

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 833**

51 Int. Cl.:

A23P 10/35 (2006.01)
A23L 29/10 (2006.01)
A21D 2/14 (2006.01)
A23L 29/00 (2006.01)
A23L 5/44 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)
A23L 33/175 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2010 PCT/US2010/028432**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010 WO10111347**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10756764 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2410879**

54 Título: **Microencapsulación de sustancias bioactivas y métodos de obtención de la misma**

30 Prioridad:

26.03.2009 US 163728 P

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

26.11.2019

73 Titular/es:

**ADVANCED BIONUTRITION CORP. (100.0%)
7155 Columbia Gateway Drive
Columbia, MD 21046-2545, US**

72 Inventor/es:

HAREL, MOTI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 732 833 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

Microencapsulación de sustancias bioactivas y métodos de obtención de la misma

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona micropartículas y métodos de obtención de tales micropartículas para proteger sustancias bioactivas encerradas del calor, la humedad, la oxidación y los ataques gástricos.

10 Técnica anterior relacionada

Una dificultad común asociada con la incorporación de sustancias funcionales y/o fármacos en productos alimenticios es la pérdida de actividad con el tiempo, la descomposición durante el procedimiento de fabricación de los alimentos y/o la destrucción durante el paso del producto a través del tracto digestivo del organismo. El riguroso entorno de algunos procedimientos alimentarios, como la molienda, el mezclado, el horneado y la extrusión, puede destruir muchas sustancias bioactivas antes de que se conviertan en productos alimenticios terminados. Esto es especialmente cierto para enzimas y vitaminas que son sensibles a la mayoría de los tipos de procesamientos alimentarios convencionales. Por tanto, la industria alimentaria está buscando continuamente nuevas composiciones y métodos que protejan los compuestos bioactivos frente a la descomposición durante el procesamiento, el almacenamiento y el tránsito gástrico.

Problemas adicionales resultan de la interacción entre los compuestos bioactivos deseados y otros componentes alimenticios, tales como quelantes de metales, tensioactivos, componentes higroscópicos, etc. (Choe y Min, 2006). Un método para proteger y potenciar la retención y liberación apropiada de una sustancia bioactiva es la encapsulación. La encapsulación también puede usarse para proteger la sustancia bioactiva del oxígeno, el agua y la luz, así como para convertir la sustancia en un polvo que fluye libremente que puede incorporarse fácilmente en diversos productos alimenticios. Se han realizado varios intentos a lo largo de los años para revestir o incorporar agentes bioactivos en muchos tipos diferentes de biopolímeros o polímeros sintéticos, incluyendo proteínas, hidratos de carbono y grasas sólidas (Nissim G., 2008).

La mayoría de los métodos de encapsulación utilizan sustancias portadoras solubles en agua tales como proteínas, azúcares, almidones modificados y gomas (documentos PCT/US2004/004003, WO2004/082660). Los métodos de encapsulación típicos incluyen secado por pulverización, recubrimiento en suspensión de aire, enfriamiento y refrigeración por pulverización, cocrystalización y extrusión centrífuga. Sin embargo, estos tipos de encapsulación no son adecuados para proteger agentes bioactivos en productos alimenticios que contienen agua o tienen una alta actividad acuosa debido a la oxidación y la posterior degradación de las sustancias bioactivas encapsuladas en condiciones acuosas. Puesto que el agua está implicada en la preparación de la mayoría de los alimentos en alguna fase del procedimiento de fabricación de los alimentos y el almacenamiento, la encapsulación en polímeros solubles en agua tiene aplicabilidad limitada para mejorar la estabilidad de los compuestos bioactivos, o para controlar la retención de sustancias bioactivas y dirigir su liberación de manera programada.

Para superar el problema de pérdida de actividad durante el procesamiento o el almacenamiento en entornos húmedos, en ocasiones se usa encapsulación de grasa o recubrimiento superior de las partículas solubles en agua con una capa protectora de grasas sólidas. Los ejemplos propuestos de métodos de recubrimiento con grasas sólidas incluyen: la patente estadounidense n.º 4.350.679, que da a conocer la aplicación de un recubrimiento con cera de carnauba sobre un gel blando. La funcionalidad del recubrimiento de cera es mejorar la resistencia mecánica de la envoltura y la resistencia a la humedad, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.789.014 en la que una cera, en forma de polvo o microgránulo con un punto de fusión de entre 40°C y 50°C, se calentó por encima de su punto de fusión y se usó para recubrir en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado.

La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0051425 da a conocer métodos para microencapsulación de principios activos en un recubrimiento de múltiples capas. El recubrimiento de múltiples capas compuesto por diversas ceras y gomas protege al principio activo durante todo el procesamiento, formulación y almacenamiento, y permite una liberación controlada del principio activo. La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0042184 da a conocer un método de enfriar por pulverización perlas acuosas que comprenden el principio activo que se encapsula en o mediante una matriz de envoltura hidrófoba de grasas sólidas. Sin embargo, un problema principal de estos tipos de microencapsulación es que el recubrimiento se rompe fácilmente cuando se añade agua los procedimientos de fabricación de alimentos convencionales. Otro problema con el uso del recubrimiento con grasas es su limitación a productos alimenticios que se procesan a temperaturas por debajo del punto de fusión de la grasa. Por ejemplo, este procedimiento no es aplicable para un procedimiento alimentario que incluye hervido, horneado, secado por pulverización o extrusión, donde se producen temperaturas muy superiores a los 70°C porque la grasa de recubrimiento llega a licuarse y se pierden sus propiedades protectoras.

Los documentos de patente US5897896, US4765996, WO 2008/017962 y KR 1000708810 dan a conocer diversas micropartículas recubiertas.

El objeto de esta invención es proporcionar una composición y un método de encapsulación de una sustancia bioactiva que supere estos problemas.

Sumario de la invención

La invención dada a conocer en el presente documento, permite un alto grado de carga de un principio activo en una micropartícula, que presenta un alto grado de resistencia al calor y fuerza de cizalladura, y se desea un alto grado de estabilidad de la partícula en entornos de alta actividad acuosa. Se desea particularmente que tales micropartículas también presenten cinética de liberación superior en regiones absorbentes o en cualquier caso apropiadas del intestino.

Un aspecto de la presente invención se refiere a micropartículas tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto todavía adicional de la presente invención se refiere a un método de obtención de micropartículas sólidas que fluyen libremente tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Las capas depositadas sobre el núcleo bioactivo aumentan el tamaño del núcleo de aglomerado bioactivo al menos dos veces y más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 10 veces el tamaño del núcleo de aglomerado bioactivo. Preferiblemente, las micropartículas son sustancialmente esféricas, pero también son aplicables otras formas geométricas incluyendo, pero sin limitarse a, de varilla, triangulares, elípticas y de múltiples facetas.

Otros aspectos y características de la invención se describen en más detalle a continuación.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la vista microscópica (200X) de partículas granuladas que contienen una vitamina A o gránulos de beta-caroteno. Se observaron las partículas en aceite para determinar la integridad y la estabilidad (agrietamiento) del recubrimiento de doble capa.

La figura 2 muestra la vista microscópica (400X) de micropartículas recubiertas preparadas con y sin un emulsionante de capa interior tras mezclado de dos horas en aceite, ejemplificando el valor de la capa de emulsionante en la prevención del agrietamiento de las partículas.

La figura 3 muestra la liberación de un pigmento de caroteno de gránulos recubiertos y no recubiertos en jugos gástrico (pH-2) e intestinal (pH-7,4) simulados. (A) Las partículas no recubiertas se disolvieron completamente en el jugo gástrico y liberaron su carga de caroteno a la disolución gástrica. (B) Los gránulos recubiertos protegieron el caroteno en el jugo gástrico pero (C) se disolvieron completamente en el jugo intestinal liberando el pigmento a la disolución intestinal. Las partículas se incubaron durante 2 horas a 37°C en jugo gástrico (pH 2) o jugo intestinal (pH 7,4) simulado.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

“Micropartícula”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una partícula seca en un intervalo de tamaño de entre 50-5000 micrómetros que se compone de una sustancia bioactiva aglomerada revestida en una doble capa de emulsionante y grasas sólidas. Las micropartículas engloban todas las micropartículas de la invención, ya sean gránulos, perlas, hebras, partículas, o cualquier otra acumulación sólida.

Las “sustancias bioactivas” incluyen ampliamente cualquier compuesto, o mezclas del mismo, que puede administrarse por las micropartículas para producir un resultado beneficioso en un organismo al que se ha administrado el compuesto o la mezcla. Las sustancias bioactivas pueden ser microbios, bacteriófagos y virus vivos o muertos, compuestos solubles o de solubilidad limitada, tales como una fase oleosa, polvo u otra forma sólida. El término “bioactivo” incluye, pero no se limita a, microbios probióticos, virus, bacteriófagos, liposomas, proteínas o péptidos (tales como enzimas, vacunas, anticuerpos, péptidos antimicrobianos), antibióticos, pesticidas, herbicidas, germicidas, biocidas, alguicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores del crecimiento de plantas y animales, inhibidores del crecimiento de plantas y animales, conservantes, productos nutracéuticos, desinfectantes, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, agentes de fermentación, alimentos, piensos, suplementos de alimentos o piensos, nutrientes, aromas, colores, colorantes, cosméticos, fármacos, vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la fertilidad, purificadores de aire, atenuadores de microorganismos, ácidos nucleicos (por ejemplo, ARN, ADN, ácido nucleico peptídico, vectores, plásmidos, ribozimas, aptámeros, dendrímeros y similares), y otros agentes que proporcionan actividad mejorada en el sitio de acción.

“Aglomeración”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un procedimiento de transformación de partículas finas en partículas más grandes mediante la adición de un agente aglomerante y la introducción de una

5 fuerza externa. Los métodos de aglomeración pueden incluir secado por pulverización, recubrimiento en paila y encapsulación en disco giratorio (también conocida como encapsulación por separación con suspensión rotativa), encapsulación de fluido supercrítico, aglomeración en suspensión de aire, aglomeración en lecho fluidizado, enfriamiento/refrigeración por pulverización (incluyendo particulación de matriz), extrusión, extrusión centrífuga, molino de microgránulos, granulación en perlas, captura por pulverización en hidrogel y otros métodos de aglomeración conocidos en la técnica.

10 “Agente de aglomeración”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier aditivo para la sustancia bioactiva que se aglomera que produce fuerza de unión en la partícula aglomerada. Un agente de aglomeración puede ser un líquido o sólido que forma un relleno de matriz, película o puente o que produce una reacción química. Los ejemplos pueden incluir disoluciones acuosas, hidratos de carbono, proteínas y cualquier combinación de los mismos. Los hidratos de carbono pueden ser cualquier azúcar o estar compuestos por cadenas más largas de unidades de monosacáridos. Los hidratos de carbono simples incluyen, pero no se limitan a, mono y disacáridos, glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa, maltodextrina y trehalosa. Los hidratos de carbono complejos incluyen, pero no se limitan a, agar, alginato, arabinoxilano, carragenano, carboximetilcelulosa, celulosa, quitosano, curdlano, b-glucano, goma guar, goma arábiga, goma garrofin, lignina, pectina, goma xantana y almidones (naturales o modificados). La proteína puede ser cualquier proteína de origen animal o vegetal adecuada que incluye, pero no se limitan a, gelatinas, proteínas de la leche, proteínas zeínas, proteínas de soja, proteínas de trigo (naturales, aislados, modificadas o hidrolizadas).

20 “Grasas sólidas”, tal como se usa en el presente documento, son cualquier lípido o una mezcla de lípidos que se convierten en una forma sólida a la temperatura final en la que se almacenan las micropartículas o el producto alimenticio que contienen las micropartículas e incluyen ampliamente, pero no se limitan a, cualquier aceite y grasa procedente de plantas, algas, hongos, levaduras, bacterias o animales y/o productos hidrocarbonados ya sean naturales u obtenidos por medios químicos. Los aceites y grasas animales sólidos incluyen: sebo de bovino (pf 35-38°C), sebo de cordero (pf 40-45°C), manteca, ésteres de colesterol, estearina (pf 49-75°C) y ácido esteárico (pf 71°C). Los aceites vegetales sólidos incluyen: aceite hidrogenado, aceite de coco, manteca de coco, manteca de cacao, equivalentes de manteca de cacao y ésteres de fitoesterol. Las ceras naturales incluyen: cera de carnauba (pf 78-81°C), cera de candelilla (pf 68°C), cera de abejas (pf 60-63°C), aceite de esperma de ballena (pf 42-49°C), cera de Japón y aceite de jojoba endurecido (pf 30-40°C). Los hidrocarburos (insaponificables) incluyen: cera de parafina (pf 35-36 C), cera de Montana (pf 76-84°C), cera de ceresina (pf 60-85°C). El punto de fusión final de los lípidos puede manipularse mezclando dos o más lípidos de puntos de fusión diferentes. Los aceites líquidos pueden convertirse en grasas sólidas a aproximadamente a la temperatura ambiente a través de hidrogenación y pueden usarse o bien solos o bien en una mezcla con otros lípidos líquidos o sólidos siempre que el lípido final sea sólido a la temperatura a la que se mantienen las micropartículas o el producto alimenticio que contienen las micropartículas.

35 “Emulsionantes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula compuesta por un componente lipófilo y un componente hidrófilo. Los ejemplos típicos de emulsionantes son lecitinas, monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos fosfatados, ésteres de monoglicéridos, ésteres de monoglicéridos de ácido succínico, ésteres de monoglicéridos de ácido diacetiltartárico, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol.

40 “Antioxidantes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que interrumpen la cadena de reacción de radicales libres. Ejemplos típicos de tales antioxidantes son aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, carotenoides (por ejemplo, astaxantina, zeaxantina, luteína, etc.), carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno, etc.) y derivados de los mismos, ácido lipoico y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido dihidrolipoico), quelantes (por ejemplo, α -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido ftico, lactoferrina, etc.), α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, etc.), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácido fólico y derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados de los mismos (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo y Mg, acetato de ascorbilo, etc.), tocoferoles y derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (por ejemplo, palmitato de vitamina A), zinc y derivados del mismo (por ejemplo, $ZnSO_4$), selenio y derivados del mismo (por ejemplo, metionina de selenio) y antioxidantes naturales (por ejemplo, romero, salvia, orégano, tomillo, jengibre, ajedrea, pimienta negra, pimienta roja, clavo, mejorana, albahaca, menta piperita, hierbabuena, bálsamo común, hinojo, perejil, canela, comino, nuez moscada, ajo, cilantro).

50 La presente invención proporciona composiciones y métodos para producir dichas composiciones que protegen una sustancia bioactiva durante el procesamiento y el almacenamiento de alimentos. En particular, la invención proporciona una microcápsula que comprende un núcleo que consiste en un agente aglomerante y una sustancia bioactiva que está rodeada por una doble capa de un emulsionante y grasas sólidas. Se encontró inesperadamente que una sustancia bioactiva que se protege en una partícula de núcleo y se recubre con una doble capa compuesta por una capa interior rica en emulsionante y una capa exterior de grasa sólida, es extraordinariamente estable y permanece intacta tanto en la fase hidrófila como en la hidrófoba.

65 Un aspecto de la invención es una composición que comprende una sustancia bioactiva y un agente aglomerante, en

la que la concentración del agente aglomerante en la composición es de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la sustancia bioactiva. En una realización preferida, la concentración del agente aglomerante en la composición es de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 20% en peso de la sustancia bioactiva. Una variedad de sustancias bioactivas son adecuadas para su uso en esta invención. En general, la sustancia bioactiva comprende al menos una sustancia bioactiva. Una variedad de agentes aglomerantes son adecuados para su uso en esta invención. En general, el agente aglomerante comprende al menos un hidrato de carbono o proteína. El hidrato de carbono puede ser un hidrato de carbono simple o un hidrato de carbono complejo compuesto por cadenas más largas de azúcares. La proteína puede ser cualquier proteína de origen animal o vegetal adecuada (natural, aislado, modificada o hidrolizada).

Para preparar la composición, se pone en contacto una disolución de proteínas o hidratos de carbono con una sustancia bioactiva para formar micropartículas aglomeradas secas en un intervalo de tamaño de desde 50-5000 micrómetros. Las micropartículas aglomeradas se secan entonces mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como secado con aire caliente, secado por pulverización, liofilización o evaporación a vacío. La partícula aglomerada se recubre entonces con una doble capa que consiste en una capa interior rica en emulsionante y una capa exterior rica en grasas sólidas. En la figura 1 se presentan micropartículas típicas de la presente invención.

Una variedad de emulsionantes son adecuados para su uso en esta invención. En una realización, el emulsionante puede ser una mezcla de fosfolípidos, tal como lecitina. Las fuentes comerciales de lecitina incluyen soja, arroz, semillas de girasol, yemas de huevo y grasa de leche. La lecitina puede desaceitarse y tratarse de manera que sea una mezcla de fosfolípidos esencialmente pura. La lecitina también puede modificarse para hacer que los fosfolípidos sean más solubles en agua. Las modificaciones incluyen hidroxilación, acetilación y tratamiento enzimático, en el que uno de los ácidos grasos se elimina mediante una enzima fosfolipasa y se reemplaza por un grupo hidroxilo.

Una variedad de grasas sólidas son adecuados para su uso en esta invención. En general, las grasas sólidas pueden ser aceites y grasas sólidos simples de animales y plantas y ceras naturales. En una realización preferible, el punto de fusión de la grasa sólida es de al menos 40°C y preferiblemente por encima de 60°C. El punto de fusión final de las grasas sólidas puede manipularse mezclando dos o más grasas con puntos de fusión diferentes. Los aceites líquidos pueden convertirse en grasas sólidas a través de hidrogenación y pueden usarse o bien solas o bien en una mezcla con otras grasas líquidas o sólidas siempre que formen un polvo que fluye libremente a la temperatura a la que se mantienen las micropartículas o el producto alimenticio que contienen las micropartículas.

La composición también puede consistir en un antioxidante para estabilizar adicionalmente la sustancia bioactiva y para impedir su oxidación. Una variedad de antioxidantes son adecuados para su uso en esta invención. La concentración del antioxidante puede oscilar entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 1% en peso en la partícula aglomerada, y entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 10% en peso en la capa interior.

En realizaciones adicionales, también pueden incluirse aglutinantes y lubricantes en el recubrimiento de doble capa. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, almidón de maíz, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.

La razón del emulsionante con respecto a las grasas sólidas en la doble capa variará dependiendo de la naturaleza del emulsionante y las grasas sólidas. En particular, la concentración de emulsionante en la capa interior será de una cantidad suficiente requerida para mantener la firmeza de la capa interior a la temperatura a la que se mantienen las micropartículas o el producto alimenticio que contienen las micropartículas. La concentración del emulsionante oscilará en general entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50% en peso de la capa interior. En una realización, la concentración del emulsionante puede oscilar entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30% en peso de la capa interior. En otra realización, la concentración del emulsionante puede oscilar entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20% en peso de la capa interior. En una realización preferida, la concentración del emulsionante puede oscilar entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 40% en peso de la capa interior.

En una realización particular, la temperatura de fusión de la capa exterior es sustancialmente más alta que la temperatura de fusión de la capa interior. Específicamente, la capa exterior está compuesta predominantemente por grasas sólidas que tienen alta temperatura de fusión. En una realización preferida, la capa exterior está compuesta por aceite hidrogenado, ceras naturales o hidrocarbonadas que tienen un punto de fusión de desde aproximadamente 55°C hasta aproximadamente 85°C.

La micropartícula de la presente invención se forma generalmente aglomerando en primer lugar la sustancia bioactiva para convertir sustancias finamente articuladas en un tamaño medio de partícula deseado que permita un recubrimiento superior. Aunque algunas sustancias particuladas presentan una pegajosidad o carácter adhesivo inherente, adecuado para proporcionar la adherencia de partícula necesaria para la aglomeración, la práctica ha sido durante mucho tiempo poner en contacto la sustancia con una disolución que contiene agentes aglomerantes, de tal manera que se promueve la adherencia de la partícula cuando se agita una masa de las partículas. Habitualmente se introduce la disolución de agente aglomerante como una pulverización o niebla, seguido por secado del producto aglomerado para eliminar la humedad añadida para la aglomeración.

Un agente aglomerante preferido en esta invención son los hidratos de carbono o proteínas. Los ejemplos no limitativos de hidratos de carbono incluyen azúcares, almidones, gomas o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de proteínas incluyen gelatinas, proteínas de la leche, proteínas zeínas y proteínas vegetales o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, puede añadirse al menos un antioxidante a la mezcla. En realizaciones que comprenden hidratos de carbono simples, puede formarse una disolución que comprende desde aproximadamente el 5% hasta el 50% azúcares. En una realización, la concentración de los hidratos de carbono simples en la disolución puede oscilar entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30% en peso. En realizaciones que comprenden hidratos de carbono complejos, puede formarse una disolución que consiste en desde aproximadamente el 0,5% hasta el 10% de hidratos de carbono complejos. En una realización, la concentración de los hidratos de carbono complejos en la disolución puede oscilar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 5% en peso. En realizaciones que comprenden proteínas, puede formarse una disolución que comprende desde aproximadamente el 1% hasta el 5% de proteínas. En una realización preferida, la disolución aglomerante es una mezcla de hidratos de carbono simples e hidratos de carbono complejos y puede incluir además al menos un antioxidante adicional.

Para obtener las micropartículas aglomeradas, la disolución de agente aglomerante habitualmente se introduce como una pulverización o niebla y se deja que entre en contacto con la sustancia bioactiva agitada y que forme micropartículas aglomeradas en un intervalo de tamaño de desde 50-5000 micrómetros. Las micropartículas aglomeradas se secan entonces mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tal como secado con aire, secado por pulverización, liofilización o evaporación a vacío. Las micropartículas aglomeradas resultantes están sustancialmente libres de agua. La sustancia bioactiva se estabiliza ahora parcialmente en el hidrato de carbono y un complejo antioxidante, pero todavía es fácilmente soluble en contacto con el agua.

Para proporcionar un entorno sustancialmente resistente al agua y protección térmica para la composición de la presente invención, se usa un recubrimiento de doble capa que consiste en una capa interior rica en emulsión y una capa exterior rica en grasas sólidas. En una realización, la concentración del emulsionante en la capa interior será de una cantidad suficiente para proporcionar una capa sólida a la temperatura a la que se mantienen las micropartículas o el producto alimenticio que contienen las micropartículas. En una realización, la capa interior es una composición sustancialmente libre de agua y comprende una mezcla de grasas sólidas, emulsionante y antioxidante. En una realización preferida, la capa interior comprende aceite hidrogenado o cera natural, lecitina o monoglicéridos, y tocoferoles o extractos de hierbas. La mezcla de aceite se calienta ligeramente por encima de su punto de fusión y se pulveriza sobre las micropartículas aglomeradas en agitación constante. El recubrimiento de capa interior se aplica hasta que la masa total de las micropartículas ha aumentado en del 10% al 25% de su peso inicial. En una realización preferida, el recubrimiento de capa interior se aplica hasta que la masa total de las micropartículas ha aumentado en del 15% al 20% de su peso inicial.

Todavía en otra realización, se proporciona una capa exterior sustancialmente libre de agua. El recubrimiento de capa exterior comprende grasas sólidas comestibles de alto punto de fusión. La temperatura de fusión de la capa exterior es sustancialmente más alta que la temperatura de fusión de la capa interior. En una realización preferida de la invención, la capa exterior está compuesta por aceite hidrogenado, ceras naturales o ceras hidrocarbonadas que tienen un punto de fusión de desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 85°C. En una realización especialmente preferida, la grasa sólida comestible se combina con un plastificante (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceites minerales ligeros, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, almidón de maíz y derivados de almidón, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.). La mezcla de grasa sólida se calienta hasta estar ligeramente por encima de su punto de fusión y se pulveriza uniformemente sobre la capa interior que recubre las micropartículas aglomeradas con agitación constante. El recubrimiento de capa exterior se aplica secuencialmente encima de la capa interior hasta que la masa total de las micropartículas aumenta en del 20% al 60% de su peso inicial. En una realización preferida, el recubrimiento de capa exterior se aplica hasta que la masa total de las micropartículas aumenta en del 30% al 50% de su peso inicial.

Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, el recubrimiento de doble capa hace que la micropartícula sea insoluble en agua y resistente a la rotura. La figura 2 demuestra el efecto del recubrimiento de capa interior rica en emulsionante sobre la estabilidad de la partícula. Cuando la micropartícula se usa en el procesamiento de alimentos que implica altas actividades acuosas, el recubrimiento de doble capa sirve como una barrera sustancial a la humedad, protegiendo y estabilizando de ese modo la sustancia bioactiva de núcleo. También preserva y protege la sustancia bioactiva de las exposiciones al calor y la cizalladura que acompañan a la preparación y el horneado de la masa. En tales condiciones, las capas se fundirán y caerán sobre la sustancia bioactiva del núcleo (es decir, el complejo de hidratos de carbono) y por tanto todavía proporcionará protección sustancial del calor y la humedad.

Pueden emplearse varios métodos para crear la micropartícula de la presente invención. Los métodos de aglomeración pueden incluir secado por pulverización, recubrimiento en paila y encapsulación en disco giratorio (también conocida como encapsulación por separación con suspensión rotativa), encapsulación de fluido supercrítico, aglomeración en suspensión de aire, aglomeración en lecho fluidizado, enfriamiento/refrigeración por pulverización (incluyendo particulación de matriz), extrusión, extrusión centrífuga, captura por pulverización en hidrogel y otros métodos de

aglomeración conocidos en la técnica.

En un aspecto de la presente invención, puede emplearse el mismo método de encapsulación secuencialmente para producir la micropartícula de la presente invención. Un método de encapsulación de este tipo puede utilizar un procedimiento de suspensión rotativa o suspensión en aire en el que la sustancia bioactiva en primer lugar se aglomera mientras se hace rotar o se suspende en una corriente de aire ascendente, se seca con una corriente de aire caliente y entonces se aplica el recubrimiento de doble capa, comenzando con una capa interior rica en emulsionante y aplicando secuencialmente la capa exterior de grasa sólida de alto punto de fusión final. Los métodos de encapsulación con suspensión rotativa o en aire se conocen bien en la técnica. (Gustavo *et al.*, 2006; Shafiur R.M. 2007).

En un aspecto de la presente invención, las micropartículas pueden usarse en cualquier producto alimenticio tal como, pero sin limitarse a, productos alimenticios lácteos o de bebida líquida (por ejemplo, yogurt, queso, helado, crema batida, crema agria, leche de soja, leche de arroz, bebidas de frutas y verduras, bebidas nutricionales, bebidas energéticas y leche de inicio líquida), productos horneados secos (por ejemplo, cereales de desayuno, patatas fritas, panes, pasteles, tartas, galletas, panecillos, barras de granola, barras nutricionales, productos de chocolate, suplementos nutricionales y preparaciones farmacéuticas), y carne, incluyendo carne procesada y productos análogos a la carne. El producto alimenticio también puede ser un producto alimenticio enlatado al que se añaden las microcápsulas de sustancia bioactiva.

Aún en otra realización, las micropartículas de la presente invención pueden usarse en productos alimenticios para animales. El animal puede ser un animal de compañía, un animal para agricultura o un organismo acuático. Los pienso pueden granularse, extruirse, recubrirse por pulverización, someterse a recubrimiento superior o formarse mediante cualquier otro método.

Dado que pueden realizarse diversos cambios en la composición, los productos y los métodos anteriores sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior y en los ejemplos facilitados a continuación se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1. Preparación en lecho fluidizado de micropartículas de vitamina A.

Se preparó una disolución aglomerante disolviendo 10 g de sacarosa y 1 g de goma arábiga en 100 g de agua caliente (40-60°C). A esto se le añadieron 50 mg de citrato de sodio y se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente. En un sistema modificado de secador/granulador/recubridor de lecho fluido (Fluid Air modelo 2, capacidad de trabajo máxima de 2 litros), equipado con soplador de aire, control de velocidad de aire variable y de calor variable, se aglomeraron 1000 g de palmitato de vitamina A en polvo fino (BASF, Florham Park, NJ, intervalo de tamaño de partícula de desde 0,5 micrómetros hasta 10 micrómetros) mediante pulverización superior de la disolución de aglomeración en niebla fina durante aproximadamente 5 minutos con boquilla de dos fluidos a una presión de aire de 20 psi y una velocidad de líquido de aproximadamente 4 ml/min. Las partículas aglomeradas resultantes se secaron al aire en el secador de lecho fluidizado hasta obtener un nivel de humedad residual de menos del 3 por ciento usando una temperatura de secado en el intervalo de 50°C a 60°C. Entonces se aplicó el recubrimiento de doble capa comenzando con pulverización superior de la capa interior rica en emulsionante hasta que la masa de las partículas aumentó en el 20% de su masa original. La capa interior estaba compuesta por el 40% (p/p) de lecitina de soja (Archer Daniels Midland Company, Decatur, IL), el 55% (p/p) de aceite de soja hidrogenado (17 Stearine, Loders Crockan, Channahon, IL) y el 5% (p/p) de extracto de romero (OxyLess, Naturex, Mamaroneck, NY). Entonces se aplicó la capa exterior rica en grasas sólidas secuencialmente hasta que la masa de las partículas aumentó en un 40% de su masa original. La capa exterior estaba compuesta por el 100% de aceite de palma hidrogenado (27 Stearine, Loders Crockan, Channahon, IL). La temperatura del aceite de palma hidrogenado se mantuvo a 70°C a lo largo de todo el proceso de pulverización y la temperatura de la partícula se mantuvo a aproximadamente 40°C. La etapa final implicó el enfriamiento de las micropartículas, la recogida y el tamizado de las micropartículas hasta un intervalo de tamaño de entre 50 y 450 micrómetros. La figura 1 muestra las micropartículas típicas de la presente invención y su estabilidad de retención en disolución oleosa.

Las micropartículas también pueden producirse en un procedimiento discontinuo donde las micropartículas aglomeradas secas se recogen y se tamizan al tamaño deseado y luego se devuelven al secador de lecho fluidizado para su recubrimiento.

Ejemplo 2. Método de preparación de recubrimiento en paila de micropartículas de vitamina A.

Usando una paila de recubrimiento tal como se usa habitualmente en la industria farmacéutica para recubrir comprimidos, se aglomeró un palmitato de vitamina A (BASF, Florham Park, NJ) con la disolución de aglomeración descrita en el ejemplo 1. Se ajustó la paila para rotar a de 60 a 75 r.p.m. Se conectó una boquilla de dos fluidos a un

suministro de aire caliente que se reguló a entre 15 y 25 psi. Se disolvieron lecitina, (400 g) y OxyLess (50 g) en 550 g de 17-estearina a 75°C. La disolución fundida de lecitina/antioxidante/grasa sólida se suministró al lado de líquido de la boquilla a una velocidad de aproximadamente 6 ml/min. Se sopló aire caliente (40°C) a la paila para ayudar a facilitar un recubrimiento uniforme. Se pulverizó la disolución de lecitina/antioxidante/grasa sólida hasta que se había depositado el 15% del recubrimiento de capa interior. Entonces se cambió la disolución de recubrimiento al 100% de 17-estearina fundida y se aplicó un 30% adicional de recubrimiento de capa exterior. Entonces se dejó que las micropartículas se enfriaran hasta temperatura ambiente y se tamizaron, recogiendo una fracción de micropartículas de entre 50 y 450 µm.

Las micropartículas también pueden producirse en un procedimiento discontinuo donde las partículas aglomeradas secas se recogen y se tamizan al tamaño deseado y luego se devuelven a la paila de recubrimiento para su recubrimiento.

Ejemplo 3. Encapsulación de mezcla de vitaminas A, D3 y K1 en micropartículas.

Se aglomeró una mezcla de vitaminas que contenía el 92% de palmitato de vitamina A, el 0,5% de vitamina D3 y el 7,5% de vitamina K₁ (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri) y se recubrió con doble capa en un secador de lecho fluidizado o una paila de recubrimiento tal como se describe en los ejemplos 1 o 2. La disolución de aglomeración estaba compuesta por el 10% (p/p) de maltodextrina, el 2% (p/p) de carboximetilcelulosa y el 0,5% (p/p) de BHT. La capa interior estaba compuesta por el 40% (p/p) de lecitina de soja, el 50% (p/p) de 17-estearina y el 10% (p/p) de OxyLess. La capa exterior estaba compuesta por el 90% (p/p) de 27-estearina y el 10% (p/p) de cera de abejas (Frank B. Ross Co. - Rahway, NJ).

Ejemplo 4 Encapsulación de mineral de hierro en micropartículas.

Se aglomeró sulfato ferroso (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri) y se recubrió con doble capa en un secador de lecho fluidizado o una paila de recubrimiento tal como se describe en los ejemplos 1 o 2. La disolución de aglomeración estaba compuesta por el 10% (p/p) de maltodextrina, el 2% (p/p) de alginato de sodio y el 0,5% (p/p) de ácido ascórbico (todos ellos de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri). La capa interior estaba compuesta por el 40% (p/p) de monoglicéridos (Cognis GmbH Mannheim, Alemania), el 50% (p/p) de 17-estearina y el 10% (p/p) de acetato de α -tocoferilo (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri). La capa exterior estaba compuesta por el 90% (p/p) de 27-estearina y el 10% (p/p) de cera de abejas (Frank B. Ross Co. - Rahway, NJ).

Ejemplo 5. Encapsulación de enzimas digestivas en micropartículas.

Se aglomeró pancreatina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri) y se recubrió con doble capa en un secador de lecho fluidizado o una paila de recubrimiento tal como se describe en los ejemplos 1 o 2. La disolución de aglomeración estaba compuesta por el 10% (p/p) de maltodextrina, el 2% (p/p) de goma arábiga y el 0,5% (p/p) de ácido ascórbico (todos ellos de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri). La capa interior estaba compuesta por el 30% (p/p) de lecitina (Archer Daniels Midland Company, Decatur, IL), el 60% (p/p) de aceite de soja hidrogenado (17 Stearine, Loders Crocklan, Channahon, IL) y el 10% (p/p) de extracto de romero (OxyLess, Naturex, Mamaroneck, NY). La capa exterior estaba compuesta por el 100% de aceite de palma hidrogenado (27 Stearine, Loders Crocklan, Channahon, IL).

Ejemplo 6. Encapsulación de la hormona proteica leptina en micropartículas.

Se aglomeró leptina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri) mediante una disolución que contenía el 1% (p/p) de quitosano y el 1% (p/p) de alginato. Las partículas aglomeradas se recubrieron con doble capa en un secador de lecho fluidizado o una paila de recubrimiento tal como se describe en los ejemplos 1 o 2. La capa interior estaba compuesta por el 30% (p/p) de lecitina (Archer Daniels Midland Company, Decatur, IL), el 60% (p/p) de aceite de soja hidrogenado (17 Stearine, Loders Crocklan, Channahon, IL), el 5% (p/p) de extracto de romero (OxyLess, Naturex, Mamaroneck, NY) y el 5% de acetato de α -tocoferilo. La capa exterior estaba compuesta por el 100% de aceite de palma hidrogenado (27 Stearine, Loders Crocklan, Channahon, IL).

Ejemplo 7. Encapsulación de un complejo de vitamina B en micropartículas

Se aglomeró una mezcla en polvo de complejo de vitamina B que contenía vitamina B1 (tiamina HCL), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B6 (piridoxina HCL), vitamina B12 (cianocobalamina), pantotenato de calcio, ácido fólico, biotina, colina e inositol (todos ellos disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri) y se recubrió con doble capa en una paila de recubrimiento tal como se describe en el ejemplo 2. La mezcla en polvo se aglomeró hasta que se obtuvieron partículas esféricas en un intervalo de tamaño de entre 500 y 1000 micrómetros. La disolución de aglomeración estaba compuesta por el 5% (p/p) de caseinato de sodio, el 2% (p/p) de goma arábiga y el 0,5% (p/p) de ácido ascórbico (todos ellos de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri). La capa interior estaba compuesta por el 40% (p/p) de monoglicéridos (Cognis GmbH Mannheim, Alemania), el 50% (p/p) de 17-estearina y el 10% (p/p) de acetato de α -tocoferilo (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri). La capa exterior estaba compuesta por el 90% (p/p) de 27-estearina y el 10% (p/p) de cera de abejas (Frank B. Ross Co. - Rahway, NJ).

Ejemplo 8. Cinética de liberación de carotenos desde micropartículas en aceite.

5 Para demostrar la protección de un caroteno en las micropartículas de la presente invención, se encapsuló astaxantina natural (Cianotech, Kailua-Kona, HI) tal como se describe en el ejemplo 2. Se mezclaron las micropartículas en viales que contenían aceite de soja a concentraciones bajas (0,5 g/10 ml) y altas (1 g/10 ml) y se agitaron a 150 r.p.m. durante 1 o 2,5 horas y se midió la DO₄₇₅ del aceite filtrado. La tabla 1 muestra la liberación del pigmento a la disolución de aceite desde gránulos recubiertos y no recubiertos. El carotenoide se liberó completamente al aceite desde las partículas no recubiertas, pero se retuvo completamente en las partículas con doble recubrimiento. El caroteno se liberó completamente de los gránulos con doble recubrimiento solo después de una corta exposición a alta temperatura (100°C).

Tabla 1

Tratamiento	1 h a 20°C	2,5 h a 20°C	2 min a 100°C
No recubierto (0,5 g/10 ml de aceite)	0,90	1,34	> 2,00
No recubierto (1,0 g/10 ml de aceite)	1,84	> 2,00	> 2,00
Recubierto (0,5 g/10 ml de aceite)	0,07	0,09	1,84
Recubierto (0/5 g/10 ml de aceite)	0,14	0,19	> 2,00

15 La cinética de liberación de carotenos (astaxantina) no encapsulados y encapsulados en aceite de soja se midió mediante la densidad óptica a 475 nm. Las partículas encapsuladas retuvieron los carotenos 10 veces mejor que los gránulos no encapsulados. Tras la exposición a calor, los carotenos se liberaron completamente de las microcápsulas

Ejemplo 9. Cinética de liberación y protección gástrica de micropartículas de caroteno en jugos digestivos.

20 Para demostrar la protección de un caroteno en las micropartículas de la presente invención, se produjeron gránulos recubiertos y no recubiertos de astaxantina natural tal como se describe en los ejemplos 2 y 6. La disolución de granulación comprendía el 2% de alginato de sodio y el 10% de maltodextrina. Se mezclaron las micropartículas en viales que contenían jugo gástrico simulado (pH-2) y jugo intestinal simulado (pH-7,4) y se incubaron a 37°C durante 2 horas. La figura 3 muestra la liberación del caroteno en los jugos digestivos. Mientras que el caroteno se liberó de los gránulos no recubiertos en ambos jugos digestivos, quedó contenido dentro de los gránulos recubiertos con doble capa en los jugos gástricos pero se liberó completamente en el jugo intestinal. Este experimento demuestra la protección gástrica del sistema de encapsulación de la presente invención.

Ejemplo 10. Estabilidad de los gránulos recubiertos con doble capa de vitamina A en galletas horneadas.

35 Para demostrar la protección de las micropartículas de vitamina A de la presente invención en galletas horneadas, se granuló palmitato de vitamina A (BASF, Florham Park, NJ) y se recubrió con doble capa tal como se describe en el ejemplo 3. Se mezclaron gránulos recubiertos y no recubiertos en harina de galletas Betty Crocker (General Mills Inc., Minneapolis, MN) a concentraciones iguales de 850 UI/g y se prepararon galletas y se hornearon según las instrucciones del fabricante, que eran a 200°C durante 20 minutos. En la tabla 2 se muestra el contenido de vitamina A en las muestras de galleta horneada. La concentración de vitamina A en las galletas horneadas que contienen gránulos no recubiertos fue un 30% menor que su concentración inicial antes del horneado, mientras que en las galletas horneadas que contenían gránulos recubiertos con doble capa, la concentración de vitamina A no presentó pérdida de vitamina A tal como se muestra en la tabla 2. Los gránulos no recubiertos perdieron un 30% de vitamina A tras el horneado, mientras que los gránulos con doble recubrimiento retuvieron el 100% de la vitamina A.

Tabla 2

	Gránulos no recubiertos	Gránulos con doble recubrimiento
Masa de partida	850	850
Tras el horneado	594	855

Bibliografía

50 El contenido de todas las referencias citadas en el presente documento se incorpora al presente documento como referencia para todos los fines.

Choe E, Min D.B. 2006. Chemistry and reactions of reactive oxygen species in foods. Crit Rev Food Sci Nutr. 46(1):1-22).

55 Nissim G., 2008. Delivery and Controlled Release of Bioactives in Foods and Nutraceuticals. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, RU.

Shefer, A. y S. Shefer, *A controlled release system for pharmaceutical food and nutraceutical use*, en los documentos PCT/US2004/004003, WO 2004/082660 A1. 2004, Salvona LLC.

5 Mizuno Y y K. M., *Soft capsule coated with a film of carnauba wax and process for the preparation of the same*, en el documento US4350679. 1982.

Maruyama, N., Y. Nishiyama y H. Kokubo, *Method of manufacturing a solid preparation coated with non-solvent coating*, en el documento US-5.789.014. 1996.

10 Kamel A, *et al.*, *Wax-encapsulated particles*, en el documento US5258132. 1993.

Kvitnitsky, E. Shapiro, Y. Privalov, O. Oleinik, I. y Polisher, I., *Method of microencapsulation*, en el documento US20060051425. 2005.

15 Coyne, B. Faragher, J. Gouin, S. Hansen, C.B. Ingram, R. Isak, T. Thomas, L.V. Tse, K.L. *Microcapsules*, documento US20070042184. 2004.

Gustavo, V. Cánovas, B. Ortega-Rivas, E. Juliano, P. y Yan, H. 2006. *Food Powders Physical Properties, Processing, and Functionality*. Springer. Norwell, MA. EE.UU.

20 Shafiur, R.M. 2007. *Handbook of Food Preservation*. CRC Press, Klagenfurt, Australia

REIVINDICACIONES

1. Micropartícula que comprende un núcleo, una primera capa sobre el núcleo y una segunda capa sobre la primera capa, comprendiendo el núcleo una mezcla de una sustancia bioactiva y un agente aglomerante sólido; comprendiendo la primera capa al menos un emulsionante y comprendiendo la segunda capa al menos una grasa sólida comestible,
- 5
- en la que la segunda capa se ha formado calentando la al menos una grasa sólida comestible hasta por encima de su punto de fusión y pulverizando uniformemente sobre la primera capa,
- 10
- en la que el agente aglomerante sólido forma un relleno de matriz, película o puente y produce fuerza de unión dentro del núcleo,
- 15
- y en la que el núcleo está encerrado en las capas primera y segunda.
2. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que la sustancia bioactiva es soluble o bien en agua o bien en aceite.
3. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que la sustancia bioactiva se elige del grupo que consiste en vitaminas, minerales, proteínas, enzimas, aminoácidos esenciales, ácidos grasos esenciales y combinaciones de estos.
- 20
4. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que el agente aglomerante se elige del grupo que consiste en hidratos de carbono, proteínas, y combinaciones de estos.
- 25
5. Micropartícula según la reivindicación 4, en la que el agente aglomerante es un hidrato de carbono seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa, dextrosa, almidones, glucógeno, gomas y una combinación de estos.
- 30
6. Micropartícula según la reivindicación 4, en la que el agente aglomerante es una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteínas animales, proteínas de la leche, proteínas zeínas, proteínas vegetales, aislados de proteínas, hidrolizados de proteínas y una combinación de estos.
- 35
7. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que los emulsionantes se eligen del grupo que consiste en mono y diglicéridos, fosfolípidos, lecitina de huevo o soja, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol y una combinación de estos.
- 40
8. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que las grasas sólidas comestibles se eligen del grupo que consiste en aceites animales o vegetales hidrogenados, ceras y una mezcla de los mismos.
9. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que la micropartícula comprende además un antioxidante, distinto del emulsionante, seleccionado del grupo que consiste en tocoferoles, palmitato de ascorbilo, ácido lipoico, carotenoides, fitonutrientes, extractos de hierbas y una mezcla de los mismos.
- 45
10. Micropartícula según la reivindicación 1, en la que la concentración de la sustancia bioactiva en la composición es de desde el 1% hasta el 70% en peso de la composición; en la que la concentración de los hidratos de carbono es de desde el 1% hasta el 50% en peso de la composición; en la que la concentración de la doble capa de mezcla de emulsionante-grasas sólidas es de desde el 1% hasta el 50% en peso de la composición.
- 50
11. Método de obtención de micropartículas sólidas que fluyen libremente según las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- 55
- poner en contacto una sustancia bioactiva con una disolución de un agente aglomerante sólido y luego secar para formar núcleos de micropartícula en los que el agente aglomerante sólido forma un relleno de matriz, película o puente y produce fuerza de unión dentro de los núcleos;
- 60
- en el que la sustancia bioactiva se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, minerales, proteínas, enzimas, aminoácidos esenciales, ácidos grasos esenciales y una combinación de los mismos y el agente aglomerante se selecciona del grupo que consiste en hidratos de carbono, proteínas, y una combinación de los mismos;
- 65
- poner en contacto los núcleos con al menos un emulsionante, formando de ese modo una primera capa que encierra los núcleos, en el que el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en mono y diglicéridos, fosfolípidos, lecitina de huevo o soja, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol y una combinación de los mismos; y

5 formar sobre la primera capa una segunda capa que comprende al menos una grasa sólida comestible que se solidifica sobre la superficie de los núcleos estratificados, formándose dicha segunda capa calentando la al menos una grasa sólida comestible hasta por encima de su punto de fusión y pulverizando uniformemente sobre la primera capa;

en el que los núcleos están encerrados en las capas primera y segunda.

- 10 12. Método según la reivindicación 11, que comprende además tamizar las micropartículas al tamaño deseado.
13. Método según la reivindicación 11, en el que el tamaño de los núcleos de micropartícula es de 50-5000 micrómetros.
- 15 14. Método según la reivindicación 11, en el que las micropartículas comprenden además un antioxidante, distinto del emulsionante, seleccionado del grupo que consiste en tocoferoles, palmitato de ascorbilo, ácido lipoico, carotenoides, fitonutrientes, extractos de hierbas y una combinación de estos.
- 20 15. Método según la reivindicación 11, en el que la concentración del emulsionante en la primera capa es de desde el 5% hasta el 50% en peso de la capa interior y en el que la concentración de las grasas sólidas en la segunda capa es de desde el 70% hasta el 100% en peso de la segunda capa.

Encapsulación de carotenos y vitamina A

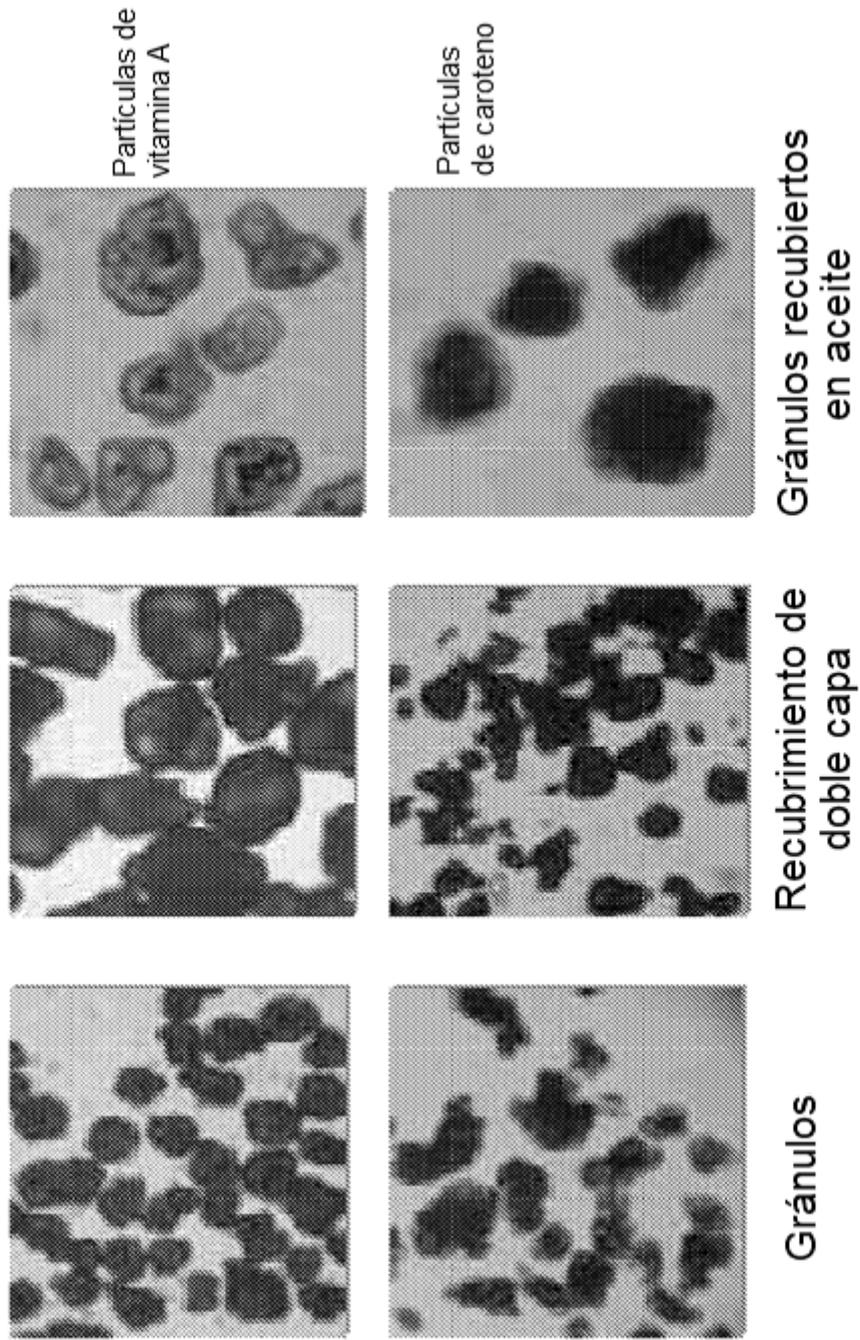


Figura 1

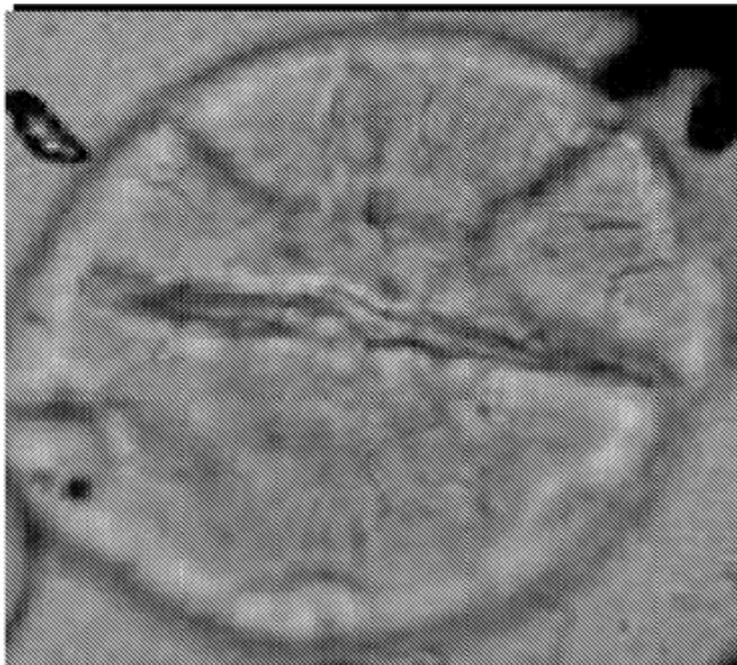
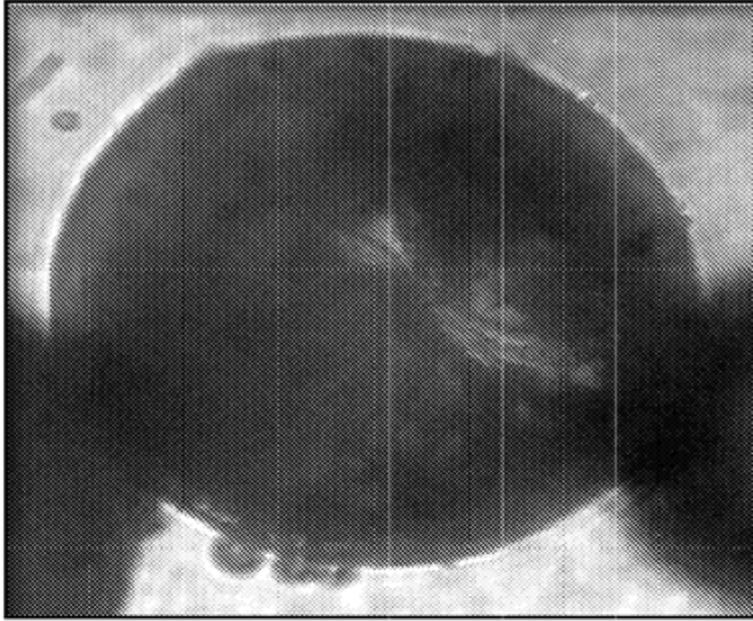
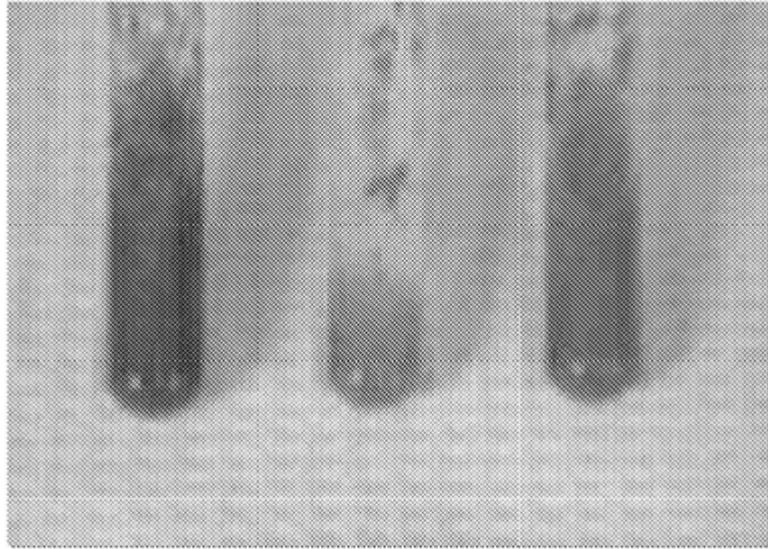


Figura 2

Liberación de caroteno en jugos
gástrico e intestinal simulados



A

B

C

Figura 3