considerablemente su tamaño. De esta forma el producto se puede microencapsular, para que sea liberado en el lugar donde sea más eficaz, con el objetivo de hacerlo más biodisponible.

15

En el contexto de la presente invención, se entiende por “extracto de huevo” una preparación que contiene cualquier tipo de célula, componente de célula y/o uno o más ingredientes de naturaleza no celular, obtenidos de la clara y/o yema de al menos un huevo mediante métodos químicos o mecánicos, tales como tratamiento con presión, destilación o evaporación.

20

Por “componente de célula” se entienden, de manera no limitativa, ARN, micro-ARN, lípidos, aminoácidos o péptidos.

25

La expresión “principio activo” se refiere a cualquier sustancia química susceptible de ser utilizada en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a humanos y animales no humanos.

30

Respecto a la etapa a), en una realización preferida dicho medio fluido, que comprende glicerina, agua o cualquier mezcla de ambos, está presente en una cantidad en el rango comprendido entre 2% y 30% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado. Más preferiblemente, dicho medio fluido está presente en

35

una cantidad en el rango comprendido entre 8% y 10% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

5 Este medio fluido resulta esencial para la posterior disolución, suspensión o emulsión de la mezcla formada en la etapa a), en la etapa b). La formación de una disolución, suspensión o emulsión de la mezcla depende de la naturaleza química de dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado, y particularmente, de su solubilidad en el medio fluido.

10 El mezclador utilizado en la etapa a) puede incluir cualquier sistema de mezclado industrial conocido en el sector que permita modificar la velocidad de mezclado (*i.e.* la velocidad de giro), aplicar alto vacío y determinar la intensidad de la corriente eléctrica. De forma preferida, dicho mezclador se selecciona entre el grupo que consiste en un mezclador de bandas, un mezclador de palas, un mezclador de cinta y un mezclador de cuchillas
15 giratorias, y más preferiblemente, es un mezclador de bandas.

Por otro lado, en una realización de este método de la invención, se añade preferiblemente una cantidad de al menos un ácido graso en la etapa c), que puede estar comprendida en el rango entre 10% y 30% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto
20 susceptible de ser encapsulado. Todavía más preferiblemente, dicha cantidad de al menos un ácido graso puede estar comprendida en el rango entre 15% y 25% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

En el contexto de la invención, la expresión “ácido graso” se refiere a cualquier ácido
25 carboxílico con una cadena alifática en el rango entre 4 y 24 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificada.

Concretamente, dicha al menos un ácido graso comprende un ácido graso saturado o un ácido graso insaturado. Además, dicho ácido graso insaturado se selecciona de entre un
30 ácido graso insaturado monoinsaturado o poliinsaturado.

De forma preferida, cuando dicho al menos un ácido graso es un ácido graso insaturado monoinsaturado, este se selecciona entre el grupo que consiste en ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúxico y ácido nervónico.

35

Alternativamente, cuando dicho al menos un ácido graso es un ácido graso insaturado poliinsaturado, este se selecciona entre el grupo que consiste en ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, eicosatrienoico (ETE), ácido α -linolénico (ALA), ácido γ -linolénico, ácido estearidónico (SDA), ácido dihomo- γ -linolénico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentenoico y ácido tetracosahexaenoico.

En una realización más preferida, el ácido graso es ácido palmítico.

En otra realización del método de la invención, se añade preferiblemente una cantidad de al menos un derivado de ácido graso en la etapa c), que puede estar comprendida en el rango entre 10% y 30% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado. Todavía más preferiblemente, dicha cantidad de al menos un derivado de ácido graso puede estar comprendida en el rango entre 12% y 28% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

Preferiblemente, dicha cantidad de al menos un derivado de ácido graso se selecciona entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos polihídricos, ésteres de ácidos grasos de glicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de sorbitán, alquilglicósidos y etanolamidas de ácidos grasos.

Un ejemplo ilustrativo de un posible éster de ácido graso de glicerol que se puede utilizar en esta etapa c) es el monoestearato de glicerol, mientras que el monooleato de polietilenglicol constituye un ejemplo no limitativo de ésteres de ácidos grasos polihídricos. Por otro lado, un ejemplo de ésteres de ácidos grasos de glicol susceptibles de ser utilizados en el presente método lo constituye el monoestearato de propilenglicol.

Respecto a los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ejemplos no limitativos de estos incluyen el estearato de polioxietileno, el éter de polioxietilen-2-estearilo, el éter de polioxietilen-21-estearilo, el éter de polioxietilen-12-cetoestearilo o el éter de polioxietilen-20-cetoestearilo, mientras que ejemplos de ésteres de sorbitán incluyen el monoestearato de sorbitán, el monoesterato de sorbitán polietoxietilenado (también conocido comercialmente como "Tween 60[®]"), el monolaurato de sorbitán (también conocido comercialmente como "Arlacel 20[®]"), el monolaurato de sorbitán polietoxietilenado (también conocido

comercialmente como "Tween 20[®]"), el monopalmitato de sorbitán (también conocido comercialmente como "Span 40[®]"), el monooleato de sorbitán (también conocido comercialmente como "Span 80[®]"), el monooleato de sorbitán polietoxietileno (también conocido comercialmente como "Tween 68[®]") o el tristearato de sorbitán.

- 5 En una realización aún más preferida, el derivado de ácido graso es ricinoleato.

Dichos ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, o cualquiera de sus mezclas juegan un papel destacado en la formación de micelas estables, dado que se trata de compuestos anfífilos que se dispersan en el medio fluido, formando una cubierta continua o discontinua que rodea a dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado, favoreciendo así la eficiencia de la posterior encapsulación.

Respecto al agente encapsulante utilizado en la etapa d), resultará adecuado cualquier material apto para la encapsulación que sea de grado alimentario, o de grado farmacéutico, en función del compuesto o composición que se desee encapsular.

De forma preferida, dicho agente encapsulante es dióxido de azufre o al menos un polímero. En otra realización más preferida el agente encapsulante es niacina.

Ejemplos de polímero incluyen, de forma no limitativa, maltodextrinas, proteínas (e.g. gelatina), proteínas fraccionadas, proteínas hidrolizadas (e.g. gelatina parcialmente hidrolizada), hidroxipropilmetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, ceras, grasas, poliacrilatos (e.g. polimetacrilatos tales como Eudragit[®]), ácidos poliacrílicos, gomas procedentes de semillas (e.g. goma de algarrobo o garrofín, goma guar), gomas procedentes de exudados (e.g. goma acacia), gomas procedentes de extracción, gomas de origen bacteriano (e.g. goma xantana), pectina, almidón pregelatinizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, celulosas modificadas, hidrocoloides procedentes de algas (e.g. agar, alginato y carragenina), y chitosán.

Más preferiblemente, dicho agente encapsulante, tal como se utiliza en la etapa d) del presente método, está presente en una cantidad en el rango comprendido entre 20% y 80% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

La etapa e) permite eliminar de forma significativa el medio fluido mediante la aplicación de unas condiciones de vacío y temperatura determinadas, a la vez que contribuye a la encapsulación de dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado,

ya que estas condiciones se aplican bajo agitación, lo que favorece el contacto entre el agente encapsulante y las micelas obtenidas a partir del compuesto o composición a encapsular y el ácido graso o derivado de ácido graso de carácter anfipático.

- 5 En una realización particular de este primer objetivo de la invención, en la etapa e) se utilizan unas condiciones de vacío preferidas, que están comprendidas en el rango 20 mbar y 0,0001 mbar, y más preferiblemente, en el rango 10 mbar-0,001 mbar.

10 Por otro lado, de forma también preferida se utilizan unas condiciones de temperatura comprendidas en el rango entre 40°C y 250°C para la etapa e); más preferiblemente, dichas condiciones de temperatura están comprendidas en el rango entre 60°C y 200°C.

15 De forma particular, en la etapa e) del método de la invención, se somete la mezcla resultante de la etapa d) a unas condiciones de vacío en el rango comprendido entre 20 mbar y 0,0001 mbar, y a unas condiciones de temperatura en el rango comprendido entre 40°C y 250°C.

20 En este sentido, se ha confirmado, por medio de estudios de microscopía electrónica, que de manera sorprendente, la agitación de la mezcla de componentes bajo estas determinadas condiciones de vacío y temperatura en el mezclador permite la encapsulación eficiente del compuesto o composición susceptible a encapsular.

25 Concretamente, a partir de un seguimiento de la etapa e) en el mezclador, y a través de dichos estudios de microscopía, se ha observado experimentalmente que cuando la variación de intensidad de corriente eléctrica en el mezclador es sustancialmente nula durante un período de tiempo en el rango comprendido entre 1 minuto y 120 minutos, se consigue una encapsulación completa del compuesto o composición susceptible de ser encapsulado. Se postula la existencia de una sinergia entre las condiciones de vacío, temperatura, y agitación, en donde esta última permite que el agente encapsulante entre en
30 contacto creciente, a medida que se elimina el medio fluido, con el compuesto o composición susceptible de encapsulación, a pesar de estar capturado dicho compuesto o composición dentro de la micela formada con el ácido graso o derivado de ácido graso.

35 Se entenderá por variación de intensidad de corriente eléctrica “sustancialmente nula” como la diferencia entre dos valores de intensidad de corriente eléctrica igual o inferior a 10 amperios si las vueltas son inferiores a un minuto.

Esta sinergia permite, tal como se puede observar en las imágenes de microscopía electrónica de barrido (Figs. 1-2), formar microcápsulas de diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm , que contienen al menos un producto digerido o disuelto
5 seleccionado de entre compuesto o composición, que se encuentra a una concentración de entre 30 % y 70 % en peso con respecto al peso total de la microcápsula.

Por ello, en una realización preferida, el período de tiempo determinado de la etapa e), durante el que se aplican unas condiciones de vacío y determinadas bajo agitación, tal como
10 se ha indicado anteriormente, es aquel determinado por el punto en que se alcanza la proximidad al bloqueo del mezclador, en donde dicha proximidad al bloqueo corresponde a una variación de intensidad de corriente eléctrica sustancialmente nula en dicho mezclador durante un período de tiempo en el rango comprendido entre 1 minuto y 120 minutos.

Así, el presente método de la invención permite la formación de microcápsulas que incluyen al menos un producto digerido o disuelto, seleccionado entre compuesto o composición, que aumentan de forma significativa la biodisponibilidad de dicho producto, debido a la gran área superficial total de estas microcápsulas, que facilitará su rotura, con la consiguiente liberación del compuesto o composición encapsulado, mejorando la absorción por parte del
20 sujeto humano o animal no humano.

Preferiblemente, dicha agitación se lleva a cabo a una velocidad en el rango comprendido entre 3 vueltas/min y 6000 vueltas/min, en donde cuanto mayor sea el número de vueltas por minuto, menor es el tamaño (*i.e.* diámetro promedio) de las microcápsulas obtenidas.
25

En la etapa f) se añade una cantidad de al menos un agente fluidificante que, tras el colapso de la agitación observado en el mezclador, arriba descrito, permite romper la aglomeración de las microcápsulas, facilitando así su extracción del mezclador para su uso en posteriores formulaciones, o su almacenamiento.
30

De forma preferida, la cantidad de al menos un agente fluidificante está comprendida en el rango entre 1% y 25% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

Ejemplos de agentes fluidificantes incluyen la sílice amorfa, que preferiblemente es sílice precipitada de uso alimentario, o bentonita, aunque se puede utilizar con este fin cualquier
35

absorbente inerte apto para uso alimentario con un tamaño promedio de partícula en el rango comprendido entre 10 μm y 30 μm . En otra realización preferida el agente fluidificante es sílice amorfa de precipitación.

- 5 Otra realización del presente método de la invención comprende opcionalmente una etapa adicional, posterior a la etapa c) y previa a la etapa d), en la que se añade una cantidad de hidróxido de calcio. Este compuesto inorgánico contribuye a la formación de micelas, y preferiblemente se utiliza en el contexto de la presente invención en un rango comprendido entre 1% y 25% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado, más preferiblemente, 4% y 6% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

Dicho método también puede comprender, opcionalmente, una etapa g), en donde se someten las microcápsulas obtenidas en la etapa f) a granulación para modificar el tamaño de partícula en función de los requisitos para su posterior aplicación. En función de la intensidad de la granulación, además, es posible que se produzca la rotura de las microcápsulas que contienen al menos un producto digerido o disuelto en su interior, liberándolo.

20 Adicionalmente, también es posible llevar a cabo una etapa opcional h), en donde se elimina dicho al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, de las microcápsulas, si se ha forzado la rotura de las microcápsulas previamente en una etapa g) opcional, obtenidas en la etapa f).

25 En otra realización de la invención, la etapa opcional g) tiene lugar previamente a la etapa opcional h), siendo ambas posteriores a la etapa f) del proceso; no obstante, también es posible realizar la etapa h) previamente a la etapa g), lo que supone eliminar dicho al menos un ácido graso, derivado de ácido graso o cualquiera de sus mezclas antes de someter el producto resultante del proceso a granulación, de modo que se obtienen directamente microcápsulas, si previamente se ha forzado la rotura de las microcápsulas en la etapa 30 opcional h), libres de ácidos grasos y/o derivados de estos.

Un segundo objetivo de la presente invención consiste en proporcionar microcápsulas obtenidas mediante el proceso arriba descrito.

35

Concretamente, se proporciona al menos una microcápsula que comprende en su interior al menos un producto digerido o disuelto, seleccionado entre un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado, caracterizada porque:

- el producto se encuentra a una concentración de entre el 30% y el 70% en peso con respecto al peso de la microcápsula,
- dicho al menos un compuesto o composición se selecciona entre el grupo que consiste en óxido de zinc, un extracto de huevo o un principio activo, y
- dicha microcápsula presenta un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm .

Dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado presente en las microcápsulas proporcionadas por la presente invención se selecciona, de manera no limitativa, entre óxido de zinc, un extracto de huevo y un principio activo. Resultará evidente para el experto en la materia que también se incluyen compuestos o composiciones tales como vitaminas o minerales en cualquier forma que permita su encapsulación, particularmente en forma pulverulenta.

Un tercer objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición nutracéutica caracterizada porque comprende una cantidad de microcápsulas de la presente invención, y una cantidad de excipientes nutracéuticamente y/o farmacéuticamente aceptables.

La expresión “composición nutracéutica” se refiere a productos o composiciones derivados de alimentos destinados a proporcionar beneficios adicionales de salud en comparación con el valor nutricional básico de dichos alimentos. Habitualmente, se trata de productos altamente regulados por las autoridades, y suelen ser nutrientes de grado farmacéutico.

La expresión “excipientes farmacéuticamente aceptables” hace referencia a excipientes adecuados, desde el punto de vista médico, para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o cualquier otro problema o complicación, conmensurable con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión “excipientes nutracéuticamente aceptables” hace referencia a excipientes adecuados, desde el punto de vista alimentario, para su uso en productos o composiciones nutracéuticas.

Por último, un cuarto objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad de microcápsulas de la presente invención, y una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, la palabra “comprende” y sus variaciones, tales como la palabra “incluye”, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Los objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras el análisis de la descripción. Adicionalmente, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones
10 de las formas de realización particulares y preferidas arriba descritas.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1. Imágenes de microscopía electrónica de barrido de alta resolución (XHR SEM Magellan 400 L) de la superficie externa de cápsulas de óxido de zinc encapsulado
15 de acuerdo con la presente invención, donde se observa la forma esferoidal de las microcápsulas de óxido de zinc.

La **Fig. 1(a)** muestra una imagen general de la superficie externa, mientras que la **Fig. 1(b)** corresponde a una imagen centrada en una microcápsula con un diámetro
20 promedio superior a 30 μm .

Fig. 2. Imágenes de microscopía electrónica de barrido de alta resolución (XHR SEM Magellan 400 L) del interior de las microcápsulas de óxido de zinc encapsulado de
25 acuerdo con la presente invención, una vez molturadas para su análisis microscópico.

Las **Figs. 2(a)** y **2(b)** muestran imágenes que corresponden a zonas diferentes del interior de las microcápsulas de óxido de zinc.

REIVINDICACIONES

1. Método para la obtención de microcápsulas caracterizado porque dichas microcápsulas presentan un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm y comprenden en su interior al menos un producto digerido o disuelto, seleccionado entre un compuesto y una composición, donde el producto se encuentra a una concentración de entre el 30% y el 70% en peso con respecto al peso de la microcápsula, en donde dicho método comprende:
- a) disponer al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado y un medio fluido que comprende glicerina, agua o cualquier mezcla de ambos, en un mezclador,
 - b) disolver, suspender o emulsionar la mezcla de la etapa a),
 - c) añadir una cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, sobre la mezcla de la etapa b), en donde dicha cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas es efectiva para la formación de micelas estables en dicho medio fluido,
 - d) añadir una cantidad de agente encapsulante,
 - e) someter a unas condiciones de vacío y temperatura determinadas bajo agitación durante un período de tiempo determinado, y
 - f) añadir una cantidad de al menos un agente fluidificante,
- con la condición de que cuando en la etapa a) se dispone al menos una composición susceptible de ser encapsulada que comprende una cantidad de al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, que es efectiva para la formación de micelas estables en dicho medio fluido, no se lleva a cabo la etapa c).
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho medio fluido está presente en una cantidad en el rango comprendido entre 2% y 30% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho medio fluido está presente en una cantidad en el rango comprendido entre 8% y 10% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.
- 5 4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho mezclador se selecciona entre el grupo que consiste en un mezclador de bandas, un mezclador de palas, un mezclador de cinta y un mezclador de cuchillas giratorias.
- 10 5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha cantidad de al menos un ácido graso está comprendida en el rango entre 10% y 30% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.
- 15 6. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho al menos un ácido graso comprende un ácido graso saturado o un ácido graso insaturado.
- 20 7. Método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha cantidad de al menos un ácido graso se selecciona de entre un ácido graso insaturado monoinsaturado o poliinsaturado.
- 25 8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho ácido graso monoinsaturado se selecciona entre el grupo que consiste en ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúcico y ácido nervónico.
- 30 9. Método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho ácido graso poliinsaturado se selecciona entre el grupo que consiste en ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, eicosatrienoico (ETE), ácido α -linolénico (ALA), ácido γ -linolénico, ácido estearidónico (SDA), ácido dihomo- γ -linolénico, ácido docosadienoico, ácido adrénico, ácido docosapentaenoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentenoico y ácido tetracosahexaenoico.
- 35 10. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicha cantidad de al menos un derivado de ácido graso se selecciona entre el grupo que

consiste en ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos polihídricos, ésteres de ácidos grasos de glicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de sorbitán, alquilglicósidos y etanolamidas de ácidos grasos.

5

11. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho agente encapsulante está presente en una cantidad en el rango comprendido entre 20% y 80% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.

10

12. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicho agente encapsulante es seleccionado de entre niacina, dióxido de azufre o al menos un polímero.

15

13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho al menos un polímero se selecciona entre maltodextrinas, proteínas, proteínas fraccionadas, proteínas hidrolizadas, hidroxipropilmetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, ceras, grasas, poliacrilatos, ácidos poliacrílicos, gomas procedentes de semillas, gomas procedentes de exudados, gomas procedentes de extracción, gomas de origen bacteriano, pectina, almidón pregelatinizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, celulosas modificadas, hidrocoloides procedentes de algas, y chitosán.

20

14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dichas condiciones de vacío están comprendidas en el rango entre 20 mbar y 0,0001 mbar.

25

15. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dichas condiciones de temperatura están comprendidas en el rango entre 40 °C y 250°C.

30

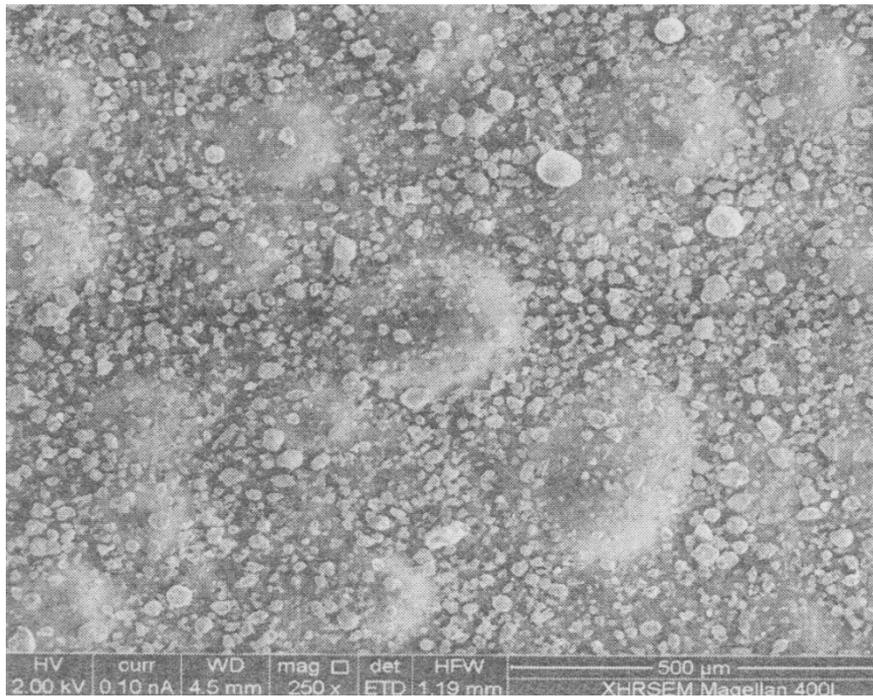
16. Método de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho período de tiempo determinado de la etapa e) está definido por el punto en que se alcanza la proximidad al bloqueo del mezclador, en donde dicha proximidad al bloqueo corresponde a una variación de intensidad de corriente eléctrica sustancialmente nula en dicho mezclador durante un período de tiempo en el rango comprendido entre 1 minuto y 120 minutos.

35

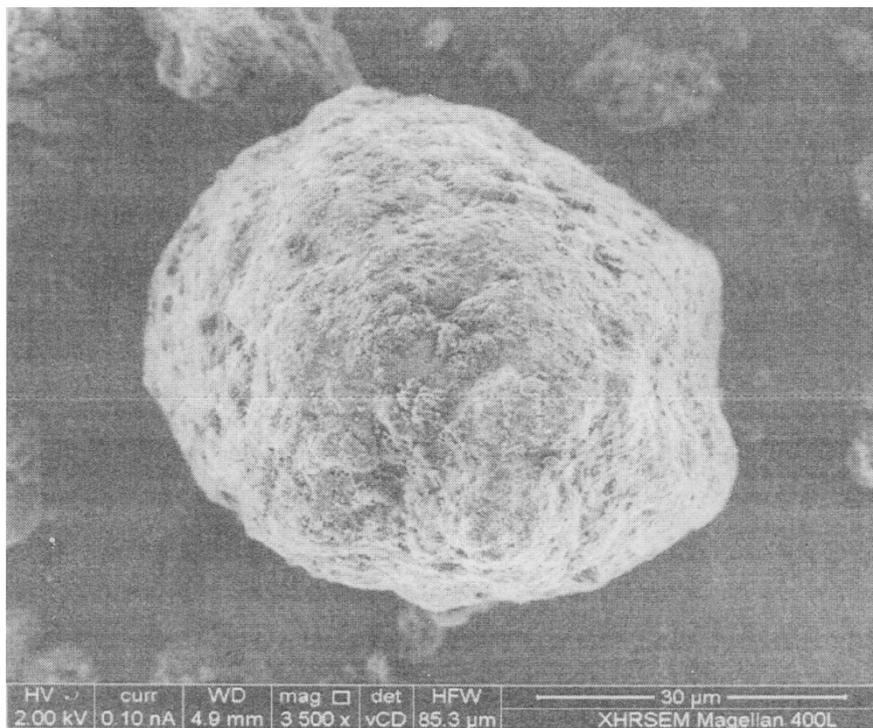
17. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la cantidad de al menos un agente fluidificante está comprendida en el rango entre 1% y 25% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.
- 5
18. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde dicho al menos un agente fluidificante es sílice amorfa o bentonita.
19. Método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicha sílice amorfa es sílice precipitada.
- 10
20. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende una etapa adicional, posterior a la etapa c) y previa a la etapa d), en la que se añade una cantidad de hidróxido de calcio.
- 15
21. Método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicha cantidad de hidróxido de calcio está en el rango comprendido entre 1% y 25% en peso respecto al peso de dicho al menos un compuesto susceptible de ser encapsulado.
- 20
22. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende una etapa g), en donde se someten las microcápsulas obtenidas en la etapa f) a granulación.
23. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende una etapa h), en donde se elimina dicho al menos un ácido graso, derivado de ácido graso, o cualquiera de sus mezclas, de las microcápsulas obtenidas en la etapa f).
- 25
24. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde dicho al menos un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado se selecciona entre el grupo que consiste en óxido de zinc, un extracto de huevo o un principio activo.
- 30
25. Microcápsula que comprende en su interior al menos un producto digerido o disuelto, seleccionado entre un compuesto o composición susceptible de ser encapsulado, caracterizada porque:
- 35

- el producto se encuentra a una concentración de entre el 30% y el 70% en peso con respecto al peso de la microcápsula,
 - dicho al menos un compuesto o composición se selecciona entre el grupo que consiste en óxido de zinc, un extracto de huevo o un principio activo, y
 - 5 - dicha microcápsula presenta un diámetro promedio en el rango comprendido entre 5 μm y 2000 μm .
26. Composición nutracéutica caracterizada porque comprende una cantidad de microcápsulas definidas de acuerdo con la reivindicación 25, y una cantidad de excipientes nutracéuticamente y/o farmacéuticamente aceptables.
- 10
27. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad de microcápsulas definidas de acuerdo con la reivindicación 25, y una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables.

FIG. 1

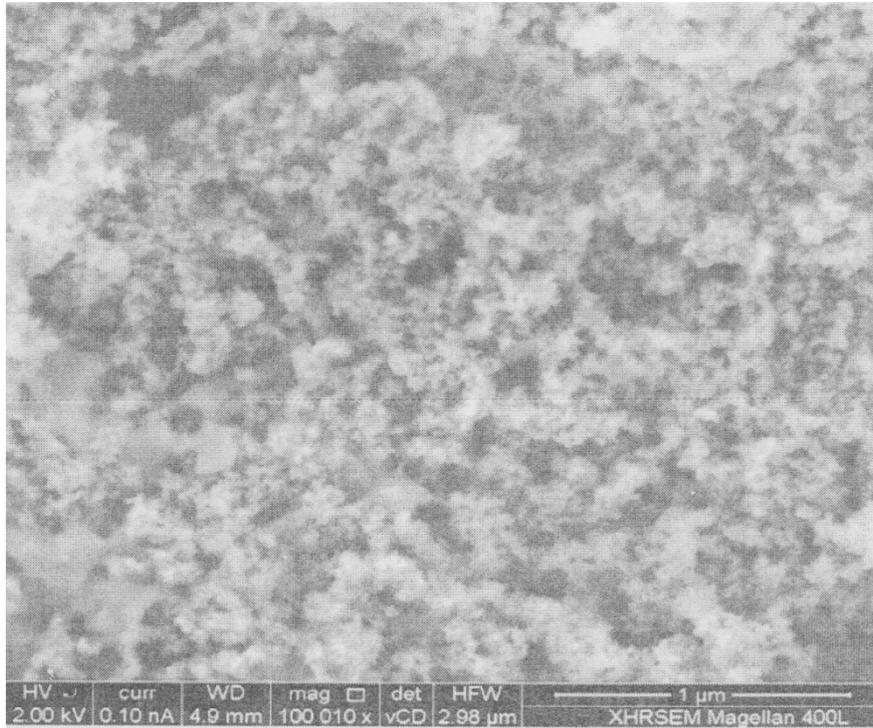


1(a)

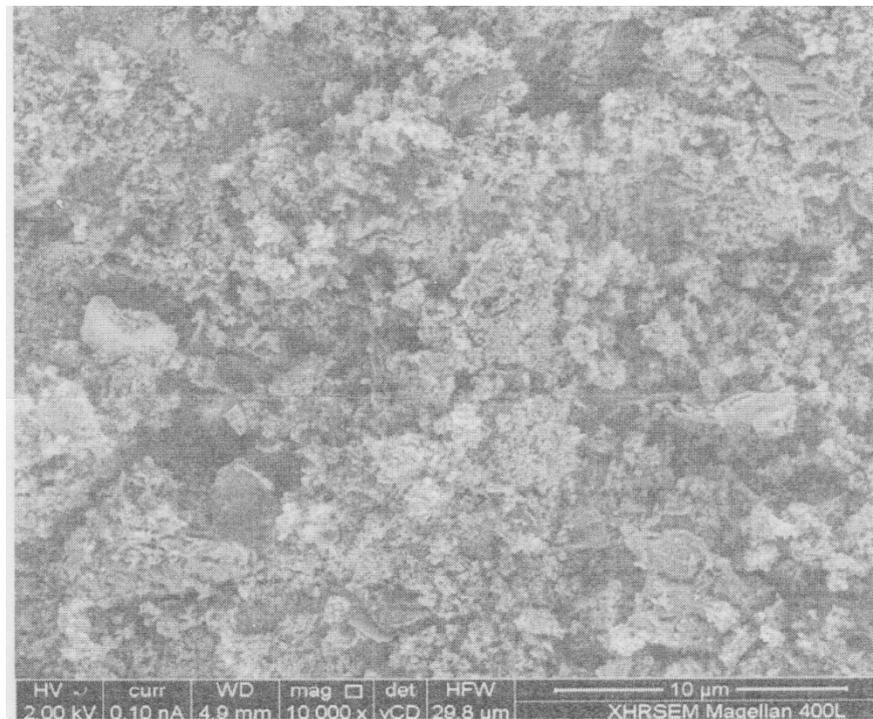


1(b)

FIG. 2



2(a)



2(b)



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201731150

②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.09.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/50** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | WO 2010/075065 (BANNER PHARMACAPS, INC) 01/07/2010, Página 3, líneas 18-30, página 6, líneas 1-4, página 7, líneas 3-14, página 8, líneas 7-9, página 12-29, páginas 10, líneas 1-18, página 11, líneas 24-33, página 12, líneas 1-3, página 13, líneas 26-33 y reivindicaciones 1, 6-8, 10, 11, 15, 16 y 18. | 25-27 |
| Y | | 1, 4-15 y 24 |
| Y | CA 2885004 (PREMIER DENTAL PRODUCTS COMPANY) 20/03/2014, Página 19, líneas 18-23 y página 48, líneas 9-22. | 1, 4-15 y 24 |
| X | US 2007/0160677 (GLAXO GROUP LTD.) 12/07/2007, Resumen, párrafos 1,3, 9-11, 18-22, 25-26, 37-39, 42-43, 48-49, 56. | 25-27 |
| X | WO 15095185 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 25/06/2015, Página 7, líneas 26-33, página 8, líneas 1-5, 15-19 y 29-31, página 9, líneas 8-20, página 15 líneas 31-33, página 16, líneas 1-10, página 19, líneas 10-32, página 22, líneas 19-26, página 24, líneas 25-33, página 25, líneas 1-17. | 25-27 |
| A | F. GIBBS, SELIM KERMASHA, INTEAZ ALLI, CATHERINE N. MULLIGAN, BERNARD. Encapsulation in the food industry: a review. International journal of food sciences and nutrition, 1999, Vol. 50, Nº 3, Páginas 213-224. Todo el documento. | 1-27 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

05.10.2018

Examinador

M. J. García Bueno

Página

1/3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201731150

②² Fecha de presentación de la solicitud: 26.09.2017

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61K9/50** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ ¹ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | REYNA, ERIKA NAVA, et al. Microencapsulación de componentes bioactivos. . Investigación y Ciencia: de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, 2015, N° 66, Páginas 64-70. Todo el documento. | 1-27 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
05.10.2018

Examinador
M. J. García Bueno

Página
2/3

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, XPESP, NPL, BIOSIS, EMBASE, INTERNET