

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 858**

51 Int. Cl.:

C08K 3/26 (2006.01)

C01B 33/44 (2006.01)

C08J 5/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2009 PCT/IB2009/053458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10016034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09786846 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2310318**

54 Título: **Materiales poliméricos para envases activos de alimentos**

30 Prioridad:

08.08.2008 IT SA20080024

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

01.06.2020

73 Titular/es:

**NICE FILLER S.R.L. (100.0%)
Dipt. Ingegneria Industriale, Università di Salerno,
Via Ponte don Melillo
84084 Fisciano (SA), IT**

72 Inventor/es:

**VITTORIA, VITTORIA;
SORRENTINO, ANDREA;
GORRASI, GIULIANA;
TAMMARO, LOREDANA;
BUGATTI, VALERIA;
COSTANTINO, UMBERTO y
NOCCHETTI, MORENA**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 763 858 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

Materiales poliméricos para envases activos de alimentos

5 Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de materiales poliméricos en envases activos para productos alimenticios, que pueden reducir los tratamientos de esterilización tanto en cuanto a temperaturas como a tiempo de exposición, para prolongar la vida útil de almacenamiento de los productos alimenticios contenidos, y para limitar cada tipo de deterioro y/o degradación.

10 Estado de la técnica anterior

En el sector de envasado, en concreto en el sector de envasado de sustancias alimenticias, puede ser muy útil modular la activación de los procesos degradativos que están basados en la vida útil de almacenamiento de los productos alimenticios. En este contexto, los denominados envases activos resultan ser extremadamente útiles, ya que portan sustancias que pueden trasladar la protección pasiva ofrecida por los materiales de envasado a una intervención dirigida y, por tanto, más eficaz. La acción protectora se expresa mediante el control de fenómenos químicos, microbiológicos, enzimáticos, quimicofísicos, mecánicos. La adopción de soluciones activas/inteligentes permite transferir después, desde la operación de proceso hasta el proceso de acondicionamiento, algunas funciones importantes relacionadas con el mantenimiento de la calidad y la minimización de los daños provocados por las tecnologías de transformación/acondicionamiento.

La acción protectora se expresa mediante el control de la concentración de diferentes sustancias volátiles y gases en el espacio superior de los envases de productos alimenticios o directamente con el producto contenido en los mismos, por medio de la liberación de sustancias útiles para mejorar la calidad de los mismos o mediante el secuestro de sustancias no deseadas.

Entre las soluciones disponibles en el mercado de envases activos, caben destacar los absorbentes de oxígeno, los absorbentes de humedad, los ajustadores de la humedad, los absorbentes de CO₂, los absorbentes de etileno, los emisores de etanol y los emisores de CO₂.

En general, estas sustancias se comercializan en pequeñas bolsas que se van a insertar directamente en el envase o incorporar en la matriz polimérica del material de envasado.

Las soluciones de "envase activo" que pueden liberar dentro del envase sustancias útiles para una mejor conservación o presentación o mantenimiento de las propiedades organolépticas son menos numerosas y definitivamente más problemáticas. Hay disponibles soluciones que pueden liberar agentes antimicrobianos, sustancias aromáticas e incluso tintes.

Una de las principales limitaciones de estos sistemas es la capacidad reducida de garantizar una liberación adecuada de la sustancia en el tiempo.

Se conocen sistemas de liberación, constituidos por matrices poliméricas añadidas con principios activos (Patente US 5466462) y, en su caso, que contienen compuestos inorgánicos (Patente WO 2004/098574). La limitación de tales sistemas es la velocidad extrema a la que el principio activo es liberado por la matriz y la dificultad de modular este parámetro.

En particular, la Patente WO 2004/098574 da a conocer que se añaden polvos de sólidos inorgánicos, con tamaños de nanopartículas de diversa naturaleza que pueden ser laminares y no laminares, al polímero. El proceso para añadir el sólido inorgánico no se describe como crítico y, en caso de extrusión, proporciona una mezcla simple entre sí de los diversos componentes. Además, en el ejemplo dado a conocer en la Patente WO 2004/098574, se especifica que los polvos no se someten a ningún tratamiento preventivo y los tres componentes (polímero de PEG, Cloisite inorgánico y el principio activo paracetamol) se mezclan entre sí, el sistema resultante se caracteriza por una liberación casi total del principio activo en un tiempo extremadamente corto (60 min).

Se sabe que algunos sólidos laminares pueden absorber y liberar principios activos (AAPS Pharm. Sci. Tech. 2002; 3 (3) art. 26), pero desafortunadamente, al mostrarse en forma de polvos microcristalinos o amorfos finamente divididos, no tienen las características adecuadas para asumir formas sólidas bien determinadas (membranas, películas, etc.). Además, las velocidades de liberación del principio activo son muy cortas, del orden de 24 horas, o menos (100 min, tal como se notifica en Int. J. of Pharmaceutics 220 (2001) 23-32).

Se sintió la necesidad de tener un sistema de liberación que pueda liberar el principio activo contenido en el mismo con velocidades incluso más largas de 24 horas, en caso de que sea también más largo de 5 días, y para tener, si es posible, una liberación modulada en el tiempo.

Características de la invención

Un objetivo de la presente invención es la utilización de un material polimérico en envases activos para productos alimenticios, según la reivindicación 1. Tales envases contienen principios activos, dispersados en la matriz de los mismos, que pueden reducir los procesos de esterilización tanto en cuanto a temperaturas como a tiempo, para prolongar la vida útil de almacenamiento de los productos alimenticios contenidos y para limitar cada tipo de deterioro y/o degradación. El material polimérico comprende: (i) una matriz polimérica; (ii) un componente inorgánico dispersado dentro de dicha matriz y caracterizado por una estructura laminar con carga neta positiva o negativa neutralizada que puede intercalar dentro de dicha estructura laminar un principio activo. De este modo, se obtiene un compuesto formado por un sólido inorgánico laminar y el principio activo.

Normalmente, el material polimérico comprende aproximadamente el 50-99 % en peso de polímero (i), preferentemente, aproximadamente el 50-80 % o el 60-90 %, más preferentemente, aproximadamente el 80-90 % o el 80-99 %; el componente inorgánico (ii) que contiene el principio activo intercalado y/o absorbido en la superficie está presente en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 1-50 % en peso, preferentemente, aproximadamente el 50-20 % o el 10-40 %, más preferentemente, aproximadamente el 10-20 % o el 20-1 %.

Preferentemente, la cantidad de principio activo en comparación con el componente inorgánico se proporciona mediante la siguiente expresión:

$$\text{Carga (g/g)} = \alpha \times \text{PM} / (\text{PF} + \alpha \times \text{PM})$$

en la que α es la velocidad de intercalación, definida como el número de moles de principio activo intercalados y/o absorbidos por 1 mol de componente inorgánico, PM es el peso molecular (g/mol) del principio activo, PF es el peso fórmula (g/mol) del componente inorgánico que no comprende la molécula activa.

Preferentemente, el principio activo (iii) está presente en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 1-50 % en peso, más preferentemente, aproximadamente el 20-50 %, todavía más preferentemente, aproximadamente el 40-50 % con respecto al componente inorgánico. De manera obvia, este % está vinculado con el peso molecular de la molécula activa.

Otro objetivo de la descripción es un sistema para la fijación organizada en, como mínimo, dos o más capas superpuestas, en el que las capas individuales comprenden el mismo compuesto de intercalación con el mismo principio activo o compuestos de intercalación y principios activos diferentes entre los mismos.

Otro objetivo de la descripción es el proceso para preparar el sistema de fijación/dispersión, que comprende las etapas de: tratar el sólido laminar de manera que se le confiera al mismo una carga neta positiva o negativa, a continuación combinarlo con el principio activo elegido, en forma iónica también o transformado, de manera que se le confiera al mismo una naturaleza iónica, obteniendo de ese modo una premezcla o un compuesto de intercalación o más generalmente un material híbrido sólido inorgánico activo-principio activo, que a continuación se mezclará con la matriz polimérica elegida. Preferentemente, el compuesto de intercalación comprende el 1-50 % en peso de principio activo con respecto al sólido, preferentemente el 20-50 % o el 10-50 %, más preferentemente el 20-40 % o el 40-50 %, incluso si las cantidades mostradas son sólo indicativas y estrictamente dependientes del peso molecular de la molécula activa, la naturaleza del principio activo y del componente inorgánico y de la velocidad de intercalación y la utilización del sistema.

Todavía otro objetivo es la utilización del material polimérico, según la presente invención, para implementar películas para el envasado de productos alimenticios en forma líquida, sólida o semisólida.

Todavía otro objetivo de la presente descripción son los productos fabricados implementados con el material polimérico, tales como por ejemplo botellas, cuencos, bolsas, productos fabricados de múltiples capas, etc. Los productos fabricados implementados con el material polimérico de la descripción están caracterizados también por propiedades mecánicas optimizadas que dependen de la utilización final.

Todavía otro objetivo de la presente descripción son los productos fabricados implementados o recubiertos con un recubrimiento individual o de múltiples capas con el material polimérico, según la descripción.

Objetivos adicionales resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: cinética de liberación. Comparación entre la liberación de la molécula de ácido ascórbico incorporada directamente en el único polímero de policaprolactona y la liberación del mismo en el sistema de la descripción, en la que la matriz es policaprolactona en la que está dispersado el compuesto inorgánico de hidrotalcita, en cuyas moléculas está anclada la molécula de ácido ascórbico.

Tal cinética demuestra que, si el envase tiene que contener productos alimenticios acuosos, el principio activo (aunque lo permita la ley por contacto con productos alimenticios) será liberado mucho más lentamente y, por tanto, en cantidades inferiores, siendo el tiempo igual.

5 Descripción detallada de la invención

En el alcance de la presente invención, se utilizarán las siguientes definiciones con los siguientes significados:

10 Biodegradable: es un compuesto o producto o material que se puede utilizar en aplicaciones alimentarias que tiene la característica de poder ser asimilado por los microorganismos y, por tanto, entrar en los ciclos naturales;

15 Biocompatible: es un compuesto o producto o material que se puede utilizar en aplicaciones alimentarias y médicas, pudiéndose obtener también la biocompatibilidad con un tratamiento superficial de un material, no biocompatible en sí mismo;

Agente antimicrobiano: sustancia que inhibe el crecimiento de bacterias, mohos y hongos;

20 Antioxidante: sustancias utilizadas para reducir el deterioro de los productos alimenticios provocado por el contacto con el oxígeno del aire;

25 Sólido laminar es un compuesto inorgánico que no contiene carbono orgánico que, por la estructura química del mismo, forma un sólido que se dispone espacialmente como una secuencia de láminas, es decir, cristales que tiene un tamaño mucho más pequeño que los otros dos (ver el capítulo 1 del volumen VII de Comprehensive Supramolecular Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1996). Si las láminas portan una carga eléctrica (positiva o negativa), los iones de carga opuesta se colocan dentro de las galerías entre las láminas, para proteger la neutralidad eléctrica del sólido. Tales iones se pueden reemplazar por moléculas activas en forma iónica, a través de reacciones de intercambio iónico;

30 Compuesto de intercalación es el material obtenido después de la inserción (intercalación) de moléculas o iones atómicos o moleculares en la región entre láminas de sólidos laminares;

35 Sitio de intercalación es el sitio inorgánico en el que existe una carga neta (positiva o negativa dependiendo del tipo de material inorgánico), que será neutralizada por la molécula activa en forma iónica;

Principio activo es cualquier sustancia que tiene efectos útiles en la conservación y protección de los productos alimenticios;

40 Matriz polimérica es un sólido polimérico que se puede derivar de uno solo o una mezcla de homopolímeros o copolímeros, en su caso parcial o completamente reticulados, en el que se dispersa otro componente.

45 El sistema de liberación y anclaje, según la descripción, está caracterizado por que las moléculas de principio activo se fijan a las láminas de un sólido laminar inorgánico a través de enlaces iónicos, y el sistema de sólido laminar/principio activo resultante, denominado también compuesto de intercalación, se incorpora a continuación en una matriz polimérica.

Sistema de liberación y anclaje es un sistema en el que la molécula activa ha sido fijada con enlaces iónicos en el compuesto inorgánico y que se puede liberar en un entorno específico.

50 Polímeros que se pueden utilizar ventajosamente, según la presente invención, son los polímeros sintéticos biocompatibles o biodegradables sintéticos o naturales. Algunos ejemplos de clases de polímeros que se pueden utilizar son los siguientes: poliolefinas, polietilenglicoles, policaprolactonas y poliésteres, polilactidas, polianhídridos, polivinilpirrolidonas, poliuretanos, polisiloxanos, poliaminoácidos, poliacrilatos y polimetacrilatos, poliamidas, poliidmidas, polianilinas, poliacrilonitrilos, siliconas, poliéter-cetonas, poliéter-éter-cetonas, polietilenos de alta y baja densidad, polipropilenos, poliestirenos; polímeros naturales como polisacáridos en general, amidas, celulosas, quitinas, quitosanas, pectinas, gelatinas, proteínas, polipéptidos; tomados de manera individual o en una mezcla de los mismos, posiblemente funcionalizados y posiblemente parcial o totalmente reticulados, en su caso añadidos con aditivos como: estabilizadores, plastificantes; todo ello dentro del conocimiento del experto en la materia.

60 Se observó que la incorporación del compuesto de intercalación en la matriz polimérica mejora las propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de elasticidad y energía de rotura), térmicas (por ejemplo, aumento en la temperatura de transición vítrea y la temperatura de degradación térmica del polímero) de la misma y la permeabilidad a los gases, líquidos y vapores, permitiendo de ese modo implementar y procesar productos fabricados que tienen un alto módulo mecánico y una buena tenacidad.

65 El material polimérico para su utilización, según la presente invención, puede fijar y liberar moléculas activas, tales

como agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antimicrobianos, y se puede modular en un amplio intervalo, tanto en lo que respecta a las cantidades de moléculas ancladas, así como en lo que respecta a las liberadas con tiempo variable.

5 Además, el procedimiento de fijación, a través de enlaces iónicos, permite la liberación de las moléculas activas sólo a través de reacciones de intercambio iónico, la cinética del mismo depende de la concentración de enlaces iónicos, del tipo de contraión en solución, de la fuerza iónica de la solución, del pH, de la temperatura. Por tanto, es un sistema para fijar moléculas activas que, si es necesario, se pueden liberar, pero sólo en presencia de entornos interactivos concretos. A continuación, la liberación se puede modular en un amplio intervalo de situaciones y se
10 puede adaptar a requisitos específicos. Sobre todo, se puede utilizar en el envasado de productos alimenticios sólidos, semisólidos o líquidos.

La elección de la molécula activa depende de la aplicación, pudiendo oscilar entre agentes antimicrobianos, antioxidantes y agentes antimicrobianos.

15 Algunas de las posibles moléculas o principios activos que se pueden utilizar, según la presente invención, se notifican a continuación:

Conservantes antimicrobianos. E200-E299

- 20 • E200 Ácido sórbico (conservante)
- E201 Sorbato de sodio (conservante)
- 25 • E202 Sorbato de potasio (conservante)
- E203 Sorbato de calcio (conservante)
- E214 Para-hidroxibenzoato de etilo (conservante)
- 30 • E215 Sal sódica de para-hidroxibenzoato de etilo (“etilparabeno”) (conservante)
- E216 Para-hidroxibenzoato de propilo (conservante)
- 35 • E217 Sal sódica de para-hidroxibenzoato de propilo (“propilparabeno”) (conservante)
- E218 Para-hidroxibenzoato de metilo (conservante)
- E219 Sal sódica de para-hidroxibenzoato de metilo (“metilparabeno”) (conservante)
- 40 • E231 Ortofenilfenol (conservante)
- E232 Sal sódica de ortofenilfenol (conservante)
- 45 • E233 Tiabendazol (conservante)
- E234 Nisina (conservante)
- E235 Natamicina, pimaracina (conservante)
- 50 • E236 Ácido fórmico (conservante)
- E237 Formiato de sodio (conservante)
- 55 • E238 Formiato de calcio (conservante)
- E239 Hexametilentetramina, examina (conservante)
- E242 Dicarbonato de dimetilo (conservante)
- 60 • E249 Nitrito de potasio (conservante)
- E260 Ácido acético (conservante)
- 65 • E261 Acetato de potasio (conservante)

- E262 Acetato de sodio y diacetato de sodio (conservante)
- E263 Acetato de calcio (conservante)
- 5 • E264 Acetato de amonio (conservante)
- E270 Ácido láctico (conservante) (ácido) (antioxidante)
- E280 Ácido propiónico (conservante)
- 10 • E281 Propionato de sodio (conservante)
- E282 Propionato de calcio (conservante)
- 15 • E283 Propionato de potasio (conservante)
- E284 Ácido bórico (conservante)
- E285 Bórax, tetraborato de sodio (conservante)
- 20 **Antioxidantes: E300-E399**
- E300 Ácido ascórbico (vitamina C) (antioxidante)
- 25 • E301 Ascorbato de sodio (antioxidante)
- E302 Ascorbato de calcio (antioxidante)
- E303 Ascorbato de potasio (antioxidante)
- 30 • E304 Ésteres de ácidos grasos del ácido ascórbico (i) palmitato de ascorbilo (ii) estearato de ascorbilo (antioxidante)
- E306 Extractos naturales ricos en tocoferol (antioxidante)
- 35 • E307 α -tocoferol (sintético) (antioxidante)
- E308 γ -tocoferol (sintético) (antioxidante)
- 40 • E309 δ -tocoferol (sintético) (antioxidante)
- E310 Galato de propilo (antioxidante)
- E311 Galato de octilo (antioxidante)
- 45 • E312 Galato de dodecilo (antioxidante)
- E315 Ácido eritóbico (antioxidante)
- 50 • E316 Eritorbato de sodio (antioxidante)
- E320 Hidroxianisol butilado (BHA) (antioxidante)
- E321 Hidroxitolueno butilado (BHT) (antioxidante)
- 55 • E325 Lactato de sodio (antioxidante)
- E326 Lactato de potasio (antioxidante)
- 60 • E327 Lactato de calcio (antioxidante)
- E329 Lactato de magnesio (antioxidante)
- E330 Ácido cítrico (antioxidante)
- 65 • E331 Citratos de sodio: (i) citrato de monosodio (ii) citrato de disodio (iii) citrato de trisodio (antioxidante)

- E332 Citratos de potasio: (i) citrato de monopotasio (ii) citrato de tripotasio (antioxidante)
- 5 • E334 Ácido tartárico (L(+)-) (ácido) (antioxidante)
- E335 Tartratos de sodio: (i) tartrato de monosodio (ii) tartrato de disodio (antioxidante)
- E336 Tartratos de potasio: (i) tartrato de monopotasio (cremor tártaro) (ii) tartrato de dipotasio (antioxidante)
- 10 • E337 Tartrato de sodio y potasio (antioxidante)
- E338 Ácido fosfórico (antioxidante)
- E339 Fosfatos de sodio: (i) fosfato de monosodio (ii) fosfato de disodio (iii) fosfato de trisodio (antioxidante)
- 15 • E340 Fosfatos de potasio: (i) fosfato de monopotasio (ii) fosfato de dipotasio (iii) fosfato de tripotasio (antioxidante)
- ÁCIDO LIPOICO
- 20 • AMINOÁCIDOS SULFUROSOS (cistina, metionina, cisteína, taurina, ácido cisteico).
- BETACAROTENO o provitamina A (carotenoide)
- BIOFLAVONOIDES
- 25 • COENZIMA Q10
- E.D.T.A. (ácido etildiaminotetraacético)
- 30 • GLUTATIÓN
- LICOPENO (carotenoide)
- LUTEÍNA (carotenoide)
- 35 • MELATONINA
- METIONINA
- 40 • MSM
- NAC o N-acetil-cisteína
- PICNOGENOL
- 45 • POTASIO
- COBRE
- 50 • RESVETRALOL
- SELENIO
- VITAMINA A.
- 55 • VITAMINA C
- VITAMINA E
- 60 • ZEAXANTINA
- ZINC
- 65 • CLOROFILA
- ANTOCIANINA

- LICOPENO

Agentes antimicóticos

- 5 • METRONIDAZOL (BENZOATO)
- DOXICICLINA
- 10 • ACICLOVIR
- FAMCICLOVIR
- METISOPRINOL
- 15 • VALACICLOVIR (CLORHIDRATO)

Entre los sólidos inorgánicos laminares equipados con propiedades de intercalación (ver el capítulo 1 del volumen VII de Comprehensive Supramolecular Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1996) a los efectos de la presente invención, sólo se tomarán en cuenta aquellos con carga de la lámina negativa, contrarrestados por cationes insertados en la región entre láminas (los denominados sólidos laminares catiónicos) y aquellos con carga positiva, contrarrestados por aniones insertados en la región entre capas (los denominados sólidos laminares aniónicos) (entre láminas y entre capas se deben considerar sinónimos). Entre los primeros, se pueden mencionar de un modo no limitativo las arcillas catiónicas (montmorillonita, vermiculita, fluoroectorita, bentonita) y los fosfatos de circonio o titanio, que pueden intercalar, por medio de un proceso de intercambio catiónico, principios activos que contienen en la molécula un sitio que se puede convertir en catión, en general un sitio amínico que puede proporcionar un catión de amonio cuaternario. Entre los segundos, se deben considerar las hidrotalcitas sintéticas, también conocidas con el nombre de arcillas aniónicas o hidróxidos de lámina doble (denominadas por dos cationes existentes en la capa, por ejemplo, $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$, que pueden intercalar, por medio de un proceso de intercambio aniónico, principios activos con sitios que pueden proporcionar aniones, normalmente grupos carboxilo, fenólicos, sulfónicos, fosfónicos. Las matrices de elección por intercalación de fármacos de tipo aniónico son las hidrotalcitas sintéticas del tipo Mg - Al o Zn - Al con una proporción molar Mg(Zn)/Al que varía desde 1,5 hasta 4 y con una capacidad de intercambio aniónico que varía desde 2 hasta 5 mequiv./g.

En el caso de hidrotalcitas, el sólido laminar se deriva del $Mg(OH)_2$ mediante la sustitución Mg/Al, que crea un exceso de carga positiva, compensada por aniones existentes en las galerías (por ejemplo, Cl^- o NO_3^-). La carga depende de la extensión de la sustitución Mg/Al y se expresa como la densidad de carga que determina la capacidad de intercambio aniónico (mequiv./g). La fórmula general de las hidrotalcitas sintéticas o hidróxidos de lámina doble se puede expresar como la fórmula general (I):



en la que M(II) es un metal de valencia (II) preferentemente elegido de entre Mg, Zn, Co, Ni, Mn, Cu; M(III) es un metal de valencia (III) preferentemente elegido de entre Al, Cr, Fe, V, Co; A^{n-} es un anión con carga negativa n, que compensa la carga y se elige preferentemente de entre Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , aniones orgánicos; m es el número de moléculas del disolvente intercalado conjuntamente (S), en general agua, por peso fórmula del compuesto. En general, el número de moles x del catión M(III) por peso fórmula del compuesto varía desde 0,2 hasta 0,40 y su valor determina la densidad de carga de la capa y la capacidad de intercambio aniónico. El número de moles de disolvente intercalado conjuntamente, m, oscila habitualmente desde 0 hasta 2, dependiendo de la naturaleza de A y de la velocidad de intercalación (por ejemplo, 0,6 H_2O). Los sistemas similares a compuestos de hidrotalcita en los que, en el intervalo de la x considerada, existen varios cationes bivalentes (por ejemplo, Mg y Cu) o varios cationes trivalentes (por ejemplo, Al y Cr) se consideran siempre. Además, a los efectos de la presente invención, el hidróxido doble de fórmula $Al_2Li(OH)_2A^{n-}_{1/n}$ se considera componente inorgánico laminar.

55 Los aniones existentes en las galerías se pueden reemplazar, a través de reacciones de intercambio iónico, por moléculas orgánicas que tienen una carga negativa (por ejemplo, carboxilatos, sulfonatos, fosfonatos).

Se descubrió sorprendentemente que, cuando el compuesto de intercalación está dispersado a un nivel micro o nanométrico en la matriz polimérica, la cinética de liberación de la molécula activa, en las condiciones descritas por la "FUI Farmacopea Ufficiale Italiana" ("Farmacopea Oficial Italiana"), se reduce mucho en comparación con la de la molécula incorporada sola directamente en la matriz, y además, en este caso, se libera sólo si está en contacto con una solución acuosa que contiene aniones que permiten el intercambio iónico. De hecho, se cree que el proceso de liberación requiere la dispersión del principio activo en forma iónica del sólido laminar a la matriz polimérica y de esta última hacia el exterior, con una retrodispersión contemporánea de iones con el mismo signo que desde el exterior se dispersa en el polímero y se intercambia con el principio activo. Este mecanismo concertado está regulado por varios parámetros (temperatura, concentración y naturaleza de los iones que reemplazan la molécula activa,

dispersión del compuesto de intercalación en el polímero, su concentración, naturaleza de la molécula y del polímero) cuyo control permite variar la velocidad de anclaje, hasta anularla si es necesario.

5 El procedimiento para preparar el sistema de liberación es un proceso en múltiples etapas que proporciona la preparación de una premezcla que comprende el sólido inorgánico laminar y el principio activo. La premezcla, preferentemente en forma de micropartículas y nanopartículas, se mezcla a continuación con la matriz polimérica, según la técnica anterior conocida.

10 La preparación de la premezcla o el material híbrido sólido laminar inorgánico/principio activo comprende la etapa de anclar las moléculas del principio activo al sólido inorgánico con estructura laminar, habitualmente por medio de una reacción de intercambio iónico, que permite que entre el principio activo elegido en las galerías del sólido laminar inorgánico (complejo molécula-sólido inorgánico, denominado también compuesto de intercalación). El proceso se realiza según procedimientos conocidos, tal como se describe por ejemplo en AAPS Pharm. Sci. Tech. 2002; 3 (3) art. 26, que implica la dispersión del polvo del sólido laminar elegido en una solución que contiene el principio activo en forma iónica. El intercambio tiene lugar habitualmente con agitación de la solución a la temperatura elegida y utilizando volúmenes de solución y concentraciones adecuados para obtener el intercambio parcial o total de los iones existentes en el sólido de partida con el principio activo. Un ejemplo de preparación de un compuesto de intercalación para su utilización, según la presente invención, se describe en el ejemplo 1. El estado de la técnica anterior da a conocer que los complejos sólido laminar/principio activo, en los que el sólido laminar es hidrotalcita sintética, se pueden obtener también con los procedimientos conocidos con los términos precipitación directa, que es la precipitación de los hidróxidos dobles en presencia del principio activo en una forma aniónica, y la reconstrucción de la estructura laminar a partir de los óxidos mixtos en una solución acuosa que contiene el principio activo (ver: F. Cavani, F. Trifirò, A. Vaccari, Catal. Today, 11(1991)173).

25 El compuesto de intercalación se puede caracterizar mediante mediciones termogravimétricas, proporcionando la cantidad de material inorgánico residual después de la degradación térmica a 800 °C. Por diferencia, se obtiene la cantidad de principio activo existente en la mezcla; análisis difractométrico con rayos X, que proporciona la evidencia de intercalación de la molécula activa.

30 La elección del sólido inorgánico se realiza en función de la matriz polimérica y, sobre todo, del tipo de molécula activa. Una vez que se ha elegido la molécula orgánica, los parámetros que se pueden variar son:

35 1. Tipo de sólido inorgánico laminar. Se utilizarán sólidos con carga negativa de las láminas (arcillas esmécticas, fosfatos de Zr(Ti) laminares) para principios activos de tipo catiónico, se utilizarán sólidos con carga positiva de las láminas (hidrotalcitas naturales o sintéticas) para principios activos aniónicos. Ambos tipos de sólidos están en forma de polvo microcristalino con tamaños que varían normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 µm o 1-50 µm, preferentemente 0,1-10 µm o 30-50 µm.

40 2. Densidad de carga. Este parámetro es interesante, en concreto para la hidrotalcitas sintéticas que se pueden sintetizar, según el estado de la técnica anterior, con diferentes proporciones M(III)/M(II) y, por tanto, con diferente densidad de carga, seguido por una carga de principio activo diferente (desde 2 hasta 5 o de 2 a 4 mmol/g) y del sólido inorgánico, lo que permite una carga que se puede modular. La proporción M(III)/M(II) diferente se obtiene variando la estequiometría de la reacción para la preparación de la hidrotalcita. Tal como ya se ha descrito, la inserción tras la síntesis del catión trivalente en la lámina determina un exceso de carga positiva (cada catión trivalente confiere una carga elemental positiva) que debe ser equilibrada por aniones existentes en la región entre láminas, preferentemente a los efectos de la presente invención, los aniones son principios activos. La densidad de carga se puede variar variando el parámetro x en la fórmula general (I) ya notificada. La densidad de carga diferente determina una carga diferente en principio activo si se considera una velocidad de intercalación máxima. Se mide haciendo un análisis elemental de magnesio y aluminio. Dado que la proporción M(III)/M(II) determina la carga positiva de las láminas inorgánicas y dado que la proporción puede variar, se debe variar, por consiguiente, la cantidad de iones con carga opuesta. Esto hace posible modular la cantidad de moléculas activas, y el máximo recargable corresponderá al reemplazo máximo de los contraiones.

55 3. Extensión de la reacción de intercambio iónico, que implica un porcentaje de intercambio diferente y una carga de principio activo diferente. Es decir, es posible intercambiar sólo parcialmente los aniones ya existentes en el sólido laminar con el principio activo. Por ejemplo, si la carga en la lámina es de 0,37 moles por moles totales, la molécula activa se podría cargar hasta un máximo de 0,37, pudiéndose detener en valores más bajos (por ejemplo, 0,20 moles por moles totales).

60 Una vez preparado el compuesto de intercalación, este se incorpora en la matriz polimérica elegida. Dicha matriz polimérica puede ser biodegradable o no biodegradable, dependiendo de la utilización, y puede ser también un copolímero o una mezcla de polímeros y/o copolímeros, tal como se mostró anteriormente.

65 Los parámetros a tener en cuenta en la preparación del sistema de liberación y anclaje controlado son:

a) Tipo de sistema polimérico

b) Concentración del compuesto de intercalación en la matriz polimérica. Tal concentración puede variar ventajosamente desde el 0,1 % hasta el 40 % en peso inorgánico, que contiene la molécula activa.

c) Tipo de proceso de incorporación, las condiciones del mismo son elegidas por el experto en la materia según su conocimiento:

- de disolvente, por fundición;
- de la fusión, por fundición por inyección a presión o extrusión;
- de molienda con bolas (mezcla en un molino con esferas rígidas);
- de sonicación

(Ref. Michael Alexandre, Philippe Dubois Materials Science and Engineering, 28 (2000) 1-63; Sorrentino, Andrea; Gorrasi, Giuliana; Tortora, Mariarosaria; Vittoria, Vittoria; Costantino, Umberto; et. al. Polymer, volumen: 46 (2005) páginas 1601-1608).

Una vez obtenido el sistema de liberación, este se puede someter a procesamiento posterior para obtener los productos fabricados de los mismos para su utilización final. Algunas técnicas y los productos fabricados finales se muestran a modo de ejemplo y están dentro de la comprensión del experto en la materia:

- se pueden obtener películas y membranas compactas o porosas mediante fundición por inyección a presión o mediante fundición del disolvente;

- productos fabricados específicos, con forma preestablecida, que se pueden obtener mediante moldeo por inyección en la forma específica o torneados como tornillos;

- productos fabricados de múltiples capas.

Los parámetros, de los cuales depende la cinética de liberación de las moléculas activas, se puede modular y controlar en un amplio intervalo y con las indicaciones proporcionadas en el texto y, con su propio conocimiento, el experto en la materia puede descubrir las condiciones más adecuadas para implementar la presente invención. En general, los aspectos a evaluar son:

- Tipo de molécula activa;
- Tipo de material inorgánico en el que está anclada la molécula activa, a través de enlaces fuertes (iónicos) o débiles;
- Tipo de matriz polimérica, que comprende homopolímeros, copolímeros o mezclas;
- Concentración de la molécula activa anclada al compuesto inorgánico;
- Concentración del complejo (molécula activa-compuesto inorgánico) en la matriz polimérica;
- Tipo de procesamiento del producto fabricado (compacto o poroso).

Por tanto, está claro que, al elegir y controlar adecuadamente los parámetros ilustrados, es posible producir productos fabricados para varias aplicaciones en el sector de envasado activo de productos alimenticios.

Además, según los porcentajes del sólido laminar existentes en el mismo, el sistema aquí descrito adquiere propiedades mecánicas inesperadas (aumento en la resistencia a la compresión, a la temperatura, a la tracción, aumento en la capacidad de modelado en incluso formas complejas). Las características físicas aumentadas también permiten obtener productos fabricados con capas concéntricas que se pueden anclar, basándose en la superficie y el espesor de las mismas y la concentración en sólidos laminares, y permitir la liberación durante tiempos diferentes.

Ejemplo 1

Se añadió urea sólida a 0,5 mol/dm³ de una solución de cloruros metálicos, que tenía una fracción molar M(III)/[M(III) + M(II)] igual a 0,33, hasta que la proporción molar urea/[M(II) + M(III)] alcanzó el valor de 3,3. Se calentó la solución límpida, con agitación, a temperaturas entre 60 y 100 °C. Todos los materiales reunidos mostraron difractogramas de rayos X típicos de compuestos que pertenecen a la familia de hidrotalcitas (HTlc), pudiéndose escribir la fórmula

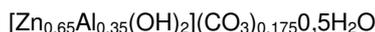
general de las mismas como



5 en la que M(II) puede ser Mg, Zn, Co, Ni, Mn, etc.; M(III) puede ser Al, Cr, Fe, V, Co, etc.; A^{n-} es el anión que compensa la carga y puede ser Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , aniones orgánicos, etc.; m es el número de moléculas del disolvente intercalado conjuntamente (S), por peso fórmula del compuesto. El número de moles x del catión M(III) por peso fórmula del compuesto en general varía entre 0,2 y 0,33, y el valor del mismo determina la densidad de carga de la capa.

10

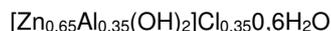
En el caso del presente ejemplo, se obtuvo un compuesto de fórmula:



15 Determinado a través de análisis elemental (muestra A).

Se tituló la muestra A con HCl 1 M en solución de NaCl 1 M. Se tituló la suspensión en un dispositivo pHstat y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Posteriormente, se centrifugó y se lavó el sólido húmedo tres veces con agua destilada y se secó en estufa. Se analizó el sólido cristalino por rayos X para controlar el intercambio realizado entre carbonato y cloruro. El análisis elemental demostró obtener el compuesto (muestra B):

20



Con el fin de obtener la forma de nitrato, se suspendió la muestra B en una solución 0,5 M de $NaNO_3$ durante 24 horas. Se lavó el sólido recuperado tres veces con agua desionizada descarbonatada y se secó en una solución saturada con NaCl (humedad relativa, H.R., 75 %). El compuesto obtenido tiene la fórmula $[Zn_{0,65}Al_{0,35}(OH)_2](NO_3)_{0,35} \cdot 0,6H_2O$ (muestra C).

25

Ejemplo 2

30

Se obtuvo la intercalación de la molécula de benzoato en la hidrotalcita en forma de carbonato tratando la forma de nitrato de la hidrotalcita con una solución acuosa del anión 0,5 M (proporción molar anión orgánico/ NO_3^- = 3) durante 24 horas a temperatura ambiente. Se lavó el sólido recuperado tres veces con agua desionizada y descarbonatada y se secó a una H.R. del 75 %. El compuesto de fórmula (muestra D): $[Zn_{0,69}Al_{0,31}(OH)_2](C_7H_5O_2)_{0,31} \cdot 1H_2O$ (LDH) (P.M._{total} = 142,99, el BZ del mismo es el 26,2 %).

35

Ejemplo 3

La molécula orgánica con funciones antimicrobianas, insertada dentro de la matriz polimérica constituida por el polímero biodegradable y biocompatible de poliprolactona (PCL) (Pm = 50000, Tf=60 °C), es el benzoato (BZ) $C_7H_5O_2$ (P.M.= 121) que está anclado a través de enlaces iónicos a la hidrotalcita $[Zn_{0,69}Al_{0,31}(OH)_2](C_7H_5O_2)_{0,31} \cdot 1H_2O$ (LDH) (P.M._{total} = 142,99, el benzoato (BZ) del mismo es el 26,2 %).

40

Se mezcló el compuesto LDH-BZ, preparado en la Universidad en Perugia, con el polímero mediante una técnica de molienda con bolas de alta energía (HEBM); esta técnica proporciona acontecimientos repetidos de transferencia de energía mecánica de un sistema de molienda constituido por 5 bolas de acero pequeñas al material que se va a moler, sistema que durante 1 h a una velocidad máxima de 580 g/s genera la energía química necesaria para la reacción entre el polímero y la hidrotalcita. Durante la molienda, se rompen las partículas de polvo, se forman superficies suaves, se dispersan y se unen los átomos. La molienda puede romper las cadenas poliméricas, al reducir el peso molecular de las mismas y producir fenómenos oxidantes.

45

Se mezcla la hidrotalcita de BZ, perfectamente secada durante una noche en una estufa de vacío a 80-100 °C, con la PCL en diferentes %: se preparan 3 g totales de mezclas con el 3 %, el 4,8 % y el 9 % en peso;

55

3 %: 2,91 g de PCL + 90 mg de LDH-Bz

5 %: 2,856 g de PCL + 0,144 g de LDH-Bz (muestra E)

9 %: 2,727 g de PCL + 0,273 g de LDH-Bz

60

Además, se preparará una mezcla correspondiente al 4,8 %, pero sólo con la molécula orgánica PCL-Bz con 2,856 g de PCL + 42 mg de Bz (Bz es el 26,2 % en LDH-Bz y, por tanto, será el 1,5 % en el total).

65

De cada mezcla, se toman 0,5 g de las mismas antes del proceso de molienda y se preparan mezclas mecánicas mediante mezcla simple en un mortero para comparar las diferentes técnicas. Se funden por inyección a presión los polvos de material compuesto, a T=80-90 °C y se vierten las películas obtenidas en agua/hielo, produciendo

películas homogéneas con un espesor de 0,1 mm, mientras que las mezclas mecánicas mediante fusión por inyección a presión produjeron películas no homogéneas con partes visibles de material inorgánico no mezclado perfectamente con el polímero.

5 Ejemplo 4

Con el fin de realizar las pruebas de liberación, se preparó una muestra de PCL con el 1,4 % de benzoato, no anclado a la hidrotalcita (muestra F), a modo de comparación. A partir de las muestras E (PCL con el 5 % de hidrotalcita que contiene benzoato) y F (PCL que contiene el 1,4 % de benzoato), se cortaron dos pequeños círculos homogéneos que pesaban, respectivamente, 35,32 mg y 33,28 mg. Cabe destacar que las concentraciones en porcentaje de benzoato en las dos muestras son iguales (1,4 %). Se sumergieron las dos muestras en 25 ml de solución fisiológica y, en un momento determinado, se colocó el líquido en contacto con la muestra en un espectrofotómetro de UV (2401Pc Shimadzu) y se determinó la absorbancia, correspondiente a la banda de absorción de la molécula de benzoato. La absorbancia es proporcional a la concentración de la molécula activa, según la fórmula:

$$A = \varepsilon c l$$

en la que c es la concentración, ε y l son constantes. A continuación, el aumento en absorbancia se puede relacionar directamente con el aumento en la concentración de benzoato, que pasa de la matriz sólida polimérica a la solución fisiológica.

La figura muestra la evolución del porcentaje liberado para la muestra F (PCL con benzoato) y E (PCL con hidrotalcita y benzoato). En la muestra F, a las 192 horas, se obtuvo una liberación de principio activo del 90 %, mientras que en la muestra E se obtuvo una liberación del 44,8 %.

A partir de la figura, cabe destacar que, cuando la molécula activa no está anclada a la hidrotalcita, sale rápidamente, completándose después de 200 horas en contacto con la solución, mientras que la salida en el segundo caso es mucho más lenta. Aún así, la figura muestra para el sistema de la presente invención una primera etapa de liberación rápida, que finaliza también a aproximadamente las 72 horas, y una segunda etapa lenta que continúa con una liberación lineal con el tiempo. Este efecto de dos etapas, en general existente en el sistema de liberación de la presente invención, constituye un efecto adicional de gran interés, ya que permite un pico inicial en el momento de mayor necesidad del principio activo y una liberación de mantenimiento gradual posterior.

Se observó un fenómeno importante adicional, que constituye una ventaja adicional del sistema descrito en el presente documento y es que el anclaje de la molécula activa en el compuesto laminar inorgánico permite una liberación más lenta: esto hace al sistema de la presente invención mucho más eficiente.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un material polimérico que comprende i) una matriz polimérica; (ii) un componente inorgánico dispersado dentro de dicha matriz y **caracterizado por** una estructura laminar con una carga neta positiva o negativa neutralizada que puede intercalar dentro de dicha estructura laminar un principio activo (iii),
5
- estableciendo dicho principio activo un enlace de tipo iónico con el componente inorgánico, constituyendo la combinación del componente inorgánico (ii) y del principio activo (iii) un compuesto de intercalación y
10
- consistiendo dicho componente inorgánico en hidrotalcitas sintéticas del tipo Mg-Al o Zn-Al con una proporción molar Mg(Zn)/Al que varía desde 1,5 hasta 4 y con una capacidad de intercambio aniónico que varía desde 2 hasta 5 mequiv./g
15
- en el sector de envasado de alimentos, en concreto en el envasado activo de alimentos.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica comprende, como mínimo, uno de entre los polímeros sintéticos o naturales, biocompatibles o biodegradables, sintéticos, que pertenecen a las siguientes clases: polietilenglicoles, policaprolactonas y poliésteres, polilactidas, polianhídridos, polivinilpirrolidonas, poliuretanos, polisiloxanos, poliaminoácidos, poliacrilatos y polimetacrilatos, poliamidas, poliimididas, polianilinas, poliacrilonitrilos, siliconas, poliéter-cetonas, poliéter-éter-cetonas, polietilenos de alta y baja densidad, polipropilenos, poliestirenos; polímeros naturales como polisacáridos en general, amidas, celulosas, quitinas, quitosanas, pectinas, gelatinas; tomados de manera individual o en una mezcla de los mismos, posiblemente funcionalizados y posiblemente parcial o totalmente reticulados.
20
3. Utilización, según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho material polimérico contiene el 50-99 % en peso de matriz polimérica y el 1-50 % en peso de componente inorgánico.
25
4. Utilización, según, como mínimo, una de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha hidrotalcita sintética está en forma de polvo microcristalino con tamaños en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 µm.
30
5. Utilización, según, como mínimo, una de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho principio activo se elige de entre fármacos de tipo aniónico.
6. Utilización, según la reivindicación 5, en la que la cantidad de dicho principio activo (iii), en comparación con el componente inorgánico verifica la siguiente expresión:
35

$$\text{Carga (g/g)} = \alpha \times \text{PM} / (\text{PF} + \alpha \times \text{PM})$$

- en la que α es la velocidad de intercalación, definida como el número de moles de principio activo intercalados y/o absorbidos en 1 mol del componente inorgánico, PM es el peso molecular (g/mol) del principio activo, PF es el peso fórmula (g/mol) del componente inorgánico que comprende el principio activo.
40

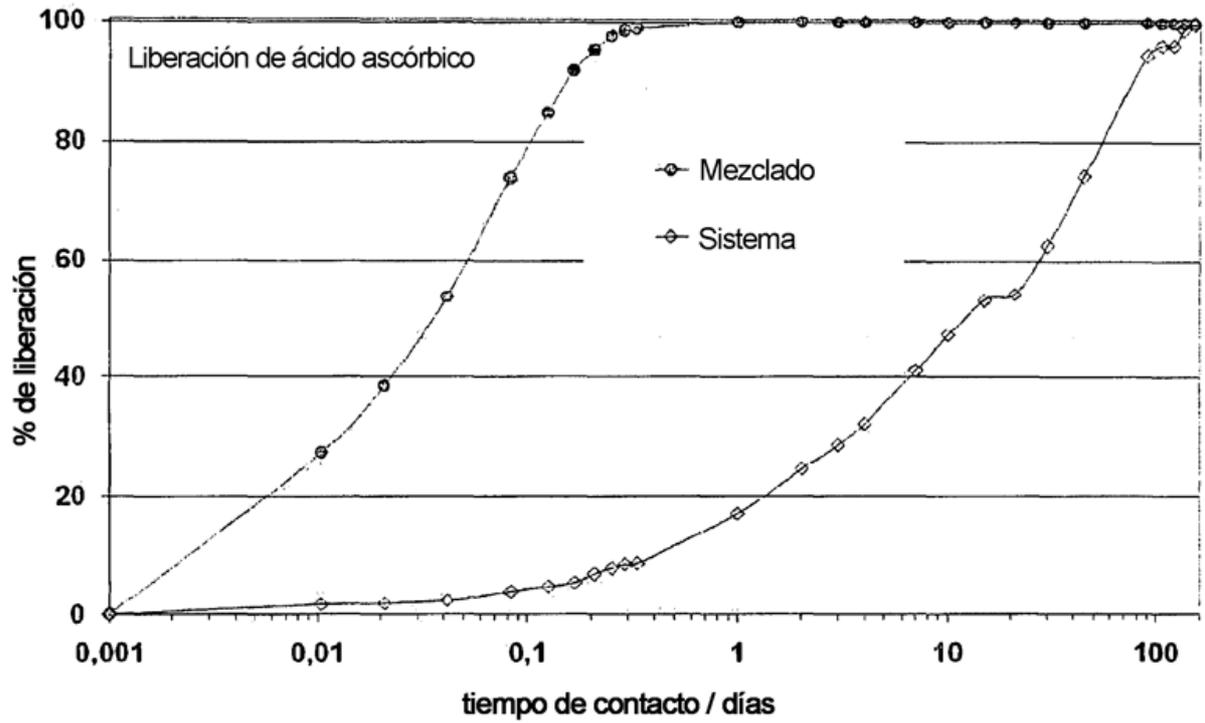


Fig. 1 - Liberación de ácido ascórbico anclado a la hidrotalcita y mezclado mecánicamente con la PCL (sistema) y ácido ascórbico mezclado mecánicamente con la PCL (mezclado)

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

• US 5466462 A

• WO 2004098574 A

10

Literatura no patente citada en la descripción

- *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2002, vol. 3 (3)
- *Int. J. of Pharmaceutics*, 2001, vol. 220, 23-32
- *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. Pergamon Press, 1996, vol. VII
- *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2002, vol. 3 (3), 26
- **F. CAVANI ; F. TRIFIRÒ ; A. VACCARI.** *Catal. Today*, 1991, vol. 11, 173
- **MICHAEL ALEXANDRE ; PHILIPPE DUBOIS.** *Materials Science and Engineering*, 2000, vol. 28, 1-63
- **SORRENTINO ; ANDREA ; GORRASI ; GIULIANA ; TORTORA ; MARIAROSARIA ; VITTORIA ; VITTORIA ; COSTANTINO ; UMBERTO.** *Polymer Volume*, 2005, vol. 46, 1601-1608