



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 761**

51 Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03715866 .4**
96 Fecha de presentación : **04.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1496871**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Cápsulas de polisacárido y métodos de preparación.**

30 Prioridad: **04.04.2002 NO 20021592**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **FMC Biopolymer AS.**
Tomtegt. 36
3013 Drammen, NO

72 Inventor/es: **Andersen, Peder, Oscar;**
Gaseröd, Olav y
Larsen, Christian, Klein

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Cápsulas de polisacárido y métodos de preparación.

5 La presente invención se refiere a métodos para preparar cápsulas sin soldadura que contienen aceite y que tienen una membrana de gel de polisacárido en su superficie externa.

Las cápsulas son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, nutracéuticas, veterinarias, alimentarias, agrícolas y aplicaciones especiales, tales como las bolas de pintura.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que la gelatina se ha usado, entre otros, en una gran variedad de productos alimenticios, tales como platos que contienen gelatina, carnes comprimidas, pasteles, y similares. También se sabe que la gelatina se ha usado para 15 administrar productos farmacéuticos en forma de cápsulas durante más de cien años. Tiene muchas propiedades físicas y químicas útiles, lo que favorece esta amplia variedad de aplicaciones.

La fuente principal de gelatina son los animales bovinos y los cerdos. La fuente de gelatina puede ser un problema para ciertas áreas potenciales de uso o para consumidores particulares. En todo el mundo, un gran número de personas 20 no pueden ingerir productos derivados de estos animales, debido a creencias religiosas o a necesidades y preferencias dietéticas. Además, al haber habido recientemente al menos un presunto caso de contaminación interespecies del ganado a humanos (al menos un presunto caso de encefalopatía espongiforme bovina, EEB, o “enfermedad de las vacas locas” en el Reino Unido), el uso de productos derivados de animales sin controlar ha perdido cierto grado de aceptación comercial. Se ha hecho evidente que son deseables las composiciones sustitutivas de la gelatina que no 25 deriven de animales.

Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.942.266 (patente 266) expone un método para la formación de cápsulas mediante el uso de alginatos, que comprende poner en contacto gotas líquidas de una composición de una disolución acuosa de una sustancia macromolecular hidrosoluble (tal como goma guar), de la cual al menos una porción es 30 mucílago de membrillo, una sustancia oleaginosa (tal como aceite animal o vegetal), una sal de metal polivalente hidrosoluble (tal como cloruro cálcico), con una disolución acuosa de una sal hidrosoluble de un ácido algínico, por lo que se forma una película insoluble en agua de una sal de ácido algínico en la superficie externa de la gota líquida. Como se informó en la patente 266, la cantidad de sustancia oleaginosa que se encapsula puede estar en el intervalo del 10% al 95% en peso de la gota líquida. Para encapsular dicha cantidad relativamente grande de sustancia oleaginosa 35 (preferiblemente el 30-85% en peso de la gota líquida), la composición de la gota líquida en la patente 266 es muy compleja; requiere la presencia de cantidades exactas de la sustancia macromolecular, el material oleaginoso, la sal de metal polivalente y otras sales; y la necesidad esencial de mucílago de membrillo. La retención de aceite con el uso de mucílago de membrillo condujo a formulaciones en las que la separación comenzó después de 30 minutos solamente, consúltese la columna 6, líneas 27-30.

La solicitud de patente JP n° 59166916 describe cápsulas blandas entéricas obtenidas mediante técnicas con toberas dobles. Estas técnicas se limitan a la provisión de cápsulas esféricas. Otro problema frecuente asociado a las cápsulas preparadas mediante estas técnicas son las cápsulas con paredes de grosor irregular, debido a las diferencias de densidad de las diferentes fases durante la preparación.

45 Los documentos JP 6055060 y JP 6079165 se refieren a cápsulas con película de revestimiento sin soldadura que contienen una preparación de tensoactivo y detergente, obtenidas mediante el uso de la técnica de toberas múltiples.

Así, se puede observar que se necesita un método mejorado y más simple para preparar cápsulas sin soldadura 50 robustas y estables, que comprendan cantidades relativamente grandes de materiales activos.

Otras referencias, tales como el documento de EE.UU. n° 4.702.921, describen la preparación de cápsulas que contienen membranas de gel de alginato, pero parecen usar una cantidad de agua que hace que las cápsulas sean 55 difíciles de secar.

Los presentes inventores han superado los problemas asociados a la técnica anterior, en la que las cápsulas contienen demasiada agua.

Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que se pueden preparar emulsiones compuestas de cantidades relativamente grandes de un material activo, tal como un aceite, o con otro material añadido, que ofrecen una alternativa a las combinaciones complejas de material activo, agua, y una diversidad de otros componentes. Por lo tanto, los objetivos de la presente invención incluyen: 1) un método para preparar cápsulas sin soldadura con una estabilidad elevada, mediante el uso de emulsiones acuosas que contienen cantidades relativamente grandes de aceites, 2) un método simple para preparar cápsulas sin soldadura con una estabilidad elevada, que encapsulan las emulsiones 65 acuosas de aceites anteriormente mencionadas con otros componentes sólidos, líquidos o gaseosos añadidos en una membrana de gel de polisacárido, y 3) opcionalmente, un método para secar y revestir las cápsulas de polisacárido de la emulsión para el uso subsiguiente. Además, la forma de las cápsulas se puede determinar antes de la preparación, y las cápsulas de forma esférica, ovalada, oblonga, o cilíndrica preparadas según los métodos de la presente inven-

ción tienen un grosor de la pared uniforme. Las cápsulas tienen una integridad y una estabilidad de almacenamiento excelentes durante un periodo de tiempo prolongado.

Resumen de la invención

Específicamente, esta invención se dirige a un método para preparar cápsulas sin soldadura que tienen una membrana de gel de polisacárido en la superficie externa, que comprende las etapas de (a) preparar una emulsión de aceite, agua, un emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y un ácido, en la que el aceite está presente en una cantidad de al menos el 50% en peso de la emulsión; con la condición de que la emulsión no contenga mucílago de membrillo, y (b) añadir porciones de la emulsión a un baño de gelificación acuoso que comprende al menos un polisacárido iónico, por lo que se encapsulan las porciones de emulsión en una membrana de gel de polisacárido, y opcionalmente (c) secar las cápsulas resultantes eliminando el agua.

En una realización preferida de la invención, el método para preparar las cápsulas sin soldadura comprende además la etapa de añadir un componente sólido, líquido o gaseoso adicional antes de la etapa b) a al menos uno de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido antes o después de la formación de la emulsión y la mezcla hasta formar una dispersión.

Las cápsulas se pueden producir con una diversidad de formas.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que se pueden encapsular emulsiones acuosas relativamente simples que contienen cantidades relativamente grandes de aceites en cápsulas de gel de polisacárido. Un método para preparar cápsulas sin soldadura que tienen una membrana de gel de polisacárido en la superficie externa comprende las etapas de: (a) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y un ácido, en el que el aceite está presente en una cantidad de al menos el 50% en peso de la emulsión; con la condición de que la emulsión no contenga mucílago de membrillo, y (b) añadir porciones de la emulsión a un baño de gelificación acuoso compuesto de al menos un polisacárido iónico, por lo que se encapsulan las porciones de la emulsión en una membrana de gel de polisacárido, y opcionalmente (c) secar las cápsulas resultantes.

La presente invención requiere que el aceite esté presente en una cantidad de al menos el 50% respecto del peso total de la emulsión. Esto significa que el contenido de aceite se calcula respecto del peso total del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido. La emulsión de la presente invención se puede usar como portador o vehículo para una diversidad de ingredientes, como se discute más adelante. Debería ser evidente, sin embargo, que la cantidad de al menos el 50% de contenido de aceite no tiene en cuenta la cantidad de cualquier otro componente añadido antes o después de la formación de la emulsión.

La emulsión de aceite y agua que se puede encapsular dentro del alcance de la presente invención es una emulsión en la que el aceite se selecciona de cualquier aceite, o combinación de aceites, que tenga utilidad en una forma encapsulada, por ejemplo, para el uso en la industria farmacéutica (farmacéutica en esta memoria incluye veterinaria y nutracéutica), alimentaria, nutricional, cosmética, agrícola y similares. Los aceites adecuados incluyen, sin limitación, los aceites derivados de animales, vegetales, microorganismos, o sus extractos; los aceites que son compuestos químicos derivados por medios sintéticos o de otro tipo, o sus formulaciones; los aceites que son ácidos grasos, ésteres, o sus derivados; los aceites que pueden ser un agente farmacéuticamente activo, un complemento nutricional, un aceite aromatizante, o un alimento. Los aceites dentro del alcance de la presente invención incluyen también los aceites que actúan como vehículos o disolventes para materiales activos liposolubles, tales como un agente farmacéuticamente activo liposoluble, un compuesto nutricional, un aromatizante, un perfume, un complemento, o un alimento. Otros aceites dentro del alcance de la presente invención son aquellos que incluyen emulgentes naturales. Uno de tales aceites es el aceite de soja, que contiene lecitina. La lecitina es útil en la producción de alimentos como emulgente en productos con un contenido elevado de grasas y aceites. Los aceites preferidos dentro del alcance de la presente invención son aquellos que son un líquido, o que se pueden hacer líquidos a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 95°C.

Una emulsión de aceite y agua se define como un sistema heterogéneo, en el que el aceite y el agua son inmiscibles y 1) el agua está dispersada íntimamente en el aceite, o 2) el aceite está dispersado íntimamente en el agua, en el que el material dispersado está en forma de gotitas. Si se deja en reposo, las gotitas dispersadas se unirán para formar gotitas más y más grandes, hasta que toda la fase dispersada se haya unido. Los agentes emulsificantes, o emulgentes, se usan para preservar la integridad de las gotitas dispersadas y para evitar la separación de las dos fases. Para permitir que los emulgentes eviten la separación de la fase oleosa y de la fase acuosa, los emulgentes tienen preferiblemente características químicas específicas. Entre las características preferidas de un emulgente está aquella según la cual poseen grupos 1) hidrófilos (hidrosolubles) y 2) lipófilos (liposolubles) en sus estructuras moleculares. La eficacia de un emulgente depende del equilibrio del peso molecular medio en peso de los grupos hidrófilos y lipófilos. El equilibrio, es decir, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (en adelante denominado "HLB") tiene un valor que puede oscilar de 1 en adelante. En general, los emulgentes con valores de HLB inferiores, por ejemplo 3-9, son más adecuados para preparar emulsiones agua en aceite, mientras los emulgentes con valores de HLB superiores, por ejemplo 9-18, son más adecuados para preparar emulsiones aceite en agua; sin embargo, hay emulgentes que son útiles para ambos tipos de emulsiones.

Los emulgentes adecuados en el contexto de la presente invención son compuestos químicos que tienen tanto un grupo hidrófilo como un grupo lipófilo, en los que el valor de HLB está en el intervalo de 1 a 19. Los ejemplos de tales emulgentes que tienen valores de HLB en el intervalo de 1 a 19 incluyen, sin limitación, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácido láctico de monoglicéridos, lecitinas, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, ésteres de ácido succínico de monoglicéridos, estearoil dilactato cálcico, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, ésteres de ácido diacetil tartárico de monoglicéridos, ésteres de polioxietilen sorbitán de ácidos grasos, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, y otros emulgentes. Los agentes emulsificantes pueden incluir también materiales particulados, tales como, por ejemplo, hollín (estabilizante de emulsiones agua en aceite) o polvo de sílice (estabilizante de emulsiones aceite en agua), como se conoce en general. Los emulgentes preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (comercializado con el nombre de TWEEN 20), polirricinoleato de poliglicerol (comercializado con el nombre y la marca comercial PGPR 90, de Danisco, Copenhague, Dinamarca), estearoil-2-lactilato cálcico (comercializado con el nombre y la marca comercial VERV K, de American Ingredients Company, Kansas City, MO, EE.UU.), monooleato de sorbitán (comercializado con el nombre y la marca comercial SPAN 80, de Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, EE.UU.), y sus mezclas. Los emulgentes más preferidos son monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán, polirricinoleato de poliglicerol, o sus mezclas.

Las emulsiones de aceite y agua de la presente invención contienen al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, una sal de metal polivalente, o un ácido. Por ejemplo, los polisacáridos, tales como los alginatos, forman geles a pH bajo, y por tanto se pueden usar ácidos, p. ej., iones de hidrógeno disociados, en la presente invención como agentes gelificantes. Una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, o ácido adecuado para el uso en la presente invención incluye cualquier sal o ácido orgánico o inorgánico que es capaz de disociarse hasta un estado iónico libre en agua, en el que los iones son capaces de formar un gel con un polisacárido iónico. Las sales adecuadas incluyen, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio, estroncio, bario, aluminio, magnesio, otras sales, y sus mezclas. Una sal preferida es cloruro cálcico, en forma hidratada o anhidra. Al incrementar el contenido de sal de la emulsión de aceite y agua, entre otras cosas, se incrementa el grosor de la membrana de gel de polisacárido cuando se forman las cápsulas, por lo que las cápsulas se hacen más resistentes. La sal está presente en la emulsión de aceite y agua en al menos una cantidad de formación de gel suficiente para formar de manera adecuada las membranas de gel de polisacárido que rodean las porciones de la emulsión de aceite y agua. Preferiblemente, dentro del alcance de la presente invención, la sal está presente en la emulsión de aceite y agua en una cantidad de hasta el 25% en peso de la emulsión, más preferiblemente del 2% en peso al 15% en peso de la emulsión.

En una primera realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión aceite en agua. La emulsión se puede preparar disolviendo en agua una sal de metal monovalente o polivalente (como se discutió anteriormente), por ejemplo, cloruro cálcico dihidrato y al menos un emulgente (como se discutió anteriormente), por ejemplo, monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán. La disolución resultante se puede homogeneizar después durante un tiempo en el cual se puede añadir lentamente un aceite, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de soja, ácido oleico o aceite mineral, para formar una emulsión aceite en agua sumamente viscosa. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión aceite en agua es una cantidad del 70% en peso al 98% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido, y, más preferiblemente, una cantidad del 85% en peso al 95% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido.

En una segunda realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión agua en aceite. La emulsión se puede preparar añadiendo una disolución acuosa de una sal de metal monovalente o polivalente (como se discutió anteriormente) y al menos un emulgente (como se discutió anteriormente), por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, a un aceite (como se discutió anteriormente) durante un tiempo en el cual la mezcla se puede homogeneizar para proporcionar la emulsión agua en aceite. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión agua en aceite es una cantidad del 65% en peso al 85% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido, y, más preferiblemente, una cantidad del 70% en peso al 80% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido. Como se expuso anteriormente, el aceite de soja contiene el emulgente natural lecitina. Las emulsiones agua en aceite de aceite de soja pueden ser estables durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo para que la emulsión se pueda encapsular sin la inclusión de un emulgente adicional.

En una tercera realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión agua en aceite en agua. Una emulsión agua en aceite en agua proporciona un medio para encapsular no solamente un aceite o una sustancia liposoluble, sino también una sustancia hidrosoluble o un ingrediente activo hidrosoluble. Por lo tanto, se puede añadir una fase interna compuesta de una disolución en agua de una sustancia hidrosoluble a una fase media compuesta de un aceite (como se discutió anteriormente) y un emulgente (como se discutió anteriormente), por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, durante un tiempo en el cual la mezcla se puede homogeneizar hasta formar una emulsión agua en aceite. La emulsión agua en aceite así formada se puede añadir después a una fase externa compuesta de una disolución acuosa de una sal de metal monovalente o polivalente (como se discutió anteriormente) y un emulgente (como se discutió anteriormente), por ejemplo, monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán, durante un tiempo en el cual la mezcla se puede homogeneizar para formar una emulsión agua en aceite en agua sumamente viscosa. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión agua en aceite en agua es una cantidad del 60% en peso al 90% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido, y, más preferiblemente, una cantidad del 70% en peso al 80% en peso del aceite, agua, emulgente y sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente y ácido.

Una emulsión preferida en el contexto de la presente invención es una emulsión aceite en agua como se discutió anteriormente en la primera realización. Un proceso de secado a una temperatura elevada, por ejemplo a alrededor de 60°C, para eliminar el agua de la emulsión aceite en agua antes de su encapsulación, puede eliminar gran parte del agua de la etapa de encapsulación, por lo que se proporciona una cápsula en una forma relativamente seca, si se desea una cápsula en forma seca. Por lo tanto, se puede acortar la duración de la etapa de secado de las cápsulas. Además, como ayuda para acortar la duración de la etapa de secado de las cápsulas, en el caso de que se desee, se puede sustituir parte del agua de la emulsión con un disolvente miscible con agua, por ejemplo un alcohol lineal o ramificado con una longitud de C₁-C₄ carbonos, por ejemplo, etanol.

En una realización preferida, la invención se dirige a un método para preparar cápsulas sin soldadura que tienen una membrana de gel de polisacárido en la superficie externa, que comprende las etapas de preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y un ácido, en el que dicho aceite está presente en una cantidad de al menos el 50% en peso de dicha emulsión; con la condición de que dicha emulsión no contenga mucílago de membrillo; y que comprende además la etapa de añadir un componente sólido, líquido o gaseoso adicional antes de la etapa b) a al menos uno de aceite, agua, emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido, antes o después de la formación de dicha emulsión, y mezclar hasta proporcionar una dispersión; y añadir porciones de dicha dispersión a un baño de gelificación acuoso compuesto de al menos un polisacárido iónico, por lo que se encapsulan dichas porciones de dicha dispersión en una membrana de gel de polisacárido, y opcionalmente secar las cápsulas resultantes eliminando el agua.

Los componentes añadidos se pueden añadir a al menos uno de aceite, agua, emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido de la emulsión, antes o después de la formación de la emulsión. Estos componentes adicionales pueden incluir uno o más de un agente farmacéutico, agente veterinario, un complemento nutricional, un agente agrícola, un alimento, un ingrediente cosmético, o excipiente. También se puede incluir material vivo, tal como líneas celulares y microorganismos, probióticos y enzimas, en las cápsulas de la invención. Los agentes activos farmacéuticos adecuados incluyen, sin limitación, un fármaco lipo-soluble o insoluble, y fármacos con una solubilidad en agua superior, tales como Paracetamol y Verapamilo HCl. Los complementos nutricionales adecuados incluyen hierbas, raíces, hojas, frutos, flores, pastos, cortezas, cáscaras de frutos, y minerales u oligoelementos minerales en forma iónica o elemental, tales como calcio, magnesio, zinc, selenio y hierro. Los agentes activos agrícolas adecuados incluyen herbicidas e insecticidas. Otros componentes adecuados incluyen, sin limitación, tintes; colorantes y pigmentos tales como dióxido de titanio y carbonato cálcico; plastificantes, tales como glicerol, sorbitol, maltitol y polietilenglicoles; polímeros estabilizantes, tales como quitosano; gomas de celulosa, carragenano, alginatos, alginato de propilenglicol, gelano, goma de xantano, goma de algarroba, goma guar, pectinas, goma arábiga, goma de tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, éteres de alquil celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa y agar-agar; conservantes tales como parabenos de alquiles inferiores, ácido benzoico, benzoato sódico, y alcohol bencílico; antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, sulfitos, L-tocoferol, hidroxianisol butilado y galato de propilo; compuestos disgregantes, y otros componentes.

Se pueden añadir otros componentes en forma líquida, tales como simeticona o vitamina E (α -tocoferol); en forma gaseosa, tal como dióxido de carbono y otros gases, y en forma de sólidos, tales como carbonato cálcico y fármacos insolubles. Los componentes sólidos pueden ser cristalinos o no cristalinos, y pueden estar en forma de polvos, fibras, partículas, nanopartículas o gránulos.

Las ventajas de añadir los componentes a la emulsión incluyen, por ejemplo, la capacidad de añadir grandes cantidades de ingrediente activo justo antes del proceso de gelificación, y la capacidad de minimizar el contacto con temperaturas elevadas, agua y un medio de cizalladura elevada, ya que esto puede destruir algunos componentes, por ejemplo mediante descomposición, oxidación y recristalización. Como resultado, las cápsulas sin soldadura pueden ser formas de dosificación sólidas farmacéuticas, veterinarias, agrícolas o nutracéuticas, y se pueden usar en aplicaciones especiales, tales como las bolas de pintura o como un producto cosmético, tal como los aceites de baño, etc.

Dependiendo de la emulsión usada y de los componentes añadidos, las cápsulas sin soldadura se pueden manipular para controlar la liberación del ingrediente activo como se desee en su uso final, p. ej., *in vivo* las cápsulas pueden estar en una forma de liberación inmediata o retardada.

Los componentes sólidos, líquidos o gaseosos añadidos se mezclan, antes o después de la emulsificación del aceite, agua, un emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y un ácido, para formar una dispersión, y estarán presentes en cantidades de hasta el 85% en peso de la cápsula seca. Preferiblemente, las cantidades de los componentes añadidos a la emulsión están presentes en cantidades del 30%-85% en peso de la cápsula seca.

Las cápsulas que tienen una membrana de gel de polisacárido en la superficie externa se forman añadiendo porciones de cualquiera de las emulsiones de aceite y agua, o sus dispersiones indicadas anteriormente, a un baño de gelificación acuoso compuesto de al menos un polisacárido iónico, por lo que se encapsulan las porciones de la emulsión o de la dispersión en una membrana de gel de polisacárido. La membrana de gel de polisacárido formada alrededor de las porciones de la emulsión o de la dispersión es el producto de la reacción de los iones de la sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente o ácido que están en la emulsión con un polisacárido iónico

que está en el baño de gelificación. Una concentración preferida del polisacárido iónico del baño de gelificación está en el intervalo del 0,1% al 10%, más preferiblemente en el intervalo del 0,5% al 7% en peso total de la disolución del baño de gelificación.

- 5 Los polisacáridos adecuados en el contexto de la presente invención incluyen carragenanos tales como kappa, kappa-II y iota-carragenanos, alginatos, quitosanos, pectinas tales como pectinas con número bajo de grupos metoxi y pectinas amidadas con número bajo de grupos metoxi, carboximetilcelulosa sódica, alginato de propilenglicol, o sus mezclas; sin embargo, un polisacárido preferido es un alginato.
- 10 Los alginatos, derivados, entre otros, de las algas pardas (*Phaeophyceae* sp.) son polímeros químicos lineales sin ramificar que contienen residuos de ácido β -D-manurónico (M) y ácido α -L-gulurónico (G) con uniones (1-4). Los alginatos no son copolímeros aleatorios, sino que consisten en bloques de residuos similares y alternantes, por ejemplo, MMMM, GGGG, y GMGM, y en general son útiles en forma de ácido alginico o de sus sales.
- 15 Un alginato adecuado para el baño de gelificación es un alginato que tiene un peso molecular medio en peso de 20.000 Daltons a 500.000 Daltons, que tiene un contenido de G de al menos el 30%, preferiblemente en el intervalo del 40% al 80%, o del 50% al 90%. Como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva, el peso molecular medio en peso se calcula determinando primero la viscosidad intrínseca, y después usando la ecuación de Mark-Houwink Sakurada, como en Martinsen, et al; "Comparison of Different Methods for Determination of Molecular Weights and
- 20 Molecular Weight Distribution of Alginates" (Carbohydr. Polym. 15: 171-193). Se ha descubierto que una mezcla de alginatos de pesos moleculares medios en peso bajos y altos en el baño de gelificación confiere propiedades preferibles a la membrana de la cápsula de gel de alginato que rodea a la emulsión. Por ejemplo, una mezcla preferida de alginatos está compuesta de (i) un alginato que tiene un peso molecular medio en peso bajo de 30.000 Daltons a 40.000 Daltons, y (ii) un alginato que tiene un peso molecular medio en peso alto de 150.000 Daltons a 500.000 Daltons.
- 25 El incremento de la proporción de alginato de peso molecular medio en peso alto proporciona una cápsula de gel de alginato más elástica. El incremento de la proporción de alginato de peso molecular medio en peso bajo proporciona un baño de gelificación menos viscoso y una velocidad de formación de cápsulas más favorable. Dependiendo de las características deseadas en la membrana de gel de alginato a formar alrededor de la emulsión, una proporción adecuada de alginato de peso molecular medio en peso bajo (i) respecto del alginato de peso molecular medio en peso alto
- 30 (ii) en el baño de gelificación está en el intervalo de 0,1 a 20 de (i) respecto de 1 de (ii) (0,1-20:1), respectivamente. Una proporción preferida de alginato de peso molecular medio en peso bajo (i) respecto del alginato de peso molecular medio en peso alto (ii) está en el intervalo de 1 a 16 de (i) respecto de 1 de (ii) (1-16:1), respectivamente. El baño de gelificación puede contener componentes adicionales para incluir, sin limitación, tintes, colorantes, agentes formadores de películas secundarios, plastificantes; tales como glicerol, sorbitol, maltitol y polietilenglicoles; agentes
- 35 desestabilizantes de emulsiones, agentes de ajuste de la densidad, conservantes, antioxidantes, sólidos, disgregantes, agentes antiespumantes y otros componentes.

Los métodos mediante los cuales las emulsiones o las dispersiones de aceite y agua se añaden al baño de gelificación controlan, entre otros, el tamaño de las cápsulas formadas. La emulsión o la dispersión, que puede estar en

40 forma de una pasta espesa o en forma de un líquido de viscosidad baja, se puede fragmentar, o se le puede dar forma de alguna manera en porciones, antes, o a la vez, de su adición al baño de gelificación. Los métodos adecuados para añadir la emulsión o la dispersión al baño de gelificación incluyen, sin limitación, echar gota a gota la emulsión desde una pipeta o una tobera, extrudir la emulsión a través de un mecanismo cortante, moldear la emulsión en un molde, y otros métodos.

45 La cápsula sin soldadura se puede producir con una diversidad de formas. La forma de las cápsulas producidas se puede determinar mediante el método de adición de la emulsión o de la dispersión al baño de gelificación, y mediante la composición específica de dicha emulsión o dispersión. Cuando se echa gota a gota una composición de viscosidad baja desde una pipeta, la forma de las cápsulas finales será esférica, mientras que cuando se echan

50 gota a gota composiciones de viscosidad elevada se pueden producir cápsulas ovaladas. Las composiciones muy viscosas se pueden moldear o extrudir ventajosamente. Cuando se usa un molde, el molde se puede seleccionar para proporcionar formas de cápsulas esféricas, ovaladas y oblongas. Cuando se extrude a través de una tobera y se corta con un dispositivo de corte, por ejemplo una cuchilla, un alambre, chorro de agua, láser o un dispositivo obturador de tipo diafragma, la forma de las cápsulas se puede determinar mediante el diámetro del orificio y la longitud del

55 fragmento de emulsión cortado. Si el diámetro del orificio está en el intervalo de la longitud del fragmento, la forma de las cápsulas puede ser esférica, y si la longitud del fragmento excede el diámetro del orificio, la forma de las cápsulas será ovalada, oblonga o cilíndrica. Debido al proceso de gelificación, la membrana gelificada formada en la superficie de los fragmentos añadidos al baño de gelificación sufrirá un cierto grado de contracción, a la vez que los bordes angulosos se redondearán. El grado de contracción está influido por la viscosidad de la emulsión o por la

60 cantidad de componente añadido al vehículo de emulsión.

La adherencia de la superficie de las porciones de la emulsión a añadir al baño de gelificación se puede reducir antes de añadirlas al baño de gelificación. La reducción de la adherencia de la superficie de las porciones de la emulsión puede ayudar a (a) asegurar la liberación completa de las porciones de cualquier dispositivo usado para formar, dar

65 forma (por ejemplo, un molde), o transferir las porciones al baño de gelificación; (b) incrementar la facilidad y la velocidad de manejo de las porciones; y/o (c) evitar la aglomeración o la adhesión de las porciones individuales de la emulsión mientras se añaden inicialmente al baño de gelificación. La adherencia de la superficie de las porciones de la emulsión se puede reducir mediante cualquier método adecuado que no interfiera con la formación de la membrana de

gel de polisacárido que rodea a las porciones de la emulsión una vez que se han añadido al baño de gelificación. Tales métodos adecuados para reducir la adherencia de la superficie de las porciones de la emulsión incluyen, sin limitación, i) secar la superficie, o ii) endurecer la superficie de cada porción de la emulsión, o iii) aplicar un revestimiento superficial a al menos parte de cada porción de la emulsión. Los revestimientos superficiales adecuados, tales como los agentes de liberación, agentes antiadherentes y lubricantes incluyen, sin limitación, polisacáridos, tales como alginatos, y otros polisacáridos; lactatos de alquilo C₁₀-C₁₅, tales como lactato de laurilo; silicato cálcico, malato de dioctilo, carbonato magnésico, D-manitol, sílice, sílice hidratada, talco; aceites y aceites hidratados, tales como aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de soja, aceite de jojoba, aceite de albaricoque, aceite de almendra, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, y otros aceites; ceras, tales como cera de lanolina, y otras ceras; celulosa microcristalina; estearatos, tales como estearato de isocetilo, estearoil estearato de isocetilo, estearato de isopropilo, estearato magnésico, estearato de zinc, y otros estearatos; derivados de glicerol, tales como behenato de glicerol, cocoato de glicerol, dioleato de glicerol, dioleato de glicerol SE, diestearato de glicerol, diestearato de glicerol SE, laurato de glicerol SE, oleato de glicerol SE, poli(metacrilato de glicerol), ricinoleato de glicerol SE, y otros derivados de glicerol; ácidos grasos, tales como ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, y otros ácidos grasos; polietilenglicol (PEG) y derivados, tales como PEG-6, PEG-100, PEG-200, estearato de PEG-40, y otros derivados de polietilenglicol; sus combinaciones, y otros revestimientos superficiales. Más preferiblemente, se pueden usar los alginatos como revestimiento superficial. En un método preferido, se puede dar forma a una porción de la emulsión o de la dispersión, por ejemplo, en un molde, en el que al menos una parte del molde se puede tratar con un revestimiento superficial adecuado, tal como un alginato, antes de moldear la porción de la emulsión o de la dispersión, por lo que se confiere un revestimiento superficial a al menos parte de la porción de la emulsión o de la dispersión. El molde se puede tratar con una alícuota del baño de gelificación que contiene un alginato al que se van a añadir las porciones de la emulsión o de la dispersión, o el molde se puede tratar con disoluciones diferentes de un alginato.

En ciertos métodos de formación de cápsulas, las porciones de la emulsión o de la dispersión se pueden añadir, o desviar de alguna manera, al baño de gelificación en un punto por debajo de su superficie. Preferiblemente, el baño de gelificación se agita a una velocidad suficiente para evitar que las cápsulas se adhieran entre sí a medida que se forman.

Durante la etapa de encapsulación de la emulsión o de la dispersión de aceite y agua como se expuso anteriormente, es preferible que el baño de gelificación se mantenga a una temperatura de al menos 20°C, y, más preferiblemente, en el intervalo de 30°C a 70°C. De manera ventajosa, la membrana de gel formada puede tener un nivel más elevado de sólidos de alginato cuando se lleva a cabo la etapa de encapsulación a una temperatura elevada. Además, el incrementar la temperatura puede incrementar la velocidad de gelificación y por tanto disminuir los tiempos de procesamiento, y también proporciona cápsulas con una apariencia mejorada y brillante. Si se prefiere un agente formador de película secundario en el baño de gelificación como se expuso anteriormente, puede ser ventajoso añadirlo al baño de gelificación en el intervalo anteriormente mencionado de temperaturas elevadas. Las disoluciones de ciertos agentes formadores de películas secundarios adecuados, tales como kappa, kappa-II y iota-carragenanos y agar-agar, forman geles a temperatura ambiente, pero son líquidos a temperaturas elevadas. El agente formador de película secundario líquido, cuando se disuelve completamente en el baño de gelificación, se convierte en una parte integral de la cápsula de gel de polisacárido, una vez que se forma la cápsula. Después del enfriamiento, el agente formador de película secundario puede solidificar o gelificar, por lo que se proporciona una resistencia añadida a la cápsula. Las concentraciones variables de un agente formador de película secundario proporcionan niveles variables de resistencia a las cápsulas.

Las características deseadas de las cápsulas pueden ser optimizadas durante la etapa de encapsulamiento por un experto en la técnica, dependiendo de los materiales usados. En general, esta etapa se puede llevar a cabo durante un periodo de tiempo de hasta 240 minutos desde el comienzo de la adición de las porciones de la emulsión o de la dispersión de aceite y agua, preferiblemente durante 2 minutos a 60 minutos, y más preferiblemente durante 5 minutos a 20 minutos. Las cápsulas preparadas mediante los métodos expuestos anteriormente tienen un diámetro de cápsula en el intervalo de 1 milímetro a 40 milímetros, aunque el diámetro de la cápsula preparada no está limitado por el método de preparación. El grosor de la membrana de gel de las cápsulas preparadas mediante los métodos expuestos anteriormente está en general en el intervalo de 0,3 milímetros a 4 milímetros.

Dependiendo del uso final deseado de las cápsulas, puede ser preferible que las cápsulas estén secas. En una etapa de secado, se elimina el agua que está contenida en la emulsión de aceite y agua ya encapsulada, y el agua de la propia membrana de gel. Una vez "secadas", se considera que las cápsulas están en una "forma seca", aunque un experto en la técnica entenderá que una cápsula en forma seca puede incluir cierta cantidad de agua, por ejemplo, hasta alrededor de un 20%. Preferiblemente, el contenido de agua de las cápsulas es menor del 10% respecto del peso total de las cápsulas secadas. Una vez secada, la membrana de gel de polisacárido de la cápsula se hace más firme, y se encoge para formar una película de gel de polisacárido seca más delgada en la superficie externa de la cápsula. Preferiblemente, el contenido dentro de la cápsula después del secado está presente en una cantidad de al menos el 70% en peso de la cápsula, más preferiblemente al menos el 90% en peso. De forma ventajosa, las cápsulas preparadas mediante los métodos de la presente invención, compuestas por las cantidades de los contenidos expuestos anteriormente, no pierden su forma tras el secado, y por lo tanto parecen lisas y sin soldadura. Además, en las cápsulas que contienen la emulsión, y posiblemente con un componente líquido adicional añadido, el núcleo cambia de no ser transparente a ser transparente a medida que el agua de la emulsión o de la dispersión se elimina durante la etapa de secado. La emulsión, durante la etapa de secado, se puede separar completamente en una fase oleosa clara, debido a la desestabilización de

la emulsión, o se puede secar deshidratando, y por lo tanto manteniendo, la estructura de la emulsión encapsulada. Es preferible una apariencia lisa y sin soldadura cuando las cápsulas se van a usar, entre otros, como una dosis para un compuesto farmacéutico, un complemento nutricional, un producto alimenticio, un producto agrícola, un fertilizante, o similares. La etapa de secado se puede llevar a cabo mediante cualquier método que proporcione cápsulas en una forma seca, tal como, sin limitación, el secado de las cápsulas expuestas a la atmósfera, el secado de las cápsulas en un aparato de lecho fluidizado, el secado de las cápsulas en un recipiente de revestimiento perforado, y otros métodos de secado conocidos en la técnica.

Además, de nuevo dependiendo del uso final deseado de las cápsulas, puede ser ventajoso que las cápsulas se revistan, por ejemplo, con un agente formador de película secundario, o un agente secuestrante, o un agente formador de película secundario y un agente secuestrante. El revestimiento de las cápsulas se prefiere, por ejemplo, cuando es necesario alterar las propiedades de disolución de las cápsulas así formadas, cuando es necesario alterar la solubilidad en agua y en el cuerpo de un mamífero, para incrementar la resistencia de las cápsulas, para cambiar el color de las cápsulas, para alterar la permeabilidad gaseosa de las cápsulas, y para otros fines conocidos por un experto en la técnica. Los agentes formadores de películas secundarios incluyen, sin limitación, polímeros gelificantes y no gelificantes, y polímeros entéricos, por ejemplo, alginatos, alginato de propilenglicol, carragenanos, pectinas tales como pectinas con número elevado de grupos metoxi (HM), pectinas con número bajo de grupos metoxi (LM), y pectinas amidadas con número bajo de grupos metoxi, quitosanos, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de metil celulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(butirato-acetato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo y otros polímeros entéricos, cetil hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa, cera de lanolina, poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), goma guar, goma arábica, goma de gelano, goma de algarroba, goma de xantano, goma de tragacanto, almidones, maltodextrinas, y otros agentes formadores de películas secundarios.

Los perfiles de disolución de las cápsulas se pueden modificar para que sean de liberación inmediata o de liberación entérica o retardada, dependiendo del tipo de polisacárido y de los otros materiales, tales como agentes formadores de películas secundarios, que se usen, así como de sus cantidades. Las definiciones de “entérico”, “liberación inmediata” y “liberación retardada” son las establecidas en la Farmacopea de EE.UU., y tales definiciones se incorporan en esta memoria como referencia. Los polisacáridos, los agentes formadores de películas secundarios y otros materiales que se pueden usar para modificar tales propiedades se describen también en la Farmacopea de EE.UU., y los ejemplos de los mismos se incorporan en esta memoria como referencia. Los ejemplos de agentes formadores de películas secundarios de tipo entérico incluyen acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de metil celulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(butirato-acetato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, o sus mezclas. Los agentes formadores de películas secundarios de liberación inmediata incluyen compuestos tales como alginato de propilenglicol, poli(alcohol vinílico), carragenanos, pectinas, quitosanos, goma guar, goma arábica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidones, maltodextrinas o sus mezclas. Los agentes formadores de películas secundarios se pueden añadir al baño de gelificación en una cantidad de hasta el 40% en peso de dicho baño de gelificación.

Los agentes secuestrantes incluyen, sin limitación, citrato sódico, sales de fosfato, ácido etilendiamintetraacético y sus sales (EDTA), ácido etilenglicol-bis(β -aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), y otros agentes secuestrantes. También se puede usar el lavado de las cápsulas con una disolución acuosa de alcohol y agentes secuestrantes para incrementar la solubilidad en agua de las cápsulas.

Las cápsulas se podrían lavar o aclarar con una disolución acuosa tal como agua, o con una disolución acuosa de alcohol tras la etapa de encapsulación, y antes de la etapa de revestimiento y secado opcional. Las cápsulas lavadas o aclaradas también se podrían transferir posiblemente a un baño de endurecimiento, antes de secarlas y revestirlas.

Aunque el secado y el revestimiento de las cápsulas se pueden llevar a cabo por separado sin un orden especial, un método preferido en el contexto de la presente invención es llevar a cabo la etapa de secado y la etapa de revestimiento de manera simultánea. El secado y el revestimiento simultáneo de las cápsulas se puede llevar a cabo, por ejemplo, 1) sometiendo a las cápsulas húmedas a un presecado durante un corto periodo de tiempo (alrededor de 10 minutos) en un aparato de lecho fluidizado, 2) añadiendo una disolución de revestimiento, y después 3) sometiendo a las cápsulas revestidas a otro periodo de secado, normalmente más largo, para proporcionar las cápsulas en forma seca. Un “aparato de lecho fluidizado” es un dispositivo que se puede usar para secar y/o revestir las cápsulas, en el que las cápsulas se colocan en una corriente de aire (el fluido) a una velocidad que provoca que las cápsulas floten en la corriente de aire, por lo que se consigue que se sequen. Un dispositivo semejante se comercializa con el nombre y la marca comercial de STREA-1, fabricado por Niro-Aeromatic Ltd, Hauptstrasse 145, CH-4416 Bubendorf, Suiza.

Las cápsulas en forma seca pueden tener diámetros de cápsula variables, dependiendo del uso deseado; p. ej., el diámetro de la cápsula puede ser relativamente pequeño o algo más grande, y está en el intervalo de 0,5 milímetros a 35 milímetros, en el que la película de gel de polisacárido seca tiene un grosor en el intervalo de 40 μ m a 500 μ m.

ES 2 312 761 T3

Se supone que las cápsulas de polisacárido preparadas mediante los métodos expuestos en esta memoria se podrían preparar en un proceso continuo o en un proceso por cargas, el que se prefiera para la producción de cápsulas adecuadas.

5 El término “plastificante” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade a la emulsión o al baño de gelificación, ayuda a unir agua a la membrana de la cápsula de polisacárido una vez que se forma, por lo que se favorece el ablandamiento de la membrana de la cápsula. Los plastificantes se pueden añadir también a la emulsión para ablandar el contenido de las cápsulas. La expresión “agentes formadores de películas secundarios” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade al baño de gelificación, o cuando se reviste con él la cápsula en una
10 etapa diferente, ayuda a alterar las propiedades de la cápsula, por ejemplo, la resistencia, elasticidad, permeabilidad gaseosa, solubilidad, y apariencia. La expresión “polímeros estabilizantes” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade a la emulsión, ayuda a estabilizar la emulsión de aceite y agua incrementando la viscosidad de la fase acuosa. La expresión “desestabilizante de la emulsión” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade al baño de gelificación, favorece la desestabilización de la emulsión en el baño de gelificación. La expresión
15 “agente de ajuste de la densidad” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade al baño de gelificación, favorece el sumergimiento de la emulsión en el baño de gelificación. La expresión “agente secuestrante” significa cualquier compuesto o material que, cuando se usa como tratamiento para las cápsulas, une o acompleja el calcio, u otros iones de gelificación, en la membrana o la película de la cápsula de polisacárido, por lo que cambia las características físicas de la cápsula, por ejemplo, hace que las cápsulas sean más hidrosolubles. El término “antioxidante”
20 significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade a la emulsión o al baño de gelificación, ayuda a evitar la oxidación del ingrediente activo, por ejemplo un aceite. El término “conservante” significa cualquier compuesto o material que, cuando se añade a la emulsión o al baño de gelificación, ayuda a evitar el crecimiento bacteriano en la cápsula. La expresión “temperatura ambiente” significa una temperatura en el intervalo de 20°C a 30°C.

25 La expresión “agente antiespumante” significa un compuesto que evita la formación de espuma cuando se añade al baño de gelificación.

El término “dispersión” significa un sistema en el que hay dispersas partículas de cualquier naturaleza, p. ej. sólidas, líquidas o gaseosas, en una fase continua de una composición o estado diferente.

30 La presente invención se describe a continuación con más detalle mediante referencia a los siguientes ejemplos, pero se debería entender que no se considera que la invención se limite a ellos. A menos que se indique de otra manera en esta memoria, todas las partes, porcentajes, proporciones y similares están en peso.

35 Ejemplo 1

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión agua en aceite-aceite de soja

Se añadió una disolución de 15,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato (Merck, Alemania) en 10,0 gramos de agua a una mezcla de 0,0001 gramos de polirricinoleato de poliglicerol (emulgente-PGPR 90) y 75,0 gramos de aceite de
40 soja (Mills, Noruega). La mezcla se agitó enérgicamente durante aproximadamente 30 segundos mediante el uso de un homogeneizador, lo que proporcionó una emulsión agua en aceite. La emulsión se echó después por partes en un baño de gelificación compuesto de 2,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200, PM=387.000 Daltons; FMC Corporation, Filadelfia, PA), 16,0 gramos de alginato de peso molecular medio en
45 peso bajo (PROTANAL LFR 5/60, PM=35.000 Daltons; FMC Corporation), 20,0 gramos de glicerol (plastificante), 2,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (agente desestabilizante de emulsiones, Tween 20, Fluka), 500 gramos de etanol (96% Arcus, Noruega) (agente desestabilizante de emulsiones-agente de ajuste de la densidad), y 1460 gramos de agua. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de 22°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 9 minutos, tras cuyo tiempo las
50 cápsulas así formadas permanecieron en el baño de gelificación durante un periodo de aproximadamente una hora. Tras este tiempo, las cápsulas se recuperaron del baño de gelificación y se aclararon con agua, lo que proporcionó cápsulas de alginato que tenían un diámetro de alrededor de 4 mm. Las cápsulas se secaron después durante aproximadamente 18 horas en una mesa de laboratorio con aire de un ventilador circulando sobre ellas. Tras la finalización del secado, se colocó una parte de las cápsulas en un baño de agente secuestrante de 100 gramos de una disolución acuosa de
55 citrato trisódico dihidrato 0,1 molar (Merck), 2% de glicerol, y 20% de etanol durante aproximadamente 90 minutos. Después de este tiempo, las cápsulas se extrajeron del baño de agente secuestrante, se aclararon con agua, y se secaron como se expuso anteriormente. Una muestra de las cápsulas se colocó en agua, en la que las cápsulas se disolvieron en aproximadamente 15 minutos. Las cápsulas sin tratar con el agente secuestrante no se disolvieron en agua.

60 Ejemplo 2

Preparación y encapsulación con carragenano de una emulsión agua en aceite-aceite de soja

Se preparó una emulsión agua en aceite de una manera análoga a la del Ejemplo 1, en la que la emulsión agua en aceite estaba compuesta de 65,0 gramos de aceite de soja, 1,0 gramo de cloruro cálcico dihidrato, 6,5 gramos de cloruro potásico (Merck), y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión agua en aceite. La emulsión agua en aceite se añadió a un baño de gelificación, preparado también de una manera análoga a la del
65 Ejemplo 1, en el que el baño de gelificación está compuesto de 4,5 gramos de kappa carragenano (FMC Corp.), 75,0

gramos de etanol (agente desestabilizante de emulsiones-agente de ajuste de la densidad), 0,3 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20), y 220,2 gramos de agua desionizada. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de carragenano así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de aproximadamente una hora antes de recuperarlas y secarlas de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que proporcionó cápsulas redondas de alrededor de 4 mm de diámetro.

Ejemplo 3

Preparación y encapsulación con carragenano-alginato de una emulsión agua en aceite-aceite de soja

Se preparó una emulsión agua en aceite de una manera análoga a la del Ejemplo 1, en la que la emulsión agua en aceite estaba compuesta de 65,0 gramos de aceite de soja, 16,1 gramos de cloruro cálcico dihidrato, y 6,4 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión agua en aceite. La emulsión agua en aceite se añadió a un baño de gelificación, preparado también de una manera análoga a la del Ejemplo 1, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 0,75 gramos de carragenano, 0,75 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 0,30 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20), 3,0 gramos de glicerol, y 295,2 gramos de agua desionizada. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de carragenano-alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de aproximadamente una hora antes de recuperarlas y secarlas de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que proporcionó cápsulas redondas de alrededor de 8-9 mm de diámetro.

Ejemplo 4

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de soja

Se añadieron lentamente 130,0 gramos de aceite de soja a una disolución de 7,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada con agitación a una velocidad moderada mediante el uso de un homogeneizador. Tras la finalización de la adición, la mezcla se agitó enérgicamente durante aproximadamente 2 minutos mediante el uso de un homogeneizador, lo que proporcionó una emulsión aceite en agua. La emulsión se añadió después echando porciones de la emulsión a través de una tobera (7 mm de diámetro) en un baño de gelificación compuesto de 12,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL LF 10/60; PM=180.000 Daltons; FMC Corporation), 48,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 240,0 gramos de glicerol (plastificante) y 2100 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de alrededor de 60°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 2 minutos. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. Durante el periodo de 30 minutos, se extrajeron muestras de las cápsulas a los 5, 10, 15 y 30 minutos del tiempo de permanencia en el baño de gelificación. Una porción de cada muestra de las cápsulas se secó de una manera análoga a la del Ejemplo 1. Después se ensayó la elasticidad y la resistencia a la fractura de las cápsulas secadas sometiendo a las muestras de las cápsulas a ensayos de compresión mediante el uso de un analizador de texturas (TA-XT2, fabricado por Stable Micro Systems, Vienna Court, Lammam Road, Godalming, Surrey GU7 1Y1, Inglaterra). También se analizó el grosor de la película y el grosor del gel, respectivamente, en las cápsulas secadas y húmedas dividiendo las muestras de las cápsulas y observando la sección transversal con un microscopio óptico (OPTIPHOT, fabricado por Nikon Corporation, Fuji Building 2-3, Marunouchi 3-chrome, Chioda-ku, Tokio, Japón). Como se expone en la tabla 1 siguiente, los resultados de estos ensayos indican que a medida que se alarga el tiempo de permanencia en el baño de gelificación, disminuye la elasticidad de las cápsulas; y se incrementa la resistencia a la fractura, el grosor del gel antes del secado, y el grosor de la película seca de las cápsulas.

TABLA 1

Cápsula	Tiempo en el baño de gelificación (minutos)			
	5	10	20	30
Elasticidad (fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm)	0,16	0,29	0,39	0,44
Resistencia (fuerza (kg) para la fractura)	11,7	14,8	18,5	18,9
Grosor de la membrana de gel (antes del secado) (en mm)	0,88	0,98	1,05	1,10
Grosor de la película de gel seco (en µm)	100	130	140	150

ES 2 312 761 T3

Las cápsulas que se dejaron en el baño de gelificación durante el periodo de 30 minutos completo tuvieron forma ovalada, y tuvieron un diámetro de alrededor de 7 mm y una longitud de 11 mm. La temperatura de procesamiento elevada dio como resultado una velocidad de gelificación más rápida, un contenido de sólidos superior en la membrana de gel antes del secado, y cápsulas con una apariencia más brillante después del secado.

Ejemplo 5

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de pescado

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 110,9 gramos de aceite de pescado (Møller's Cod Liver Oil, Peter Møller), 4,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,0 gramo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, preparado también de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 0,6 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (agente desestabilizante de emulsiones) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas de alginato así formadas tuvieron una forma ovalada, y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 11 mm de longitud. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

Ejemplo 6

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite mineral

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 111,9 gramos de aceite mineral (White light, Aldrich), 4,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,0 gramo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, preparado también de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 0,6 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (agente desestabilizante de emulsiones) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas de alginato así formadas tuvieron una forma ovalada, y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 11 mm de longitud. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1.

Ejemplo 7

Preparación y encapsulación con quitosano de una emulsión aceite en agua-aceite de soja

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 70,0 gramos de aceite de soja, 2,2 gramos de polifosfato sódico (Calgon) (sal de metal polivalente), 0,8 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. El baño de gelificación se preparó disolviendo 15,0 gramos de glicerol (plastificante) y 6,0 gramos de quitosano (C1210, Pronova Biopolymer) en 279,0 gramos de agua desionizada. Después se diluyó una alícuota de 150,0 gramos de la disolución de quitosano con 150,0 gramos de agua desionizada. La emulsión aceite en agua preparada anteriormente se añadió gota a gota a la disolución de quitosano. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión aceite en agua. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de quitosano así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de 30 minutos, antes de recuperarlas y secarlas de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que produjo cápsulas redondas de alrededor de 7 mm de diámetro.

Ejemplo 8

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: revestimiento con una película secundaria de alginato

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 115,7 gramos de aceite de soja, 3,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación, también preparado de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 0,6 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), 60,0 gramos de etanol (agente desestabilizante de emulsiones) y 519,6 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión aceite en agua. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de 90 minutos antes de recuperarlas, lo que

ES 2 312 761 T3

proporcionó cápsulas ovaladas de alrededor de 7-8 mm de diámetro y 10 mm de longitud. Las cápsulas recuperadas se colocaron después en un aparato de lecho fluidizado a temperatura ambiente, en el que se secaron durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. Se preparó una disolución de revestimiento, compuesta de 7,5 gramos de alginato (PROTANAL LF 10/60), 7,5 gramos de glicerol (plastificante), y 235,0 gramos de agua. Después del periodo de secado de 10 minutos se añadieron 100 gramos de la disolución de revestimiento por partes a las cápsulas durante un periodo de aproximadamente 45 minutos. Después de un periodo de aproximadamente 80 minutos a partir del comienzo del procedimiento de secado y revestimiento, las cápsulas se extrajeron del aparato de lecho fluidizado y se colocaron sobre una mesa de laboratorio expuestas a la atmósfera, donde siguieron secándose durante aproximadamente 18 horas. Tras ese tiempo, se analizó la elasticidad, la resistencia a la fractura y el grosor de la película de las cápsulas de una manera análoga a la del Ejemplo 4. También se secó una muestra de las cápsulas sin revestir para los ensayos comparativos. Como se expone en la tabla 2 más adelante, los resultados de estos ensayos indican que las cápsulas revestidas fueron aproximadamente tan elásticas como las cápsulas sin revestir, pero fueron aproximadamente cuatro veces más resistentes a la fractura. El grosor de la película se dobló en la cápsula revestida.

TABLA 2

Cápsula	Sin revestir	Revestida
Elasticidad (fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm)	0,46	0,54
Resistencia (fuerza (kg) para la fractura)	4,3	17,8
Grosor de la película de gel seco (en μm)	80	160

Ejemplo 9

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: revestimiento con una película secundaria de alginato y un agente secuestrante de citrato sódico

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 109,8 gramos de aceite de soja, 3,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 0,8 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Se preparó un baño de gelificación, también de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 1,8 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 14,4 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 45,0 gramos de glicerol (plastificante), 1738,8 gramos de agua desionizada. Se separaron aproximadamente 600,0 gramos del baño de gelificación, y se le añadió la emulsión aceite en agua preparada anteriormente, como se expuso en el Ejemplo 4. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición de la emulsión aceite en agua. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante un periodo de 120 minutos antes de recuperarlas, lo que proporcionó cápsulas ovaladas de alrededor de 10 mm de longitud y 7-8 mm de diámetro. Las cápsulas recuperadas se colocaron después en un aparato de lecho fluidizado a temperatura ambiente, en el que se secaron durante un periodo de aproximadamente 13 minutos. Se preparó una disolución de revestimiento, compuesta de 3,0 gramos de alginato (PROTANAL LF 10/60), 5,2 gramos de citrato trisódico dihidrato (agente secuestrante), y 91,8 gramos de agua. Después del periodo de secado de 13 minutos se añadieron 67 gramos de la disolución de revestimiento por partes a las cápsulas durante un periodo de aproximadamente 40 minutos. Después de este tiempo, las cápsulas se extrajeron del aparato de lecho fluidizado y se colocaron sobre una mesa de laboratorio expuestas a la atmósfera, donde siguieron secándose durante aproximadamente 18 horas. Cuando se colocaron en agua, las cápsulas revestidas de la manera anteriormente mencionada mostraron una solubilidad incrementada después de aproximadamente 30 minutos. Para los ensayos comparativos, se secó y se analizó una muestra de las cápsulas revestidas y sin revestir de una manera análoga a la del Ejemplo 4. Como se expone en la tabla 3 a continuación, los resultados de estos ensayos indican que las cápsulas sin revestir fueron más elásticas y más resistentes a la fractura de las cápsulas revestidas. El grosor de la película fue más del doble en las cápsulas revestidas.

TABLA 3

Cápsula	Sin revestir	Revestida
Elasticidad (fuerza (kg) para comprimir 0,5 mm)	0,43	0,76
Resistencia (fuerza (kg) para la fractura)	9,2	5,6
Grosor de la película de gel seco (en μm)	90	200

Ejemplo 10

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión agua en aceite en agua-aceite de soja

Se preparó una emulsión agua en aceite en agua en un procedimiento de dos etapas. Primero, se preparó una emulsión agua en aceite añadiendo una disolución de 0,6 gramos de bicarbonato sódico (Prolabo) (material hidrosoluble) en 10 gramos de agua a una mezcla de 1,1 gramos de polirricinoleato de poliglicerol (emulgente-PGPR 90) dispersado en 90 gramos de aceite de soja. Tras la finalización de la adición, la mezcla se agitó enérgicamente mediante el uso de un homogeneizador, lo que proporcionó una emulsión agua en aceite. Después, la emulsión agua en aceite se añadió lentamente a una disolución de 3,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,0 gramo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20), y 10 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó una emulsión agua en aceite en agua. La emulsión agua en aceite en agua se añadió después a un baño de gelificación de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que proporcionó cápsulas estables de gel de alginato.

Ejemplo 11

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: moldeo de la emulsión en un molde tratado con un revestimiento superficial

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 173,5 gramos de aceite de soja, 4,5 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,2 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 15,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Se preparó un baño de gelificación, también de manera análoga a la del Ejemplo 4, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 0,6 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200), 4,8 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de glicerol (plastificante), y 600 gramos de agua desionizada. Se trató un molde plástico y flexible pulverizando o extendiendo una película fina de una alícuota de la disolución de alginato del baño de gelificación, como se preparó anteriormente, en los pocillos de 1 cm de alto por 1,5 cm de ancho del molde. Las porciones de la emulsión, como se prepararon anteriormente, se colocaron después en los pocillos del molde, por lo que se proporcionó un revestimiento superficial a al menos parte de las porciones de la emulsión. Las porciones de la emulsión se dejaron reposar en el molde durante un periodo de alrededor de 5 a 20 segundos, y después se añadieron al baño de gelificación invirtiendo el molde sobre el baño de gelificación y empujando cuidadosamente las porciones moldeadas de la emulsión fuera del molde. Las porciones de la emulsión salieron del molde fácilmente, sin ninguna alteración de su forma. Una vez en el baño de gelificación, la formación de cápsulas de alginato continuó de una manera análoga a la del Ejemplo 4. Las cápsulas se extrajeron del baño de gelificación y se secaron, también de una manera análoga a la del Ejemplo 4. El proceso se repitió pulverizando o extendiendo en el molde una disolución acuosa del 1% de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL SF 200). El proceso se repitió de nuevo pulverizando o extendiendo en el molde una disolución acuosa del 1% de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60). En ambos procesos repetidos, las porciones de la emulsión salieron del molde fácilmente, sin alteración de su forma.

Ejemplo 12

Preparación y encapsulación con alginato-pectina de una emulsión aceite en agua-aceite de soja

Con una agitación a velocidad moderada mediante el uso de un homogeneizador, se añadieron lentamente 400 gramos de aceite de soja a una disolución de 20,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada. Tras la finalización de la adición, la mezcla se agitó enérgicamente durante aproximadamente 2 minutos mediante el uso de un homogeneizador, lo que proporcionó una emulsión aceite en agua. La emulsión se añadió después en forma de fragmentos cilíndricos, obtenidos mediante la extrusión de la emulsión a través de un orificio (7 mm de diámetro) y mediante el corte manual con una cuchilla de metal, a un baño de gelificación compuesto de 12,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 18,0 gramos de pectina (Grindsted AMD 780, Danisco Ingredients, EE.UU.), 60,0 gramos de glicerol (AnalR, BDH, VWR International, Ltd., R.U.) y 510 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de alrededor de 22°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 2 minutos. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato-pectina así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante otros 19 minutos. Las cápsulas se recuperaron del baño y se aclararon con agua para eliminar el baño de gelificación sin reaccionar. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que proporcionó cápsulas de forma ovalada con un diámetro de 7 mm y una longitud de 14 mm. Las cápsulas secadas tuvieron un contenido de agua total de alrededor del 3,8% en peso.

ES 2 312 761 T3

Ejemplo 13

Preparación y encapsulación con alginato-alginato de propilenglicol (pga) de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: cápsulas disgregables en ácido

5 Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 390 gramos de aceite de soja, 12,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 3,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación de una manera
10 análoga a la del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 6,0 gramos de alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de alginato de propilenglicol (PGA) de peso molecular bajo (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (AnalR) (plastificante), y 510,0 gramos de agua desionizada. La emulsión se añadió al baño de gelificación durante 2 minutos, y se mantuvo en el baño durante otros 19 minutos antes de recoger las cápsulas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente
15 durante la adición y la encapsulación de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas se secaron sobre una mesa con aire de un ventilador circulando sobre ellas durante 48 horas, y, tras el secado, las cápsulas de alginato-PGA así formadas tuvieron forma ovalada y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 13 mm de longitud, y tuvieron un contenido de agua del 6,4%. Las cápsulas cumplen el ensayo de disgregación 01/2002:0016 de la Farmacopea Europea para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

Ejemplo 14

Preparación y encapsulación con alginato-alginato de propilenglicol de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: cápsulas disgregables en ácido

25 Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 390 gramos de aceite de soja, 11,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,5 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación de una manera análoga a la
30 del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 7,2 gramos de alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de PGA de peso molecular bajo (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (AnalR) (plastificante), 80 gramos de una disolución de maltitol del 75% (Maltisweet 3145, 75%, SPI Polyols, EE.UU.) y 428,8 gramos de agua desionizada. La emulsión se añadió al baño de gelificación durante 2 minutos, y se mantuvo en el baño durante otros 19 minutos antes de recoger las cápsulas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y la encapsulación de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas se secaron sobre una mesa con aire de un ventilador circulando sobre ellas durante 48 horas, y, tras el secado, las cápsulas de alginato-PGA así formadas tuvieron forma ovalada y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 14 mm de longitud. Las cápsulas cumplen el ensayo de disgregación 01/2002:0016 de la Farmacopea
40 Europea para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

Ejemplo 15

Preparación y encapsulación con alginato-alginato de propilenglicol de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: endurecimiento adicional en una disolución de lactato cálcico

45 Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 390 gramos de aceite de soja, 11,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,5 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 30,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua se añadió a un baño de gelificación de una manera análoga a la
50 del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 7,2 gramos de alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/40 RB), 24,0 gramos de PGA de peso molecular bajo (Duckloid SLF-3, Kibun), 60,0 gramos de glicerol (plastificante), y 508,8 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y la encapsulación de la emulsión aceite en agua. La emulsión se añadió al baño de gelificación durante 2 minutos, y después de otros 19 minutos en el baño de gelificación las cápsulas se recogieron y se aclararon con agua durante 5 segundos, y después se transfirieron a un baño de endurecimiento que comprendía 1,54 gramos de lactato cálcico (Merck), 50 gramos de glicerol (plastificante) y 448,46 gramos de agua desionizada. Las cápsulas se dejaron en el baño de endurecimiento durante aproximadamente 5 minutos. Las cápsulas se secaron sobre
60 una mesa con aire de un ventilador circulando sobre ellas durante 48 horas. Tras el secado, las cápsulas de alginato-PGA así formadas tuvieron forma ovalada y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 14 mm de longitud, y tuvieron un contenido de agua del 7,4%. Las cápsulas cumplen el ensayo de disgregación 01/2002:0016 de la Farmacopea Europea para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

ES 2 312 761 T3

Ejemplo 16

Preparación y encapsulación con alginato-carragenano-alginato de propilenglicol (pga) de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: cápsulas disgregables en ácido

5 Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 480 gramos de aceite de soja, 20,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Se produjo un baño de gelificación compuesto de 15,0 gramos de alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/60), 15,0 gramos de kappa carragenano (A-CAT, FMC Corporation), 60,0 gramos de PGA de peso molecular bajo (Duckloid SLF-3, Kibun) 150,0 gramos de glicerol (plastificante), y 1260,0 gramos de agua desionizada, disolviendo el alginato, carragenano y PGA en el agua desionizada a 80°C con agitación enérgica durante 20 minutos. A 500 gramos del baño de gelificación anteriormente mencionado, se le añadió la emulsión de una manera análoga a la del Ejemplo 12 durante 2 minutos, y las cápsulas se mantuvieron en el baño durante otros 15 19 minutos antes de recogerlas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a 35°C durante la adición y la encapsulación de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas se secaron sobre una mesa con aire de un ventilador circulando sobre ellas durante 48 horas, y, tras el secado, las cápsulas de alginato-carragenano-PGA así formadas tuvieron forma ovalada y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 13 mm de longitud. Las cápsulas cumplen el ensayo de disgregación 01/2002:0016 de la Farmacopea Europea para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

Ejemplo 17

25 *Preparación y encapsulación con alginato-poli(alcohol vinílico) (pva) de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: cápsulas disgregables en ácido*

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 269,8 gramos de aceite de soja, 10,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 2,0 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 20,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Se añadieron 24,1 gramos de la emulsión aceite en agua a un baño de gelificación de una manera análoga a la del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 6,0 gramos de alginato de peso molecular bajo (PROTANAL LFR 5/60), 18,0 gramos de poli(alcohol vinílico) (PVA) (PM 30.000-70.000 Daltons, Sigma), 60,0 gramos de glicerol (AnalR) (plastificante), 120 gramos de una disolución de maltitol del 75% 35 (Maltisweet 3145, 75%, SPI Polyols, EE.UU.) y 396,0 gramos de agua desionizada. La emulsión se añadió al baño de gelificación durante 2 minutos, y las cápsulas se mantuvieron en el baño durante otros 19 minutos antes de recogerlas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la adición y la encapsulación de la emulsión aceite en agua. Las cápsulas se secaron sobre una mesa con aire de un ventilador circulando sobre ellas durante 48 horas, y, tras el secado, las cápsulas de alginato-PVA así formadas tuvieron forma ovalada y midieron alrededor de 8 mm de diámetro y alrededor de 13 mm de longitud. Las cápsulas cumplen el ensayo de disgregación 01/2002:0016 de la Farmacopea Europea para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

45 Ejemplo 18

Preparación y encapsulación con alginato-acetato-ftalato de celulosa de una emulsión aceite en agua: aumento de las propiedades entéricas

50 Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 600 gramos de aceite de soja, 25,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 50,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. La emulsión aceite en agua anteriormente mencionada se añadió después a un baño de gelificación de una manera análoga a la del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 55 9,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL LF 10/60), 6,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 60,0 gramos de glicerol (plastificante), 12,0 gramos de acetato-ftalato de celulosa (Eastman Chemical Company, EE.UU.) y 513,0 gramos de agua desionizada, y el baño de gelificación se ajustó con una disolución de NaOH 1 M a pH 11. La adición al baño de gelificación duró 2 minutos, y las cápsulas formadas se mantuvieron en el baño durante otros 19 minutos antes de recogerlas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la formación de las cápsulas. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1, y, tras el secado, las cápsulas de alginato así formadas tuvieron forma oblonga y midieron alrededor de 7,5 mm de diámetro y alrededor de 13 mm de longitud. Las cápsulas así formadas cumplen el ensayo 01/2002:0013 de la Farmacopea Europea para cápsulas gastrorresistentes, mediante el uso de tampón fosfato 50 mM de pH 6,8.

65

Ejemplo 19

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua: contenido sólido elevado-carbonato cálcico

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 80 gramos de aceite de soja, 4,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 1,0 gramo de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Después se añadió una mezcla de 35 gramos de carbonato cálcico (Merck) y 20 gramos de la emulsión aceite en agua anteriormente mencionada a un baño de gelificación de una manera análoga a la del Ejemplo 12, en el que el baño de gelificación estaba compuesto de 9,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL LF 10/60), 6,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 60,0 gramos de glicerol (plastificante), y 525,0 gramos de agua desionizada. La adición al baño de gelificación duró 2 minutos, y las cápsulas formadas se mantuvieron en el baño durante otros 19 minutos antes de recogerlas y aclararlas brevemente con agua. El baño de gelificación se mantuvo a temperatura ambiente durante la formación de las cápsulas. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1, y, tras el secado, las cápsulas de alginato así formadas tuvieron forma oblonga y midieron alrededor de 7,5 mm de diámetro y alrededor de 12 mm de longitud, y tuvieron un contenido de agua del 1,0%. Se calculó que la cantidad de carbonato cálcico en las cápsulas secadas finales fue del 62%.

Ejemplo 20

Preparación y encapsulación con alginato de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: estabilidad de las cápsulas secadas

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 1000 gramos de aceite de soja, 50,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 10,0 gramos de monolaurato de polioxietileno(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 100,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Después se añadieron 132 gramos de la emulsión preparada de una manera análoga a la del Ejemplo 12 en un baño de gelificación compuesto de 50,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL LF 10/60), 200,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 1000 gramos de Sorbitol Special (SPI Polyols, EE.UU.) y 8750 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de alrededor de 60°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 2 minutos. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante otros 19 minutos. Las cápsulas se recuperaron del baño y se aclararon con agua para eliminar el baño de gelificación sin reaccionar. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1. Tras el secado, las cápsulas se colocaron en recipientes de plástico abiertos y cerrados y se introdujeron en un incubador a 40°C y una humedad relativa del 75%. Las cápsulas se estudiaron durante un periodo de 6 meses, y los resultados se proporcionan en la tabla 4 siguiente. Las cápsulas tuvieron una forma ovalada. El ensayo de disgregación se llevó a cabo según el ensayo 01/2002:0016 de la F. Eur. para cápsulas gastrorresistentes, mediante el uso de tampón fosfato 50 mM de pH 6,8.

TABLA 4

Semanas	0	4	4	12	12	26	26
Recipiente	Inicio	Abierto	Cerrado	Abierto	Cerrado	Abierto	Cerrado
Parámetros de ensayo							
Resistencia, fuerza para una compresión de 0,5 mm (g)	1224	382	661	362	429	576	565
Desv. est. (g), n=5	66	221	198	45	48	102	33
Resistencia, fuerza para la fractura (kg)	16,7	12,2	16,4	13,4	12,9	13,7	15,2
Desv. est. (kg), n=5	3,7	3,8	1,8	2,9	3,8	2,4	3,1

ES 2 312 761 T3

	Grosor de la película de gel seco (en μm)	150	110	110	110	110	130-140	130-140
5	Escape de aceite	No	No	No	No	No	No	No
	Fractura de la cápsula	No	No	No	2/14	No	2/14	No
10	Disgregación	Cumple	Sin	Sin	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
		el ens.	ensayar	ensayar	el ens.	el ens.	el ens.	el ens.
Desv. est.= desviación estándar de las medidas de 5 cápsulas.								

Ejemplo 21

Preparación y encapsulación con alginato-carragenano de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: estabilidad de las cápsulas secadas

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 109,5 gramos de aceite de soja (Mills, Noruega), 4,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato (Merck), 1,0 gramo de cloruro potásico (Merck), 1,0 gramo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 12,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión. Después se añadió una parte de la emulsión preparada de una manera análoga a la del Ejemplo 12 a un baño de gelificación compuesto de 12,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 12,0 gramos de kappa carragenano (A-CAT, FMC Corporation), 60,0 gramos de Sorbitol Special (SPI Polyols, EE.UU.) y 516 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de alrededor de 60°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 2 minutos. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato-carragenano así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante otros 19 minutos. Las cápsulas se recuperaron del baño y se aclararon rápidamente con agua para eliminar el baño de gelificación sin reaccionar. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1. Tras el secado, las cápsulas se colocaron en recipientes de plástico cerrados y se introdujeron en un incubador a 40°C y una humedad relativa del 75%. Las cápsulas se estudiaron durante un periodo de 6 meses, y los resultados se proporcionan en la tabla 5 siguiente. Las cápsulas tuvieron una forma ovalada. El ensayo de disgregación se llevó a cabo según el ensayo 01/2002:0016 de la F. Eur. 4 para cápsulas blandas mediante el uso de HCl 0,1 M como medio líquido.

TABLA 5

Semanas	0	4	12	26
Parámetros de ensayo				
Resistencia, fuerza para una compresión de 0,5 mm (g)	331	124	99	85
Desv. est. (g), n=5	16	10	19	5
Resistencia, fuerza para la fractura (kg)	9,1	8,6	8,6	4
Desv. est. (kg), n=5	2,2	1,1	0,9	1,3
Grosor de la película de gel seco (en μm)	170	210	230	220
Escape de aceite	No	No	No	No
Fractura de la cápsula	No	No	No	No
Disgregación	Cumple	Sin	Cumple	Cumple
	el ens.	ensayar	el ens.	el ens.
Desv. est.= desviación estándar de las medidas de 5 cápsulas.				

Ejemplo 22

Preparación de una emulsión aceite en agua-aceite de soja: estabilidad de la emulsión en función del tiempo y la temperatura

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 520 gramos de aceite de soja, 14,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato, 4,0 gramos de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20) y 40,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Se rellenaron completamente 5 cilindros de medida (25 ml) con alrededor de 30 gramos de la emulsión, se cubrieron con parafilm y se mantuvieron durante 24 horas a 5°C, 20°C, 40°C, 60°C y 80°C, y se examinaron visualmente. No se observaron signos de desestabilización durante este periodo para todas las temperaturas. La emulsión en el cilindro que se mantuvo a 80°C se transfirió después de 24 horas a 20°C y se examinó visualmente durante otros 35 días. No se observaron signos de desestabilización durante este periodo.

Ejemplo 23

Grosor de la película, variabilidad, y peso de la película frente al peso de la cápsula-comparación con las cápsulas de gelatina disponibles comercialmente

Se preparó una emulsión aceite en agua de una manera análoga a la del Ejemplo 4, en la que la emulsión aceite en agua estaba compuesta de 131,5 gramos de aceite de soja (Mills, Noruega), 6,0 gramos de cloruro cálcico dihidrato (Merck), 1,0 gramo de monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán (emulgente-Tween 20, Fluka) y 10,0 gramos de agua desionizada, lo que proporcionó la emulsión aceite en agua. Después se añadieron 19,8 gramos de la emulsión preparada de una manera análoga a la del Ejemplo 12, mediante el uso de un orificio de 6 mm de diámetro, a un baño de gelificación compuesto de 12,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso alto (PROTANAL LF 10/60), 18,0 gramos de alginato de peso molecular medio en peso bajo (PROTANAL LFR 5/60), 180,0 gramos de glicerol (AnalR) y 990 gramos de agua desionizada. El baño de gelificación se agitó a una velocidad moderada, a la vez que se mantenía a una temperatura de alrededor de 25°C. La adición de la emulsión se completó en aproximadamente 2 minutos. Tras la finalización de la adición, las cápsulas de alginato así formadas se mantuvieron en el baño de gelificación durante otros 19 minutos. Las cápsulas se recuperaron del baño y se aclararon con agua para eliminar el baño de gelificación sin reaccionar. Las cápsulas se secaron de una manera análoga a la del Ejemplo 1, lo que proporcionó cápsulas de forma oblonga con un diámetro de 6,8 mm y una longitud de 9,8 mm. Las cápsulas secadas tuvieron un peso total de alrededor de 250 miligramos, y un peso de la película de alrededor de 41 miligramos. Se calculó que la cantidad total de agua en la cápsula seca fue del 6,2% en peso. El grosor de la película de las cápsulas anteriormente descritas y de las cápsulas del Ejemplo 12 y del Ejemplo 17 se comparó con 4 cápsulas de gelatina disponibles comercialmente. El grosor de la película se obtuvo midiendo el grosor de la película del corte transversal de las cápsulas. Las cápsulas se fotografiaron mediante el uso de una cámara Kappa CF 11/1 (Kappa messtechnik gmbh, Gleichen, Alemania) conectada a un microscopio estereoscópico Nikon SMZ-10 (Nikon Corporation), y las copias impresas de las fotografías se estudiaron manualmente y se calculó el grosor de la película en 8 posiciones espaciadas por igual. La excepción fueron las cápsulas del Ejemplo 17, en las que la película fina hizo que este método fuera difícil de llevar a cabo, y la cápsula se midió directamente en 8 posiciones espaciadas por igual en un microscopio Nikon OPTIPHOT. Los resultados se proporcionan en la tabla 6 siguiente. Se calculó la media (Media) y la desviación estándar relativa (%DER) del grosor de la película. Los cálculos del peso de la película frente al peso total (% en peso de la película) se llevaron a cabo para todas las cápsulas dividiendo el peso de la película por el peso total de la cápsula. El peso de la película se obtuvo tras extraer el contenido de las cápsulas y limpiar completamente las cubiertas de las cápsulas.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 6

Cápsula	Fabricante/lote	Media (μm)	%DER	% en peso de película
Ejemplo 12	FMC	161	2,5	16
Ejemplo 17	FMC	61	5,3	5,7
Ejemplo 22	FMC	157	7,2	16
Gelatina	Triomega®, Pronova Biocare, 215741A	452	16,2	32
Gelatina, entérica	Mintec™, Monmouth Pharmaceuticals Ltd, R.U., BN95822EC/1	526	13,9	39
Gelatina	Möller's Dobbelt, Peter Möller, Noruega L93468	514	12,3	36
Gelatina	Triomega Kids®, Pronova Biocare, 4210104/1 TD3057	559	11,7	35

Las personas de experiencia habitual en la técnica apreciarán que se pueden usar variaciones de la invención, y que se pretende que la invención se pueda poner en práctica de otras maneras además de las descritas específicamente en esta memoria. Por lo tanto, la invención incluye todas las modificaciones abarcadas dentro del espíritu y el alcance de la invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar cápsulas sin soldadura que tienen una membrana de gel de polisacárido en la superficie externa, que comprende las etapas de:
 - (a) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulgente, y al menos uno de una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y un ácido, en la que dicho aceite está presente en una cantidad de al menos el 50% en peso de dicha emulsión; con la condición de que dicha emulsión no contenga mucílago de membrillo, y
 - (b) añadir porciones de dicha emulsión a un baño de gelificación acuoso que comprende al menos un polisacárido iónico, por lo que se encapsulan dichas porciones de dicha emulsión en una membrana de gel de polisacárido, y opcionalmente
 - (c) secar las cápsulas resultantes eliminando el agua.
2. El método para preparar las cápsulas sin soldadura de la reivindicación 1, que comprende además la etapa de:
añadir un componente sólido, líquido o gaseoso adicional antes de la etapa b) a al menos uno de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido antes o después de la formación de la emulsión y la mezcla hasta formar una dispersión.
3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha emulsión es una emulsión aceite en agua.
4. El método de la reivindicación 1, en el que dicha emulsión es una emulsión agua en aceite.
5. El método de la reivindicación 1, en el que dicha emulsión es una emulsión agua en aceite en agua.
6. El método de la reivindicación 1, en el que dicha emulsión contiene además un agente activo farmacéutico, un agente activo veterinario, un complemento nutricional, un agente activo agrícola, un ingrediente cosmético, un colorante o un alimento.
7. Un método de la reivindicación 2, en el que dicho componente sólido, líquido o gaseoso se selecciona del grupo que consiste en un agente activo farmacéutico, un agente activo veterinario, un complemento nutricional, un agente activo agrícola, un ingrediente cosmético, un colorante y un alimento.
8. Un método de la reivindicación 6 ó 7, en el que la cantidad de los componentes añadidos a la emulsión de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido, está presente en cantidades de hasta el 85% en peso de la cápsula seca.
9. Un método de la reivindicación 8, en el que la cantidad de los componentes añadidos a la emulsión de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido, está presente en cantidades del 30% hasta el 85% en peso de la cápsula secada.
10. El método de la reivindicación 1, en el que dicho aceite está presente en una emulsión aceite en agua en una cantidad del 70% en peso al 98% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.
11. El método de la reivindicación 10, en el que dicho aceite está presente en dicha emulsión aceite en agua en una cantidad del 85% en peso al 95% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.
12. El método de la reivindicación 1, en el que dicho aceite está presente en una emulsión agua en aceite en una cantidad del 65% en peso al 85% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.
13. El método de la reivindicación 12, en el que dicho aceite está presente en dicha emulsión agua en aceite en una cantidad del 70% en peso al 80% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.
14. El método de la reivindicación 1, en el que dicho aceite está presente en una emulsión agua en aceite en agua en una cantidad del 60% en peso al 90% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.
15. El método de la reivindicación 14, en el que dicho aceite está presente en dicha emulsión agua en aceite en agua en una cantidad del 70% en peso al 80% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.

ES 2 312 761 T3

16. El método de la reivindicación 1, en el que dicha sal de metal monovalente o polivalente hidrosoluble está presente en una cantidad de hasta el 25% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.

5 17. El método de la reivindicación 16, en el que dicha sal está presente en una cantidad del 2% en peso al 15% en peso de dicho aceite, agua, emulgente y al menos una sal de metal monovalente hidrosoluble, sal de metal polivalente, y ácido.

10 18. El método de la reivindicación 1, en el que dicho emulgente tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) en el intervalo de 1 a 19.

19. El método de la reivindicación 18, en el que dicho emulgente es monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán, polirricinoleato de poliglicerol, estearoil-2-lactilato cálcico, monooleato de sorbitán, o sus mezclas.

15 20. El método de la reivindicación 19, en el que dicho emulgente es monolaurato de polioxietilen(20) sorbitán, polirricinoleato de poliglicerol, o sus mezclas.

20 21. El método de la reivindicación 1, en el que dicha sal de metal monovalente o polivalente hidrosoluble es al menos una sal de sodio, potasio, calcio, estroncio, bario, magnesio y aluminio.

22. El método de la reivindicación 21, en el que dicha sal es cloruro cálcico.

25 23. El método de la reivindicación 1, en el que dicho al menos un polisacárido iónico está presente en una cantidad del 0,1% en peso al 10% en peso del baño de gelificación.

24. El método de la reivindicación 23, en el que dicho peso de dicho al menos un polisacárido iónico es del 0,5% en peso al 7% en peso, preferiblemente del 1% en peso al 5% en peso del baño de gelificación.

30 25. El método de la reivindicación 23, en el que dicho al menos un polisacárido iónico es un alginato, un carragenano, un quitosano, una pectina, carboximetilcelulosa sódica, alginato de propilenglicol, o sus mezclas.

35 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 precedentes, en el que el baño de gelificación comprende además uno o más agentes formadores de películas secundarios en una cantidad de hasta el 40% en peso del baño de gelificación.

27. El método de la reivindicación 1, en el que dicha cápsula es de liberación entérica o retardada.

40 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, en el que el agente formador de película secundario se selecciona del grupo de acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de metil celulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(butirato-acetato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, o sus mezclas.

45 29. El método de la reivindicación 1, en el que dicha cápsula es de liberación inmediata.

50 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 29 precedentes, en el que dicho agente formador de película secundario se selecciona del grupo de alginato de propilenglicol, poli(alcohol vinílico), carragenanos, pectinas, quitosanos, goma guar, goma arábiga, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidones, maltodextrinas, o sus mezclas.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-30 precedentes o de las reivindicaciones 32-44, en el que dichas cápsulas se lavan con una disolución acuosa, o con una disolución acuosa de un alcohol, tras la encapsulación.

55 32. El método de la reivindicación 25, en el que dicho al menos un polisacárido iónico es un alginato que tiene un peso molecular medio en peso de 20.000 Daltons a 500.000 Daltons.

60 33. El método de la reivindicación 25, en el que dicho al menos un polisacárido iónico es una mezcla de (i) un alginato que tiene un peso molecular medio en peso de 30.000 Daltons a 40.000 Daltons, y (ii) un alginato que tiene un peso molecular medio en peso de 150.000 Daltons a 500.000 Daltons.

34. El método de la reivindicación 33, en el que dicha mezcla de (i) y (ii) está en una proporción de 0,1 a 20 de (i) respecto de 1 de (ii), respectivamente.

65 35. El método de la reivindicación 34, en el que dicha proporción es 1 a 16 de (i) respecto de 1 de (ii), respectivamente.

36. El método de la reivindicación 32, en el que dicho alginato tiene un contenido de G de al menos el 30%.

ES 2 312 761 T3

37. El método de la reivindicación 36, en el que dicho contenido de G es del 40% al 80%.

38. El método de la reivindicación 1, en el que dicho baño de gelificación se mantiene a una temperatura de al menos 20°C durante la etapa (b).

39. El método de la reivindicación 38, en el que dicha temperatura está en el intervalo de 30°C a 70°C.

40. El método de la reivindicación 1, en el que dicha adición en la etapa (b) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de hasta 240 minutos.

41. El método de la reivindicación 40, en el que dicho periodo de tiempo es de 2 minutos a 60 minutos.

42. El método de la reivindicación 41, en el que dicho periodo de tiempo es de 5 minutos a 20 minutos.

43. El método de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además revestir dichas cápsulas con un agente formador de película secundario, o un agente secuestrante, o un agente formador de película secundario y un agente secuestrante.

44. El método de la reivindicación 43, en el que dicho revestimiento se lleva a cabo de manera simultánea con una etapa de secado de dichas cápsulas.