



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 039**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/00** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A23P 1/04** (2006.01)

12

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06795811 .6**

96 Fecha de presentación : **29.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924156**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Ingredientes activos encapsulados, procedimientos de preparación y uso de los mismos.**

30 Prioridad: **30.08.2005 EP 05107932**  
**06.09.2005 US 714909 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.08.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.08.2009**

73 Titular/es: **Firmenich S.A.**  
**1, route des Jeunes, P.O. Box 239**  
**1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es: **Bouquerand, Pierre-Etienne;**  
**Dardelle, Grégory;**  
**Gouin, Sébastien;**  
**Schleifenbaum, Birgit y**  
**Trophardy, Gil**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**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**

Ingredientes activos encapsulados, procedimientos de preparación y uso de los mismos.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a partículas que comprenden un ingrediente activo, un procedimiento de preparación de las partículas, un procedimiento para la estabilización de un ingrediente activo encapsulado en cápsulas coacervadas, y un procedimiento para el enmascaramiento o prevención del sabor indeseable o desagradable de un ingrediente activo destinado para ingestión oral.

**Antecedentes de la invención**

La encapsulación de agentes, ingredientes, moléculas o composiciones activas tales como suplementos nutricionales, productos farmacéuticos, herbicidas, insecticidas y muchos otros tiene el fin de establecer una forma concentrada, fácilmente transportable y opcionalmente transformable de un ingrediente activo hasta su liberación a partir del sistema de encapsulación en un sitio y tiempo predeterminados. Esto puede variar dependiendo de la naturaleza y fin del ingrediente activo. La técnica anterior divulga diversas tecnologías de encapsulación adaptadas a diferentes ingredientes activos y diferentes sitios de liberación y es evidente que muchos sistemas de encapsulación proporcionan características de liberación muy específicas hechas a medida para ambientes y tiempos precisos.

La presente invención busca proporcionar un sistema de suministro y/o encapsulación para el encapsulamiento de un ingrediente activo destinado para ingestión oral pero que no sea liberado antes de la llegada al tracto gastrointestinal. De acuerdo con ello, la presente invención trata con ingredientes activos que, preferiblemente, no son liberados en la cavidad oral, por ejemplo, debido a su sabor indeseable y debido a que el componente activo es más eficaz si se libera entéricamente. Los ejemplos de dichos ingredientes activos incluyen productos farmacéuticos no agradables tales como principios activos de sabor amargo destinados para ingestión oral, o suplementos nutricionales de sabor desagradable, tal como aceite de pescado, por ejemplo, el cual tiene un sabor de pescado y puede también tener una falsa nota gustativa resultante de la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados presentes en el aceite de pescado.

Frente a este antecedente, es evidentemente un problema el agregar un ingrediente activo a un producto alimenticio al mismo tiempo que se previene su liberación durante la masticación y trituración del producto alimenticio.

Además, es deseable proporcionar un sistema de encapsulación o suministro, que sea capaz de estabilizar de manera eficaz un ingrediente activo cuando este está expuesto a un ambiente que contiene oxígeno, por ejemplo, la atmósfera. De acuerdo con ello, es igualmente un objetivo el proporcionar un ingrediente encapsulado en una forma que permita un periodo de vida en estantería prolongado.

Es igualmente deseable proporcionar altas cantidades de ingrediente activo en partículas o cápsulas, mientras que al mismo tiempo se proporcionan las propiedades anteriormente indicadas (por ejemplo, liberación y estabilidad determinadas). En otras palabras, es particularmente deseable proporcionar un sistema de encapsulación con una carga alta incrementada del ingrediente activo.

Otros beneficios que son deseables incluyen la posibilidad de dosificación exacta de ingrediente activo en un sistema/matriz de encapsulación o en un producto que comprenda el sistema de encapsulación, y la capacidad de dosificación de manera exacta partículas o cápsulas en un producto comestible, con el fin de proporcionar una cantidad específica de ingrediente activo.

El Documento WO 97/13416 divulga un procedimiento de encapsulación doble mediante el cual pueden encapsularse composiciones aromáticas. El procedimiento divulgado proporciona la micro-encapsulación de un agente aromatizante mediante coacervación, y, secado por pulverización de la composición aromatizante. Dado que las composiciones aromatizantes están encapsuladas se deduce que esta referencia da como resultado la liberación en la cavidad oral. Esto es lo contrario que la presente invención, la cual busca prevenir la liberación en la cavidad oral, sino que su objetivo es liberarla en cambio en el tracto gastro-intestinal.

Lamprecht y otros, en "Influences of process parameters on preparation of microparticle used as a carrier system for  $\sigma$ -3 unsaturated fatty acid esters used in supplementary nutrition", *J. Microencapsulation*, vol. 18, nº 3, págs. 347-357, (2001), divulga micropartículas que contienen éster etílico de ácido eicosapentaenoico, preparado mediante coacervación y secado por diferentes caminos. El secado de las microcápsulas mediante secado por pulverización se ha mostrado que es menos eficaz y proporciona peor protección contra la oxidación que el secado en un baño de etanol. Adicionalmente, no se realizó una etapa de endurecimiento.

La presente invención busca enfrentarse a uno o más de los problemas anteriormente mencionados y/o proporcionar uno o más de los beneficios anteriormente mencionados.

**65 Sumario de la invención**

De manera señalada, los presentes inventores han encontrado un camino para proporcionar una barrera eficaz contra el oxígeno a un ingrediente activo sensible al oxígeno destinado para administración oral y, de esta forma, proporcionar

una estabilidad incrementada durante el periodo de vida en almacén. Además, cuando se administra oralmente y se incorpora en un producto alimenticio, por ejemplo, las partículas liberan de manera sorprendente el ingrediente activo cuando llegan dentro del tracto gastrointestinal.

5 Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una partícula que comprende un ingrediente activo que está encapsulado en una o más cápsulas coacervadas, estando la una o más cápsulas coacervadas encapsuladas además en una matriz cristalina, en la que la matriz cristalina comprende:

- (i) 3-50% de un almidón modificado hidrófobamente, y
- 10 (ii) 50-97% de un hidrolizado de almidón.

La presente invención proporciona igualmente un procedimiento de preparación de una partícula que encapsula un ingrediente activo, comprendiendo el procedimiento las etapas de encapsulación de un ingrediente activo mediante coacervación para obtener una o más cápsulas coacervadas, y la formación de una matriz cristalina alrededor de una o más cápsulas coacervadas, en el que la matriz cristalina comprende:

- (i) 3-50% de un almidón modificado hidrófobamente, y
- 20 (ii) 50-97% de un hidrolizado de almidón.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una matriz cristalina tal como se ha definido anteriormente, la matriz cristalina que encapsula una o más cápsulas coacervadas para enmascarar un sabor indeseable y/o desagradable, una falsa nota gustativa o amargor de un ingrediente activo destinado para ingestión oral.

25 En otro aspecto aún, la presente invención proporciona el uso de una matriz cristalina tal como se ha definido anteriormente, la matriz cristalina que encapsula una o más cápsulas coacervadas para estabilizar un ingrediente activo dentro de la cápsula.

30 En otro aspecto todavía, la presente invención proporciona un producto alimenticio que comprende una partícula de acuerdo con la invención.

La presente invención tiene un cierto número de ventajas inesperadas sobre la técnica anterior. Gracias a la formulación específica de cantidades de ingredientes en la matriz cristalina, se crea una barrera contra el oxígeno alrededor de las cápsulas coacervadas. Al hacer esto, el periodo de vida en almacén de un ingrediente activo sensible al oxígeno puede aumentarse de manera señalada. Una ventaja importante adicional es la excelente termo-estabilidad del ingrediente encapsulado. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se estima que una pared creada alrededor de un ingrediente activo mediante coacervación para obtener cápsulas (micro) coacervadas, protege el ingrediente activo contra los efectos perjudiciales del calor. Esto permite que las partículas de la presente invención sean incorporadas en un producto alimenticio cuya preparación implica un tratamiento térmico. Otras ventajas incluyen las características de libre fluidez de las partículas de la invención, así como el reducido olor percibido cuando se huelen las partículas.

#### Descripción detallada de la realizaciones preferidas

45 La presente invención se refiere a una partícula que comprende un ingrediente activo. Las partículas, dentro del contexto de la presente invención, pueden tener cualquier forma, por ejemplo esférica, de forma redondeada, tipo varilla, cúbica, tipo disco, plana, o tipo película con superficies lisas o erráticas. Generalmente, la forma de la partícula de la presente invención está determinada por la forma de preparación de la matriz cristalina. La partícula puede tener un diámetro, medio, longitud, espesor u otra dimensión, dependiendo de su forma, dentro del intervalo de 5  $\mu$ m hasta 1 cm, preferiblemente 10  $\mu$ m hasta 5 mm.

El término “medio” tal como se usa aquí, en la expresión “diámetro medio”, se refiere a la media aritmética.

55 Preferiblemente, las partículas de la presente invención están esencialmente secas, queriendo indicar con ello que tienen un contenido en agua menor del 10% en peso de la partícula, más preferiblemente menor del 9% en peso, y lo más preferiblemente menor del 8% en peso. En el caso de partículas secadas por pulverización, el contenido en agua es preferiblemente menor del 6% en peso.

60 Los porcentajes, dentro del contexto de la invención, son porcentajes en peso en base al peso total de materia seca, salvo que se indique lo contrario.

Las partículas son típicamente adecuadas para ingestión oral.

65 Se ha encontrado que las cápsulas encapsuladas de la presente invención son particularmente eficaces en el mantenimiento de una barrera contra el oxígeno y la prevención de la liberación no buscada de aromas u olores indeseables durante el almacenamiento.

De acuerdo con ello, las partículas de la presente invención encapsulan, preferiblemente, un ingrediente activo el cual tiene un sabor amargo y/o un ingrediente sensible al oxígeno. Preferiblemente, es un suplemento nutritivo y/o un medicamento. Preferiblemente, el ingrediente activo comprende menos del 30% en peso de aroma y/o compuestos de fragancia, más preferiblemente menos del 20% en peso, incluso más preferiblemente menos del 10% en peso, y lo más preferiblemente está substancialmente e incluso completamente libre de aroma y/o compuestos de fragancia.

Se ha encontrado que las partículas de la presente invención son capaces de proporcionar una excelente barrera que previene la migración indeseable de oxígeno dentro y los aromas fuera de la partícula, incluso para ingredientes activos encapsulados que son conocidos por presentar problemas a este respecto. Particularmente problemáticos son los denominados “aceites de pescado”. El aceite de pescado es parte de una clase de aceites conocidos como aceites ricos en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's). El “aceite rico en PUFA's” se define aquí como un aceite que comprende al menos 5% en peso de PUFA's, preferiblemente, al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 25% en peso, y lo más preferiblemente al menos 35% en peso de PUFA's, en base al peso total del aceite.

De acuerdo con ello, la presente invención es particularmente adecuada para la encapsulación de dichos ingredientes.

Los aceites ricos en PUFA's se obtienen típicamente a partir de pescado, algas o fuentes de plantas. Dichos aceites pueden prepararse también mediante diferentes procedimientos tal como destilación molecular, un procedimiento a través del cual puede incrementarse la concentración de ácidos grasos seleccionados.

El aceite rico en PUFA's es preferiblemente un aceite rico en omega-3.

Más preferiblemente, el aceite rico en PUFAs comprende PUFAs seleccionados a partir de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (ARA), ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido linolénico, y una mezcla de al menos dos de los mismos. Preferiblemente, el aceite rico en PUFAs comprende DHA y EPA, y más preferiblemente está constituido esencialmente de DHA y EPA.

Las partículas de la presente invención comprenden un ingrediente activo encapsulado por cápsulas coacervadas. De acuerdo con ello, el procedimiento implica la coacervación. Preferiblemente, se obtienen microcápsulas coacervadas. Las microcápsulas se definen aquí como cápsulas que tienen un diámetro medio de 0,9-2000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 2-300  $\mu\text{m}$ .

El término “coacervación”, para el fin de la invención, se refiere a un procedimiento para la preparación de cápsulas en un sistema de generalmente al menos dos fases líquida, referidas aquí como “un sistema de coacervación”.

Existe una amplia literatura que divulga la coacervación. Por ejemplo, los Documentos US-A-05/0067726 y US-A-03/0193102A1 divulgan la formación de coacervados múltiples, tales como microcápsulas de núcleo sencillo y multi-núcleo que tienen múltiples cubiertas obtenidas por coacervación. Estas microcápsulas encapsulan aceite de pescado. Otros documentos que divulgan la coacervación incluyen las Patentes de EE.UU. 2.800.457, EE.UU. 5.035.896, EE.UU. 5.603.952, EP 0 856 355, EE.UU. 6.475.542, EE.UU. 6.592.916 y WO 04/022221.

En una etapa del procedimiento de coacervación, una fase está suspendida en la forma de gotitas en otra fase. Igualmente, es posible suspender partículas sólidas para encapsulación mediante coacervación. En este caso, las partículas sólidas están suspendidas en una fase líquida.

La fase de suspensión líquida es generalmente una fase acuosa, denominándose generalmente a las gotitas de la fase suspendida una fase hidrófoba, orgánica o aceitosa. En una etapa de coacervación, se agregan hidrocoloides a la fase acuosa. Esto puede hacerse antes o después de la suspensión de la fase orgánica en la forma de gotitas.

Generalmente, en la coacervación compleja, los hidrocoloides son polielectrolitos. En la coacervación sencilla, pueden usarse hidrocoloides cargados o no cargados, tales como gelatina, etilcelulosa, metilcelulosa, u otros derivados celulósicos, dextrano, pullulano, y cualquier otro polisacárido no cargado, alcohol polivinílico, y cualquier otro polímero sintético cargado o no cargado. Los ejemplos incluyen materias proteínicas, tal como gelatina, proteínas de soja, proteínas de guisante, proteínas del suero, beta-lactoglobulina, albúmina, cualquier proteína, quitosan, hidrocoloides o polímeros sintéticos que tengan un punto isoelectrónico, y materias carbohidratadas, tal como goma arábiga, carboximetilcelulosa, derivados de celulosa, alginato, pectinatos, derivados de pectinatos y carrageenano.

Dependiendo de la naturaleza de la coacervación, pueden usarse uno o más hidrocoloides procedentes de la misma o diferente categoría química (proteínas, carbohidratos, y otros polielectrolitos). Por ejemplo, en la presente invención, la coacervación compleja comprende, preferiblemente, el uso de gelatina y goma arábiga como los hidrocoloides.

Durante una etapa de separación de fase, los hidrocoloides se agregan alrededor de las gotitas suspendida. La propia fase acuosa puede dividirse en dos fases distintas; una fase coacervada densa, rica en hidrocoloides, acuosa, y una fase pobre en hidrocoloides, acuosa. Preferiblemente, la fase rica en hidrocoloides forma una capa alrededor de las gotitas suspendidas.

La etapa de separación de fase puede llevarse a cabo por diferentes caminos. En la coacervación compleja, esta se logra mediante el cambio de las cargas sobre uno de al menos dos tipos diferentes de hidrocoloides presentes en la fase acuosa. En la coacervación sencilla, la separación de fase puede llevarse a cabo modificando la solubilidad de un hidrocoloide por otro camino. En la presente invención, la coacervación sencilla y compleja son igualmente adecuadas para preparar las cápsulas coacervadas.

En general, la fase de separación puede llevarse a cabo mediante modificación de las propiedades de la fase acuosa, por ejemplo, cambiando el pH, temperatura, aditivos (sales, etc.) y/o concentración de sus componentes.

En una realización particularmente preferida, se forma una pared endurecida alrededor de las cápsulas coacervadas. Generalmente, la etapa de endurecimiento puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, y depende de la naturaleza del procedimiento de coacervación.

En un procedimiento preferido, la pared de los hidrocoloides está reticulada para obtener una pared endurecida alrededor de las gotitas suspendidas. De esta forma, se obtienen cápsulas que comprenden un núcleo que corresponde a las gotitas suspendidas y una pared formada mediante hidrocoloides endurecidos. La reticulación para el fin de la presente invención, se refiere a la formación de enlace covalentes entre los hidrocoloides que forman la pared.

De acuerdo con ello, la invención se refiere igualmente a una cápsula coacervada que comprende una pared reticulada.

La reticulación puede llevarse a cabo enzimáticamente, por ejemplo mediante la acción de transglutaminasa. Como alternativa, la reticulación puede llevarse a cabo con agentes químicos, por ejemplo, glutaraldehído. Se prefiere la reticulación enzimática dado que las partículas resultantes están exentas de glutaraldehído.

La persona experta es capaz de ajustar el tamaño de la gotita de la fase suspendida que comprende el ingrediente activo, y puede, de esta forma, determinar el tamaño de las cápsulas a obtener después de la etapa de endurecimiento. Por ejemplo, el tamaño de gotita en un procedimiento de coacervación puede ajustarse con un homogeneizador de alta velocidad, o ajustando la velocidad de agitación con un dispersor.

De acuerdo con ello, en una realización de la presente invención, las cápsulas coacervadas son microcápsulas que tienen un diámetro medio dentro del intervalo de 0,9-300  $\mu\text{m}$ .

En una realización adicional, las cápsulas coacervadas son coacervados múltiples, en el que las microcápsulas forman cápsulas coacervadas interiores, grupos de más de dos de las cuales están además encapsuladas en una cápsula que forma una cápsula coacervada exterior alrededor del grupo de cápsulas coacervadas interiores. De acuerdo con ello, las cápsulas coacervadas son preferiblemente al menos cápsulas doblemente coacervadas, obtenibles mediante la formación de al menos una pared exterior mediante coacervación alrededor de microcápsulas coacervadas. En partículas que comprenden un coacervado múltiple, las microcápsulas que forman las cápsulas coacervadas interiores tienen, preferiblemente, un diámetro medio dentro del intervalo de 0,9-40  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1,1-35  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente 1,5-20  $\mu\text{m}$  y las cápsulas coacervadas exteriores tienen, preferiblemente, un diámetro medio dentro del intervalo de 10-300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 50-150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 60-100  $\mu\text{m}$ .

De acuerdo con ello, las partículas de la presente invención comprenden, preferiblemente, cápsulas coacervadas que tienen un diámetro medio de 0,9-150  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1-100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 1,1-50  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente 1,5-50  $\mu\text{m}$ .

El pequeño tamaño de las cápsulas coacervadas de la presente invención proporciona una importante ventaja dado que, cuando se consumen oralmente, es más probable que escapen de ser trituradas o molidas entre los dientes del consumidor y, por ello, pasar sin ser dañadas al tracto gastrointestinal. Por esta razón, las partículas de la presente invención comprenden, preferiblemente, cápsulas coacervadas primarias que tienen un diámetro medio menor de o igual a 150  $\mu\text{m}$  o incluso más preferiblemente menor de o igual a 100  $\mu\text{m}$ . Cápsulas coacervadas primarias significa cápsulas que forman una cápsula sola, en contraste con cápsulas en las que varias cápsulas coacervadas están además coacervadas mediante coacervación para proporcionar un coacervado secundario o exterior.

Después de la coacervación, las cápsulas pueden separarse del agua remanente, constituyendo típicamente el agua aproximadamente 60-90% en peso del sistema de coacervación, incluyendo las fases acuosa e hidrófoba. El agua puede eliminarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, decantación o secado.

Como alternativa, el agua remanente puede solamente parcialmente o no totalmente eliminarse después de la coacervación. Esto tiene la ventaja de que puede omitirse una etapa de secado adicional, haciendo que el procedimiento sea más económico. Por ello, el sistema de coacervación puede ser directamente usado en la etapa de formación de la matriz cristalina alrededor de las cápsulas coacervadas.

En las partículas de la presente invención, las cápsulas coacervadas están además encapsuladas en una matriz cristalina especialmente formulada.

Una matriz cristalina, para el fin de la presente invención, es un sólido amorfo caracterizado por viscosidades del orden dentro del intervalo de aproximadamente  $10^{10}$  hasta  $10^{12}$  Pa.s y una movilidad molecular extremadamente baja. La presencia de un estado cristalino puede confirmarse mediante el establecimiento de curvas de calorimetría de barrido diferencial características, para lo cual las partículas se llevan generalmente al estado gomoso mediante calentamiento lento y continuo de la cámara del calorímetro hasta al menos la Tg. Una buena comprensión del estado cristalino es la proporcionada por Dominique Champion y otros, en "Towards an improved understanding of glass transition and relaxations in foods: molecular mobility in the glass transition range", *Trends in Food Science and Technology*, vol. 11, págs. 41-55, (2000).

Para el fin de la presente invención, la temperatura de transición vítrea (y, por tanto, la presencia de un estado cristalino) se determinó usando un calorímetro de barrido diferencial Mettler Toledo DSC822e (obtenible de Mettler-Toledo GmbH PO Box VI-400, CH-8606 Greifensee, Suiza). Se hizo la medición de una cantidad de 10 mg de partículas cristalinas en una bandeja de aluminio sellada de 40 microlitros. Se hicieron dos barridos desde -20°C hasta 95°C a 10°C/min con un enfriamiento rápido a 200°C/min entre ellos. El pico de la curva derivada del segundo barrido se tomó como el valor de transición vítrea (Tg).

Una explicación adicional sobre el estado vítreo es el dado por Fan L.T. y Singh S.K. "Controlled release: a quantitative treatment", en *Polymer Properties and Applications*, pág. 13, (1989), Springer Verlag; y D. Benczédi, "Flavor encapsulation using polymer-based delivery systems", en *Food Flavor Technology*, A.J. Taylor ed. págs. 152-166, (2002), Sheffield Press.

Las matrices cristalinas pueden obtenerse generalmente mediante enfriamiento de un líquido molecular por debajo de su temperatura de transición vítrea. En el caso de líquidos polímeros (es decir, masas fundidas termoplásticas) puede igualmente obtenerse una matriz cristalina reduciendo la proporción del plastificante (por ejemplo, agua) presente en la masa fundida hasta que la temperatura de transición vítrea (Tg) exceda la temperatura T a la cual el vehículo está expuesto (T-Tg) por debajo de 0. De esta forma, se produce la solidificación cristalina de un líquido siempre y cuando un sistema molecular se enfría o desplastifica a una velocidad que previene su reordenación dentro de una red cristalina bien organizada.

En una realización preferida, la matriz cristalina usada en la presente invención tiene una Tg superior a 25°C, más preferiblemente superior a 30°C, incluso más preferiblemente superior a 35°C y lo más preferiblemente superior a 40°C. Con una Tg de este tipo, las partículas de la presente invención son generalmente de libre fluidez y no pegajosas, cuando se exponen a las condiciones del ambiente.

La matriz cristalina alrededor de las cápsulas coacervadas puede prepararse mediante secado por pulverización, extrusión, granulación por pulverización, recubrimiento por pulverización y/o aglomeración por pulverización conjuntamente con los componentes de la matriz de la matriz cristalina.

Los procedimientos de secado por pulverización, extrusión, granulación por pulverización, y aglomeración por pulverización son bien conocidos para la persona experta. En el contexto de la presente invención, las partículas coacervadas se mezclan con los otros componentes de la matriz cristalina y el contenido en agua se ajusta hasta un valor típico para los respectivos procedimientos tal como se han mencionado anteriormente, antes de someter la masa fundida resultante a los respectivos procedimientos.

Los componentes de la matriz cristalina, denomina aquí más adelante como "componentes de la matriz" están seleccionados entre un margen estrecho de ingredientes y proporcionados en cantidades específicas con el fin de proporcionar las óptimas propiedades de barrera contra el oxígeno y de retención del aroma.

Un primer componente de la matriz es un hidrolizado de almidón.

Los hidrolizados de almidón adecuados incluyen maltodextrina y jarabe de maíz. Preferiblemente, el hidrolizado de almidón tiene una equivalencia en dextrosa ("DE") media de desde 5 hasta 25, más preferiblemente desde 6 hasta 23, incluso más preferiblemente desde 10 hasta 20 y lo más preferiblemente desde 15 hasta 19.

El hidrolizado de almidón está presente en una cantidad de desde 50 hasta 97% en peso en base al peso total de la matriz cristalina, más preferiblemente desde 60 hasta 95%, lo más preferiblemente desde 70 hasta 93%, por ejemplo, desde 75 hasta 90%.

Un segundo componente de la matriz es almidón modificado hidrófobamente y más preferiblemente un almidón alquenil-succinado.

El almidón alquenil-succinado tiene, preferiblemente, un grado de sustitución de desde 0,001 hasta 0,9. El grado de sustitución indica el número de grupos funcionales alquenilsuccínicos por unidades de glucosa. Así, un grado de sustitución de 0,001 indica que existe 1 grupo funcional alquenilsuccínico por 1000 unidades de glucosa. El grado de sustitución es más preferiblemente desde 0,005 hasta 0,3 y lo más preferiblemente desde 0,01 hasta 0,1, por ejemplo desde 0,015 hasta 0,05.

## ES 2 325 039 T3

El almidón alquenil-succinado es, preferiblemente, un almidón alquenil-succinado de C3 hasta C14, más preferiblemente C4 hasta C12, lo más preferiblemente C5 hasta C10, por ejemplo C7 hasta C9.

Lo más preferiblemente, el almidón alquenil-succinado es almidón octenil-succinado. Idealmente, el almidón octenil-succinado tiene un grado de sustitución no mayor de 0,03, más preferiblemente no mayor de 0,02.

El almidón modificado hidrófobamente está presente en una cantidad de desde 3 hasta 50% en peso en base al peso total de la matriz cristalina, más preferiblemente desde 5 hasta 40%, lo más preferiblemente desde 7 hasta 30%, por ejemplo, desde 10 hasta 25%.

Además de estos componentes esenciales, pueden estar presentes otros ingredientes. Los ingredientes adicionales adecuados incluyen polímeros, tales como proteínas, carbohidratos polímeros, y otros materiales polímeros. Los materiales polímeros comprenden, preferiblemente, polímeros hidrófilos con el fin de mejorar adicionalmente las propiedades de barrera contra el oxígeno. De acuerdo con ello, la matriz puede comprender hidrocoloides. Además, pueden estar presentes en la matriz más polímeros hidrófobos con el fin de proporcionar algo de carácter lipofílico a la matriz cristalina y, de este modo, proteger mejor las partículas de la humedad. Además, la matriz puede contener otros componentes que no son polímeros, pero que pueden ayudar en la formación de una matriz cristalina densa o que pueden agregarse para otro fin. Los ejemplos de componentes no polímeros adecuados incluyen disacáridos.

Las proteínas adecuadas incluyen caseínas, proteínas de suero, proteína de soja, y/o gelatina. Estas proteínas tienen buenas propiedades de emulsificación y de formación de película.

Los componentes de la matriz pueden comprender también monosacáridos, tales como pentosas o hexosas o mezclas de las mismas. Las pentosas adecuadas incluyen D-apiosa, L-arabinosa, 2-desoxi-D-ribosa, D-lixosa, 2-O-metil-D-xilosa, D-ribosa, D-xilosa. Las hexosas adecuadas incluyen L-fucosa, L-galactosa, D-galactosa, D-glucosa, D-mannosa, L-ramnosa, y L-mannosa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los disacáridos son también posibles componentes útiles de la matriz.

Los mono- y disacáridos pueden reducirse a los alcoholes correspondientes, por ejemplo, xilitol, sorbitol, D-mannitol y/o maltitol. De manera similar, la oxidación a ácidos aldónico, dicaroxíclicos o ácidos urónicos y las reacciones con ácidos, álcalis o compuestos amino pueden dar lugar a otros muchos compuestos, por ejemplo isomaltol, el cual puede estar comprendido dentro del componente matriz.

El componente matriz puede comprender mezclas de los carbohidratos anterior y/o posteriormente mencionados, sus derivados y/o proteínas. Por ejemplo, pueden usarse mono-, di- o trisacáridos y/o sus productos de reacción (véase más arriba) como aditivos conjuntamente con una matriz a base proteína o polisacárido y, de esta forma, aportar propiedades según se deseen al componente matriz.

El componente matriz puede comprender oligosacáridos conteniendo desde 3-10 unidades monosacáridas, tales como maltopentaosa, fructo- y/o galactooligosacáridos.

Como alternativa y/o adicionalmente, el componente matriz puede comprender polisacáridos conteniendo más de 10 unidades monosacáridas por molécula. Estos polisacáridos pueden ser lineales (celulosa, amilosa) y/o ramificados (amilopectina, glucógeno). Pueden incluir grupos carboxilo (pectina, alginato, carboximetil celulosa) o grupos fuertemente ácidos (furcellarano, carrageenano o almidón modificado). Pueden ser modificados químicamente mediante derivación con sustituyentes neutros (en el caso de metil etil celulosa o hidroxipropil celulosa, por ejemplo) o sustituyentes ácidos (con grupos carboximetilo, sulfato o fosfato).

El componente matriz puede comprender gomas y/o hidrocoloides, por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto, goma karaya, extractos de cáscaras o algas marinas tal como agar, carrageenano, fucoidano, ácido algínico, laminarano, furcellarano y/o quitosan, o polisacáridos microbianos, por ejemplo pullulano, elsinano, curdlano, escleroglucano, levano, xantano, gelano, goma welano y goma rhamnoso.

Además, pueden usarse goma ghatti, goma, goma karaya, laminarano o pectinas en la formulación del componente matriz.

Otros parámetros y componentes del procedimiento de formación de una matriz cristalina alrededor de las cápsulas coacervadas dependen del procedimiento respectivo seleccionado. La persona experta es capaz a través de una simple experimentación de ensayo y error de ajustar estos parámetros y/o agregar estos componentes.

De acuerdo con una realización preferida, la matriz cristalina se forma mediante extrusión por tornillo. En este caso, puede prepararse una mezcla que comprende los componentes de la matriz, las cápsulas coacervadas y los aditivos opcionales, por ejemplo un agente lubricante. Mediante la adición adicional de agua, puede ajustarse la viscosidad al valor requerido. Para la extrusión por tornillo, típicamente está presente 5-10% en peso y preferiblemente 7-9% en peso de agua total en la mezcla antes de suministrar la mezcla a una extrusora de tornillo, y de extrusión de la mezcla a través de una boquilla. El agua total se refiere al agua residual presente en los componentes de la mezcla más el agua agregada a la mezcla. En la boquilla, la matriz cristalina extruida que comprende las cápsulas coacervadas puede

trocearse en partículas. Las partículas extruidas por tornillo tienen, preferiblemente, un contenido en agua de 5-10% en peso.

En otra realización de la presente invención, la matriz cristalina se forma mediante secado por pulverización. En este caso, se prepara una mezcla que comprende fundamentalmente los componentes de la matriz, las cápsulas coacervadas y agua. Nuevamente, la adición de agua ayuda a ajustar la viscosidad a los valores requeridos para el secado por pulverización. La mezcla destinada para secado por pulverización puede comprender 30-99% en peso de agua, preferiblemente 35-80% en peso, más preferiblemente 40-65% en peso. A continuación, la mezcla se seca por pulverización para eliminar el agua y producir las partículas. Las partículas secadas por pulverización tienen, preferiblemente, un contenido en agua de 1-5% en peso.

En una realización adicional aún de la presente invención, la matriz cristalina se forma mediante aglomeración por pulverización o recubrimiento por pulverización. En este caso, puede prepararse una solución que comprende los componentes de la matriz y agua. Típicamente, esta solución puede comprender 10-99% en peso de agua, preferiblemente 30-80% en peso, más preferiblemente 40-65% en peso. Las cápsulas coacervadas secas se colocan, preferiblemente, dentro de una cámara de lecho fluido en donde se fluidizan mediante una corriente ascendente de gas caliente. A continuación, la solución de los componentes de la matriz se pulveriza, preferiblemente, sobre los coacervados secos fluidizados y se secan simultáneamente mediante la corriente de gas caliente con el fin de inducir la aglomeración y/o recubrimiento de los coacervados mediante una matriz cristalina seca.

Dependiendo del tamaño de las cápsulas coacervadas y de otros factores, puede realizarse la aglomeración o recubrimiento simple. Más particularmente, con coacervados menores de 200  $\mu\text{m}$ , la aglomeración puede prevenirse con dificultad. Por el contrario, si las cápsulas coacervadas son igual o mayores de 200  $\mu\text{m}$ , la persona experta será capaz de recubrir por pulverización o pulverizar el aglomerado mediante la modificación de los parámetros del procedimiento, tal como el contenido en agua de la solución o la velocidad de pulverización, por ejemplo.

En una realización adicional, la matriz cristalina se forma mediante granulación por pulverización. En este caso, se prepara una mezcla que comprende fundamentalmente los componentes de la matriz, las cápsulas coacervadas y agua. Esta mezcla puede comprender 30-99% en peso de agua, preferiblemente 35-80% en peso, más preferiblemente 40-65% en peso. La persona experta puede variar el procedimiento de granulación por pulverización de acuerdo con las preferencias. Por ejemplo, la mezcla puede pulverizarse a través de una boquilla dentro de una cámara vacía de una máquina de lecho fluido, en la cual se seca mediante la corriente de gas caliente fluidizante. En este caso, se forman *in situ* pequeñas partículas resultantes del secado por pulverización de la mezcla y servirán como gérmenes. Estos gérmenes serán preferiblemente impulsados repetidamente hacia la zona de la boquilla mediante las turbulencias de gas en rápido movimiento y serán recubiertos adicionalmente por gotitas recientes de la mezcla húmeda existentes en la boquilla. Generalmente, los gérmenes a continuación se desarrollarán y transformarán en gránulos mientras que parte de las gotitas de mezcla húmeda formarán nuevos gérmenes. Un procedimiento de ese tipo puede llevarse a cabo o bien de modo discontinuo o bien continuo. En este último caso, los gránulos son continuamente descargados de la cámara.

Oro ejemplo de granulación por pulverización adecuado para uso en la presente invención es el mostrado en el Documento WO-A2-02/47492 desde la página 4 línea 8 hasta la página 13 línea 12.

En otra realización aún, la matriz cristalina se forma mediante la extrusión de una mezcla que comprende los componentes de la matriz, las cápsulas coacervadas, agua y, opcionalmente, otros aditivos dentro de un disolvente frío. De acuerdo con ello, los componentes de la matriz se disuelven preferiblemente en agua y se calientan para reducir el contenido en agua hasta aproximadamente 6-10% en peso. A continuación, puede agregarse un emulsificador y cápsulas coacervadas a la mezcla y dispersarlas uniformemente, por ejemplo mediante agitación o batido. La mezcla puede extruirse a través de orificios de aproximadamente 0,5-2 mm, bajo una presión de 287,5-690 kPa dentro de un recipiente de recepción que contiene un disolvente frío, por ejemplo a 2°C o menos, preferiblemente menos de 0°C, incluso más preferiblemente -3°C o menos. Las varillas resultantes pueden reducirse de tamaño, por ejemplo, mediante desmenuzado. Las partículas pueden separarse del disolvente frío y secarse.

De acuerdo con una realización preferida, la pared alrededor del ingrediente activo obtenido mediante coacervación forma un recubrimiento interior y la matriz cristalina forma un recubrimiento exterior. Si se desea, pueden aplicarse otros recubrimientos.

Los ingredientes activos en cápsulas coacervadas y otros encapsulados en una matriz cristalina están estabilizados en las partículas resultantes. La "estabilidad" y "estabilización", en el contexto de la presente invención, y más particularmente en el contexto de un aceite rico en PUFA, puede determinarse organolépticamente y se define como que tiene incidencia reducida de los productos de oxidación típicos (falsa nota gustativa).

El sabor indeseable o desagradable, la falsa nota gustativa o amargor del ingrediente activo, cuando está presente en las partículas de la presente invención, está substancialmente reducido si se compara con los ingredientes activos no encapsulados de acuerdo con la presente invención. Las falsas notas gustativas y sabor desagradable puede evaluarse mediante olfateado y el amargor y/o acidez del ingrediente activo en las partículas puede evaluarse mediante la ingestión, masticado y deglución de las partículas. En ambos casos, puede hacerse una comparación con ingredientes activos idénticos que no estén encapsulados.

La aceptabilidad organoléptica (sabor indeseable o desagradable, falsa nota gustativa o amargor, por ejemplo) de productos alimenticios que contienen nutrientes encapsulados o no encapsulados u otros aditivos alimentarios funcionales, es evaluada preferiblemente por un panel que comprende al menos 20 panelistas entrenados. Preferiblemente, los panelistas están experimentados en la evaluación y/o valoración de aromas en alimentos. Las diferencias se analizan, preferiblemente, con una comparación Duncan media al 90% de confianza.

El producto alimenticio que comprende las partículas tiene, preferiblemente, una actividad de agua por debajo de 0,5, más preferiblemente por debajo de 0,45, más preferiblemente por debajo de 0,4, más preferiblemente por debajo de 0,35, más preferiblemente por debajo de 0,3 y lo más preferiblemente por debajo de 0,25, 0,2, 0,15 o incluso por debajo de 0,1. Con baja disponibilidad de agua libre en un producto alimenticio, la matriz de las partículas permanece intacta durante más tiempo y, en consecuencia, protege mejor el ingrediente activo del oxígeno.

La actividad del agua se mide, preferiblemente, con un aparato Aqualab CX-2 (Decagon Devices, Inc., Pullman, Washington, USA) usado de acuerdo con el manual del usuario.

En una realización, un producto alimenticio para uso en la invención está seleccionado entre una sopa instantánea, un cereal para desayuno, una leche en polvo, un alimento infantil, una bebida para joven en polvo, una bebida de chocolate en polvo, un producto para untar, una bebida de cereal en polvo, un chicle para mascar, un comprimido efervescente, una barra de cereal, y una barra de chocolate.

Las leches o bebidas en polvo son productos que usualmente son consumidos después de la reconstitución del producto con agua, leche y/o un zumo, u otro líquido acuoso.

El producto alimenticio para uso en la invención es, preferiblemente, un alimento en partículas o en polvo. Las partículas de la invención pueden fácilmente agregarse al mismo mediante mezclado en seco.

Los ejemplos siguientes representan realizaciones particulares de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplos 1 y 2

#### *Preparación de microcápsulas coacervadas mediante una coacervación compleja*

Se preparó una solución madre ("A") de gelatina (gelatina de cerdo tipo A, 275 Bloom) mezclando 180 g de agua desionizada caliente y 20 g de gelatina en un recipiente hasta completa disolución; a continuación, la solución se calentó y se mantuvo a 50°C.

Se preparó una solución madre ("B") de goma arábica (Efficacia®, de CNI) mezclando 180 g de agua desionizada fría y 20 g de goma arábica en un recipiente hasta completa disolución; a continuación, la solución se calentó y se mantuvo a 50°C. Se mezclaron 24,2 g de solución A con 24,2 g de solución B en un recipiente bajo agitación suave (la relación en peso de gelatina/goma arábica es de 1:1). El pH se ajustó a 4,5 con solución de ácido láctico acuoso al 50% p/p.

Se agregaron lentamente 33,9 g aceite de pescado a la mezcla de gelatina y goma arábica y se homogenizó con un dispersador Ultra-Turrax® a 5000 rpm durante 5 minutos, con el fin de alcanzar un tamaño de gotita promedio de 10-20 µm. El mezclado de alto cizallado se interrumpió y, a continuación, la emulsión se agitó con un agitador convencional durante el resto del procedimiento con el fin de evitar la coalescencia de las gotitas. A continuación, el sistema se diluyó mediante la adición de 117,7 g de agua desionizada caliente, para llevar la concentración total del hidrocoloide al 3% p/p. A continuación, la mezcla se enfrió a 10°C a una velocidad de 0,5°C.min<sup>-1</sup>. La velocidad de agitación se disminuyó ligeramente y, a continuación, de acuerdo con el Ejemplo 1, el pH se ajustó a 7. Se agregaron 0,97 g de transglutaminasa (ACTIVE® WM suministrada por Ajinomoto) a la mezcla y se dejó que tuviera lugar la reticulación durante una noche a 10°C, mientras que, de acuerdo con el Ejemplo 2, se agregaron 0,10 g de glutaraldehído al 50% p/p a la mezcla y se dejó que tuviera lugar la reticulación durante una noche a 20°C.

Los experimentos se repitieron y las suspensiones obtenidas de coacervados se secaron de acuerdo con cualquiera de los tres procedimientos siguientes (a), (b) y (c) más adelante. Los productos resultantes se designaron como 1a, 1b, 1c, 2a, 2b y 2c (1(a) indica Ejemplo 1 secado de acuerdo con el procedimiento (a), etc.):

#### *(a) Secado por pulverización para obtener una matriz cristalina*

Se agregaron 69,5 g de una mezcla de maltodextrina 18DE al 90% (de Roquette) y almidón modificado al 10% (Capsul®, de National Starch) a la suspensión coacervada y se mezclaron intensamente, a temperatura ambiente, hasta completa disolución. A continuación, la suspensión coacervada se secó por pulverización sobre un secador de pulverización de planta piloto (Niro FSD0.8) equipado con un disco rotatorio operado a 30.000 rpm. La temperatura interior fue de 200°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 85°C mediante el control de la velocidad de la bomba. El resultado fue un polvo de partículas de libre fluidez que comprende microcápsulas coacervadas que tienen

un diámetro medio de 50  $\mu\text{m}$ , estando además las microcápsulas encapsuladas en una matriz cristalina que comprende material carbohidrato polímero.

(b) *Secado por pulverización en ausencia de una matriz cristalina*

Se agregó 1 g de agente anti-apelmazante (dióxido de silicio) a la suspensión de coacervados como adyuvante de tratamiento. A continuación, la suspensión de coacervado se secó por pulverización sobre un secador por pulverización de planta piloto (Niro FSD0.8) equipado con un disco rotatorio operado a 30.000 rpm. La temperatura interior fue de 150°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 100°C mediante el control de la velocidad de la bomba. Se produjo un polvo de libre fluidez.

(c) *Secado por granulación para obtener una matriz cristalina*

Se agregaron 69,5 g de una mezcla de maltodextrina 18DE al 90% (de Roquette) y almidón modificado al 10% (Capsul®, de National Starch) a la suspensión coacervada y se mezclaron intensamente, a temperatura ambiente, hasta completa disolución. Esta suspensión se pulverizó dentro de un lecho fluidizado de planta piloto (Glatt AGT150) equipado con una boquilla de dos fluidos de 2 mm montada para pulverizar el sedimento y operando a una presión del gas de atomización de 115 kPa. La temperatura interior fue de 120°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 60°C mediante el control de la velocidad de la bomba peristáltica. El flujo de gas fluidizante/secado se fijó en 140 m³/h. El secador de lecho fluidizado se operó en modo continuo usando un clasificador de aire en zig-zag (flujo de gas fijado en 23 kPa) para descargar de manera continua los gránulos y controlar el tamaño de partícula promedio deseado. El resultado fue gránulos esféricos de libre fluidez en los cuales las microcápsulas coacervadas están embebidas en una matriz cristalina de carbohidrato cristalina. El tamaño de partícula promedio fue de 400 micrómetros.

Ejemplos 3 y 4

*Microcápsulas coacervadas de encapsulación en matriz cristalina mediante extrusión por tornillo*

En los Ejemplos 3a, 3b, 3c y 4a, se encapsularon cápsulas coacervadas mediante extrusión por tornillo. En el 3a, se usaron cápsulas coacervadas de 1b, para 3b se usaron las de 2b, para 3c se usaron partículas doblemente coacervadas tal como se divulga en el Documento WO 04/041251 (las partículas doblemente coacervadas de este tipo se encuentran comercialmente disponibles como MEG-3™ de Ocean Nutrition, Canadá (ONC)). Para 4a, se usaron cápsulas coacervadas de 1a.

En 3a, 3b y 3c, antes de la extrusión, se preparó una mezcla mezclada, en un mezclador de alto cizallado, 200 g de cápsulas coacervadas secas, 252 g de maltodextrina 18DE (de Roquette Frères), 28 g de almidón modificado (Capsul®, de National Starch) y 5 g de agente lubricante (número interno 53128). Durante la adición de estos componentes, se agregaron también 15 g de agua lentamente al mezclador para ajustar la viscosidad del producto final.

En 4a, antes de la extrusión, se preparó una mezcla mezclada, en un mezclador de alto cizallado, 457 g de cápsulas coacervadas secas y 5 g de agente lubricante (número interno 53128). Durante la adición de estos componentes, se agregaron también 20 g de agua lentamente a al mezclador para ajustar la viscosidad del producto final.

Para cada ejemplo, la mezcla se suministró a continuación a una extrusora co-rotativa de doble tornillo ThermoPRISM modelo KX-16Euralb. La extrusora tenía una configuración de tornillo de bajo cizallado, un diámetro de tambor de 16 mm, una abertura de boquilla de 2 mm de diámetro y una L/D de 25:1. La velocidad del tornillo se fijó en 200 rpm a una carga de 0,6 kg.h<sup>-1</sup>. Mediante el ajuste del perfil de temperatura del tambor a 110°C-100°C-20°C-20°C, la presión de la boquilla se mantuvo entre 115 y 575 kPa.

El producto fundido que salía por la boquilla de la extrusora se trocó en forma de gránulos esféricos discretos con un cortador a 60 rpm. A continuación, los gránulos se transportaron y enfriaron en un ciclón a temperatura ambiente.

Ejemplos 5 y 6

*Microcápsulas coacervadas de encapsulación en matriz cristalina mediante secado por pulverización o granulación por pulverización*

Las cápsulas coacervadas secas de los Ejemplos 1a, 1b y 4c se rodearon mediante una matriz cristalina mediante secado por pulverización para proporcionar los Ejemplos 5a, 5b, 5c o mediante granulación por pulverización para proporcionar los Ejemplos 6a, 6b, y 6c.

Se preparó una solución mezclada 225 g de maltodextrina 18DE (de Roquette Frères), 25 g de almidón modificado (Capsul®, de National Starch) y 700 g de agua fría en un recipiente hasta completa disolución; a continuación, la solución se mantuvo bajo agitación suave. Se agregaron 250 g de cápsulas coacervadas secas y se realizó un mezclado vigoroso a temperatura ambiente hasta que se formó una suspensión coacervada completamente homogénea.

En los Ejemplos 5a, 5b, y 5c, la suspensión coacervada se secó por pulverización sobre un secador por pulverización de planta piloto (Niro FSD0.8) equipado con un disco rotatorio operado a 30.000 rpm. La temperatura interior

## ES 2 325 039 T3

fue de 210°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 85°C mediante el control de la velocidad de la bomba peristáltica. El resultado fue un polvo de libre fluidez.

En los Ejemplos 6a, 6b, y 6c, la suspensión coacervada se pulverizó dentro de un lecho fluidizado de planta piloto (Glatt AGT150) equipado con una boquilla de dos fluidos de 2 mm montada para pulverizar el sedimento y operando a una presión del gas de atomización de 115 kPa. La temperatura interior fue de 120°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 60°C mediante el control de la velocidad de la bomba peristáltica. El flujo de gas fluidizante/secado se fijó en 140 m³/h. El secador de lecho fluidizado se operó en modo continuo usando un clasificador de aire en zig-zag (flujo de gas fijado en 23 kPa) para descargar de manera continua los gránulos y controlar el tamaño de partícula promedio deseado. El resultado fue gránulos de libre fluidez que tenían un tamaño de partícula promedio de 400 micrómetros.

### Ejemplo 7

#### *Microcápsulas coacervadas de encapsulación en matriz cristalina mediante aglomeración por pulverización*

Las cápsulas coacervadas secas de los Ejemplos 1a, 1b y 4c se rodearon mediante una matriz cristalina mediante aglomeración por pulverización para proporcionar las muestras 7a, 7b y 7c.

Se preparó una solución ("C") mezclado 225 g de maltodextrina 18DE (de Roquette Frères), 25 g de almidón modificado (Capsul®, de National Starch) y 250 g de agua fría en un recipiente hasta completa disolución; a continuación, la solución se mantuvo bajo agitación suave a 50°C.

A un lecho fluidizado Acromatic Fielder Streal se suministraron 250 g de cápsulas coacervadas y, a continuación, se pulverizó la solución C dentro del lecho fluidizado equipado con una boquilla de dos fluidos de 1 mm montada para pulverizar el sedimento y operando a una presión del gas de atomización de 230 kPa. La temperatura interior fue de 80°C, mientras que la temperatura exterior se mantuvo a 60°C mediante el control de la velocidad de la bomba peristáltica. El resultado fue un aglomerado de libre fluidez que tenía un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 200 micrómetros.

TABLA 1

*Características de las partículas*

Ejemplo	Tamaño de las cápsulas coacervadas	Tamaño de partícula promedio	Carga de aceite de pescado	Contenido en agua
1A	20 µm	50 µm	30%	4% aprox.
1B	20 µm	20 µm	80%	2% aprox.
1C	20 µm	400 µm	30%	4% aprox.
2A	20 µm	50 µm	30%	4% aprox.
2B	20 µm	20 µm	80%	2% aprox.
3A	20 µm	2200 µm	26%	8% aprox.
3B	20 µm	2220 µm	26%	8% aprox.
3C	40 µm	2200 µm	21%	8% aprox.
4	50 µm	2220 µm	27%	8% aprox.
5A	20 µm	50 µm	35%	4% aprox.
5B	20 µm	50 µm	35%	4% aprox.
5C	40 µm	50 µm	30%	4% aprox.
6A	20 µm	400 µm	35%	4% aprox.
6B	20 µm	400 µm	35%	4% aprox.
6C	40 µm	400 µm	30%	4% aprox.
7A	20 µm	200 µm	35%	4% aprox.
7B	20 µm	200 µm	35%	4% aprox.
7C	40 µm	200 µm	30%	4% aprox.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Una partícula que comprende un ingrediente activo que está encapsulado en una o más cápsulas coacervadas, estando la una o más cápsulas coacervadas encapsuladas además en una matriz cristalina, en la que la matriz cristalina comprende:

- (i) 3-50% en peso de un almidón modificado hidrófobamente, y  
10 (ii) 50-97% en peso de un hidrolizado de almidón.

2. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el almidón modificado hidrófobamente es un almidón alquenil-succinado.

15 3. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el almidón modificado hidrófobamente es un almidón alquenil-succinado de C3 hasta C14.

20 4. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el almidón alquenil-succinado es almidón octenil-succinado.

5. Una partícula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el hidrolizado de almidón tiene una equivalencia en dextrosa de 5 hasta 25.

25 6. Una partícula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ingrediente activo es un aceite rico en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs).

30 7. Un procedimiento de preparación de una partícula que encapsula un ingrediente activo, comprendiendo el procedimiento las etapas de encapsulación de un ingrediente activo mediante coacervación para obtener una o más cápsulas coacervadas, y la formación de una matriz cristalina alrededor de una o más cápsulas coacervadas, en el que la matriz cristalina comprende, como componentes de la matriz:

- (i) 3-50% de almidón modificado hidrófobamente, y  
35 (ii) 50-97% de hidrolizado de almidón.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa de formación de una matriz cristalina alrededor de las cápsulas coacervadas se realiza mediante secado por pulverización, granulación por pulverización, aglomeración por pulverización y/o extrusión de las cápsulas coacervadas conjuntamente con los componentes de la matriz.

40 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 con la reivindicación 8, en el que el procedimiento de coacervación comprende la etapa de reticulación de uno o más hidrocoloides que forman una capa alrededor del ingrediente activo.

45 10. Uso de una matriz cristalina tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de encapsulación de una o más cápsulas coacervadas para enmascarar un sabor indeseable y/o desagradable, una falsa nota gustativa o el amargor de un ingrediente activo concebido para ingestión oral.

50

55

60

65