



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 359**

51 Int. Cl.:

C12N 11/14 (2006.01)

C12N 11/10 (2006.01)

C12N 11/08 (2006.01)

C12N 9/98 (2006.01)

C11D 17/00 (2006.01)

C11D 3/386 (2006.01)

C11D 3/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02744468 .6**

86 Fecha de presentación : **20.06.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1414956**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Gránulos de alta resistencia al impacto.**

30 Prioridad: **22.06.2001 US 300574 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Genencor International, Inc.**
925 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304, US

72 Inventor/es: **Becker, Nathaniel, T.;**
Gebert, Mark, S. y
Mazeaud, Isabelle

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

Gránulos de alta resistencia al impacto.

5 **Solicitudes relacionadas.**

Esta solicitud reivindica prioridad respecto la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 60/300.574, presentada el 22 de Junio de 2.001.

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a gránulos de alta resistencia al impacto que comprenden un componente activo, preferiblemente una enzima, y una película flexible formada a partir de un material polimérico que rodea el componente activo, así como a los procedimientos para producir los gránulos y la película flexible.

15 **Antecedentes de la invención**

Diversas industrias, tales como la fabricación de detergentes, fabricación de productos farmacéuticos, fabricación de productos agroquímicos y fabricación de productos para el cuidado personal, incluyen composiciones que comprenden componentes activos, concretamente enzimas, que tienen tendencia a formar polvo debido a fuerzas físicas que se presentan durante las operaciones de manipulación y mezclado. Uno de los problemas de la formación de polvo es que el polvo puede causar problemas de salud y reacciones alérgicas. En un intento para proteger el componente activo y para reducir la formación de polvo, los componentes activos se han formulado con diferentes compuestos que incluyen agentes aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes eliminadores de la decoloración y distintos agentes de encapsulación. Se han desarrollado numerosas técnicas para producir estas formulaciones, que incluyen perlado, extrusión, esferonización, granulación por tambor y revestimiento por pulverización en lecho fluido. (Véanse, p. ej., los documentos USP 4.106.991; USP 4.242.219; USP 4.689.297; y USP 5.324.649).

Sin embargo, las formulaciones de la técnica anterior que producen partículas o gránulos que incluyen un componente activo, no siempre exhiben suficiente resistencia al impacto durante su manipulación y como resultado forman polvo cuando fuerzas físicas habituales se presentan durante su manipulación.

Sumario de la invención

Uno de los aspectos de la invención es un gránulo de alta resistencia al impacto, que comprende una partícula sensible al impacto que incluye un componente activo, y rodeando dicha partícula sensible al impacto hay una película que comprende un polímero, película que presenta un alargamiento en la ruptura de al menos el 30% y que comprende una proporción del gránulo de alta resistencia al impacto menor que aproximadamente el 20% en peso, en el que dicha partícula sensible al impacto presenta un desgaste de masa mayor que aproximadamente el 10% y dicho gránulo de alta resistencia al impacto presenta un desgaste de masa menor que aproximadamente el 5%. En una realización preferida de este aspecto, la película incluye un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en poli(alcohol vinílico) (PVA), gelatina y un almidón modificado, tal como almidón de maíz hidroxipropilado, éteres de celulosa y sus derivados y copolímeros, en particular PVA. En otra realización preferida de este aspecto, la película incluye además un plastificante seleccionado entre el grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, un azúcar y un alcohol de azúcar. En otra realización más, la película incluye PVA, glicerol y un agente gelificante. Preferiblemente, el componente activo es una proteína o un péptido, preferiblemente una enzima seleccionada entre el grupo que consiste en proteasas, celulasas, amilasas, lipasas, cutinasas y sus combinaciones. El componente activo puede estar incorporado en el núcleo del gránulo o preferiblemente el componente activo se dispone en forma de capa sobre el núcleo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para producir gránulos de alta resistencia al impacto que comprende: preparar la composición de revestimiento pelicular soluble en agua o dispersable en agua, obtener un material del núcleo y un componente activo, en el que el componente activo está o bien incorporado en el núcleo, o bien en una capa que rodea el núcleo; aplicar mediante colaje la composición de la película flexible sobre el material del núcleo que incluye el componente activo; y obtener un gránulo en el que la película flexible comprende una proporción del gránulo de aproximadamente el 20% en peso o menos y dicho gránulo posee un valor de polvo, medido mediante el Ensayo de impactos repetidos (RIT) (del inglés, "Repeated Impact Test") menor que aproximadamente 100.000 ng/g.

En una realización preferida del método, el componente activo es una enzima, en particular una enzima seleccionada entre el grupo de proteasas, celulasas, amilasas, cutinasas, lipasas y sus combinaciones; el polímero es PVA y opcionalmente se incluye glicerol como plastificante. En otro aspecto de la invención, se añade un agente gelificante como componente de la película flexible.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los gránulos de alta resistencia al impacto según la invención, para suministrar componentes activos a un entorno acuoso, tales como componentes activos de detergentes en un agua de lavado.

En un aspecto más, la invención se refiere a composiciones que comprenden los gránulos de alta resistencia al impacto según la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista comparativa al microscopio, a un aumento de 4X, de una película flexible aplicada mediante movimiento giratorio y de una película flexible aplicada mediante pulverización.

La Fig. 2 es una vista de una sección transversal, a un aumento de 40X, de un gránulo con una película flexible de la presente invención.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra las cifras aceptables de polvo de enzima de películas flexibles de polímero de tipo PVA, con y sin la adición de un plastificante.

La Fig. 4 es una gráfica que muestra los valores inaceptables de retención de masa de los gránulos que contienen un núcleo flexible en lugar de un revestimiento exterior de película flexible.

La Fig. 5 es una gráfica que muestra el alargamiento en la ruptura y los valores de polvo de enzima medidos mediante RIT, de gránulos que llevan una película flexible aplicada mediante movimiento giratorio y de gránulos que llevan una película flexible aplicada mediante pulverización.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado que un gránulo que comprende una película flexible que posee propiedades específicas y que se aplica de una manera específica a una partícula que comprende un núcleo, gránulo que puede incluir un componente activo en él incorporado, o que puede estar rodeado por una capa que incluye un componente activo, es capaz de conferir resistencia al impacto a la partícula. Esto da como resultado un gránulo con un potencial reducido para la formación de polvo debido a que está menos sometido a rupturas no deseadas producidas por fuerzas de impacto durante su manipulación. Los gránulos de la presente invención son gránulos de alta resistencia al impacto que están hechos para suministrar un componente activo incorporado en ellos, en particular a un entorno acuoso. Los gránulos de la invención son muy útiles, por ejemplo, en productos de limpieza, en particular en productos para detergentes, productos para el cuidado personal, productos para el cuidado de tejidos y productos farmacéuticos.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos y expresiones técnicas y científicas aquí usadas tienen el significado comúnmente conocido por una persona con una experiencia ordinaria en la técnica a la que esta invención concierne. Según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular “un”, “una” y “el”, “la” incluyen las referencias en plural salvo que el contexto ordene claramente lo contrario. Por ejemplo, el término gránulo puede incluir una pluralidad de gránulos.

Un gránulo de alta resistencia al impacto según la invención se define como un gránulo que exhibe un desgaste de masa menor que el 10%, menor que el 9%, menor que el 8%, menor que el 7%, menor que el 6%, menor que el 5%, menor que el 4%, menor que el 3%, menor que el 2% y/o menor que el 1%, medido mediante un aparato que realiza el Ensayo de impactos repetidos (RIT) a 216.000 colisiones a 8,7 m/s y con una amplitud de 1,5 cm. (Véase el documento USP 6.035.716). Como alternativa, un gránulo de alta resistencia al impacto conforme a la invención puede estar definido por el valor complementario de la masa retenida, en lugar de por la pérdida de masa (desgaste) según se ha descrito anteriormente, en cuyo caso un gránulo de alta resistencia al impacto es un gránulo que retiene entre aproximadamente del 90% al 100% de su masa original. Por ejemplo, la retención de masa medida por el RIT es al menos de aproximadamente el 90%, al menos de aproximadamente el 92%, al menos de aproximadamente el 93%, al menos de aproximadamente el 95% y al menos de aproximadamente el 96% de su masa original cuando se somete a 216.000 colisiones a 8,7 m/s y con una amplitud de 1,5 cm. (Véase el documento USP 6.035.716). La masa retenida es igual al 100% menos el valor del desgaste.

El término desgaste, según aquí se usa, incluye la ruptura de un gránulo dentro de un procedimiento, e incluye la abrasión y la fragmentación.

Una partícula o gránulo sensible al impacto se puede definir como una partícula o gránulo que exhibe un desgaste de masa en el intervalo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 100%; más preferiblemente, un desgaste de masa de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30% o más. Una partícula o gránulo sensible al impacto puede exhibir un desgaste de masa mayor que el 50%.

La expresión “alargamiento en la ruptura” es una propiedad del polímero comprendido en la película flexible. El alargamiento en la ruptura se define como el estiramiento máximo o deformación máxima debido a la tracción que se puede aplicar a una película antes de su ruptura o fallo. Se expresa como el aumento de porcentaje en longitud en relación con la longitud original o longitud calibrada de una muestra de la película antes de la aplicación de la tensión de tracción. El porcentaje de alargamiento depende de la longitud calibrada y es el aumento en la longitud calibrada después del fallo, dividido entre la longitud calibrada original. El fallo de la película se considera el punto en el que la película se rompe. Para los fines de esta invención, comúnmente se usa una longitud calibrada de 50 mm, aunque también se puede usar una longitud calibrada de 10 mm a 100 mm. Se usó una longitud calibrada de 30 mm

en las medidas del alargamiento de los ejemplos que aquí se ilustran. Para un análisis detallado del alargamiento en la ruptura y de la longitud calibrada, se hace referencia a L. Van Vlack, “*Elements of Material Science and Engineering*”, 4ª edición. Addison-Wesley Publishing Company, 1980, páginas 6 - 13.

Un “módulo de elasticidad de la película”, “módulo de Young” o “módulo” se calcula a partir de los ensayos mecánicos de tensión o deformación conocidos en la técnica y se define como la velocidad de cambio de deformación en función de la tensión. Es la pendiente de la porción lineal inicial de un diagrama de tensión-deformación y también se denomina relación entre tensión-deformación. La resistencia de la película a la tracción se define aquí como la resistencia máxima de un material sometido a una carga de tracción; la tensión de tracción máxima que se puede aplicar en un ensayo de tracción antes de la ruptura o fallo.

Gránulos

Los gránulos según la presente invención comprenden un componente activo y además una película flexible que rodea el componente activo. El componente activo puede estar incorporado dentro de un núcleo o se puede disponer en forma de capa alrededor del núcleo, seguido por una capa de la película flexible. Aunque sin querer limitar la invención, el gránulo preferiblemente comprende un núcleo en una proporción desde aproximadamente el 80% hasta el 99% en peso, un componente activo en una proporción desde aproximadamente el 0,01% hasta el 50% en peso y la película flexible en una proporción desde aproximadamente el 1% hasta el 20% en peso.

Los gránulos de la invención poseen una alta resistencia al impacto y exhiben un valor de polvo bajo, en particular un valor de polvo ultra bajo, según aquí se define. Los gránulos son estables cuando se almacenan en condiciones de humedad y temperatura ambientes, pero son solubles o dispersables tras contacto con agua con el fin de liberar el componente activo o una parte del mismo tras contacto con agua. Los gránulos preferidos tienen un tamaño medio de gránulo en el intervalo de aproximadamente desde 50 micrómetros hasta 4.000 micrómetros, también de aproximadamente desde 100 micrómetros hasta 2.500 micrómetros, de aproximadamente desde 150 micrómetros hasta 1.500 micrómetros, e incluso de aproximadamente desde 200 micrómetros hasta 800 micrómetros.

Se han desarrollado varios ensayos industriales para medir la resistencia mecánica al desgaste y la formación de polvo de diferentes formulaciones enzimáticas granulares. Estos ensayos incluyen el ensayo de desgaste de Heubach y el ensayo de elutriación. El ensayo de Heubach somete a las partículas a fuerzas de aplastamiento y fluidización definidas usando paletas rotatorias para hacer rodar bolas de acero a través de un lecho de gránulos contenidos en una cámara cilíndrica y percolando simultáneamente una corriente de aire a través del lecho para quitar todo el polvo que se genera. El polvo generado es arrastrado mediante vacío a través de un tubo y depositado sobre una almohadilla filtrante fuera de la cámara de Heubach. El peso del componente activo del polvo recogido es denominado polvo de Heubach. En el ensayo de elutriación, los gránulos se colocan sobre una frita de vidrio contenida en un tubo alto de vidrio y se fluidizan con una corriente constante de aire seco durante un período de tiempo fijado. Un análisis detallado de los principios, la manera de operar y las limitaciones de los ensayos de polvo de Heubach y de elutriación se puede encontrar por ejemplo, en “*Enzymes In Detergency*”, redactor Jan H. van Ee., Capítulo 15, págs. 310 - 312 (*Marcel Dekker, Inc.* Nueva York (1997) y en las referencias bibliográficas en él citadas.

Mientras que los ensayos de Heubach y de elutriación son de uso común, ninguno de estos ensayos es un modelo adecuado del efecto aislado de las fuerzas de impacto sobre la integridad y el desgaste de los gránulos. Con el fin de diseñar un modelo del desgaste de las partículas causado por fuerzas de impacto, en particular de los efectos de un gran número de impactos repetidos de una magnitud definida, se desarrolló el Ensayo de impactos repetidos (RIT). En este ensayo una muestra de gránulos se somete a vibración a una frecuencia y amplitud controladas en el interior de una cámara. Se mide la cantidad de partículas dañadas o de fragmentos (desgaste de masa medido mediante RIT), o después de retirar todos los gránulos y los fragmentos de gránulos rotos, el polvo generado (polvo medido mediante RIT) se extrae de la caja con una disolución tampón y se analiza con respecto a su actividad enzimática. (Véanse los documentos WO 98/03849 y USP 6.035.716 que se incorporan aquí como referencia).

Los gránulos de alta resistencia al impacto de la invención tienden a ser resistentes a las fuerzas de impacto de alta velocidad y también frecuentemente a fuerzas de baja compresión que se encuentran típicamente en diferentes operaciones de fabricación, aunque el modo específico del fallo en las condiciones de la baja velocidad de deformación de la compresión, puede ser bastante diferente del observado con la alta velocidad de deformación de un impacto a alta velocidad. Por ejemplo, los gránulos son resistentes a velocidades mayores que 1 m/s, 3 m/s, 5 m/s e incluso 10 m/s o mayores. Utilizando la película flexible según la invención, los gránulos resultantes están perfectamente adaptados para absorber fácilmente impactos sustanciales y repetidos. El revestimiento con película flexible tiende a deformarse aunque manteniendo su integridad, absorbiendo la energía aplicada sin alcanzar un punto de fallo repentino.

Según se mide mediante el ensayo RIT de medición de polvo, un gránulo de alta resistencia al impacto posee un nivel de polvo de enzima menor que 200.000 ng/g y preferiblemente menor que aproximadamente 100.000 ng/g. Un nivel ultra bajo de polvo de enzima es un nivel menor que aproximadamente 3.000 ng/g, preferiblemente menor que 2.000 ng/g. Los gránulos de alta resistencia al impacto preferidos tienen un desgaste de masa menor que el 10% medido mediante RIT.

Una característica clave y sorprendente de esta invención es que una cantidad relativamente pequeña de un revestimiento de película flexible, que constituye un porcentaje minoritario del gránulo final, es suficiente para absorber

la energía del impacto, siempre y cuando posea la suficiente flexibilidad, según aquí se define. (Véase la sección: PELÍCULA FLEXIBLE). También es sorprendente que los mismos materiales usados para fabricar el revestimiento pelicular flexible no produzcan un gránulo resistente al impacto cuando se usan para formar el núcleo del gránulo en vez de un revestimiento pelicular flexible para el gránulo.

El revestimiento pelicular flexible de la presente invención presenta la ventaja de ser capaz de convertir gránulos o núcleos de lo contrario sensibles al impacto, en partículas resistentes al impacto, con una modesta cantidad de material y procesamiento adicionales. Por lo tanto, no es necesario reconstruir o reformular completamente un gránulo para hacerlo resistente al impacto. Una ventaja más de esta invención es que la conversión de gránulos sensibles al impacto en gránulos resistentes al impacto no disminuye las propiedades deseables tales como la facilidad de producción, manipulación, solubilidad, estabilidad enzimática, estabilidad térmica y resistencia a absorber agua durante su almacenamiento en condiciones húmedas.

Núcleos

El núcleo es el núcleo interno del gránulo y se caracteriza por ser una partícula sensible al impacto. Los núcleos adecuados para usar en la presente invención están hechos preferiblemente de un material altamente hidratable (es decir, un material que es fácilmente dispersable o soluble en agua). El material del núcleo debe o bien dispersarse en agua (desintegrarse cuando se hidrata) o bien disolverse en agua entrando a formar parte de una auténtica disolución acuosa. Las arcillas (bentonita, caolín), cristales de tamaño “*nonpareil*” (del inglés, “*nonpareils*”) y el almidón de patata aglomerado se consideran dispersables. Los cristales de tamaño “*nonpareil*” son partículas esféricas que consisten en un cristal de siembra que ha sido construido y redondeado en forma esférica uniendo capas de polvo y soluto al cristal de siembra en un recipiente rotatorio esférico. Los cristales de tamaño “*nonpareil*” están hechos típicamente de una mezcla de un azúcar, tal como sacarosa, y de un polvo, tal como almidón de maíz. Materiales alternativos para los cristales de siembra incluyen gérmenes de cloruro de sodio o de sulfato de sodio y de otras sales inorgánicas que pueden ir creciendo gradualmente con sulfato de amonio, sulfato de sodio, sulfato de potasio y sales similares.

Se pueden usar como los núcleos de la presente invención gránulos compuestos por sales inorgánicas y/o azúcares y/o pequeñas moléculas orgánicas. Componentes solubles en agua, adecuados para su incorporación en los núcleos incluyen: cloruro de sodio, sulfato de amonio, sulfato de sodio, urea, ácido cítrico, sacarosa, lactosa y componentes similares. Los componentes solubles en agua se pueden mezclar con componentes dispersables en agua. Los núcleos de la presente invención pueden comprender además uno o más de los siguientes componentes: componentes activos, polímeros, sustancias de relleno, plastificantes, materiales fibrosos, cargas y otros compuestos conocidos para su uso en núcleos. Los polímeros adecuados incluyen poli(alcohol vinílico) (PVA), polietilenglicol, poli(óxido de etileno) y poli(vinilpirrolidona). El PVA puede ser un PVA parcialmente hidrolizado (70% - 90%); hidrolizado de una manera intermedia (90% - 98%); completamente hidrolizado (98% - 99%); superhidrolizado (99% - 100%), o una de sus mezclas, con un grado de viscosidad desde bajo hasta alto.

Sustancias de relleno adecuadas, útiles en los núcleos, incluyen materiales inertes usados para añadir volumen y reducir el coste, o usados con el fin de ajustar la actividad enzimática deseada en el gránulo acabado. Ejemplos de esas sustancias de relleno incluyen, pero no se limitan a, agentes solubles en agua tales como urea, sales, azúcares, y agentes dispersables en agua tales como arcillas, talco, silicatos, carboximetilcelulosa y almidones.

Los plastificantes adecuados, útiles en los núcleos de la presente invención, son disolventes no volátiles añadidos a un polímero para disminuir su temperatura de transición vítrea, disminuyendo con ello su capacidad de quebrarse y aumentando su deformabilidad. Típicamente, los plastificantes son compuestos orgánicos de bajo peso molecular y presentan una elevada especificidad con respecto al polímero que está siendo plastificado. Ejemplos de ellos incluyen, pero no se limitan a, azúcares (tales como glucosa, fructosa y sacarosa), alcoholes de azúcar (tales como sorbitol, xilitol y maltitol), polioles (alcoholes polihídricos, por ejemplo, alcoholes con muchos grupos radicales hidroxilo tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol), compuestos orgánicos polares de bajo peso molecular tales como urea, u otros plastificantes conocidos tales como ftalato de dibutilo o de dimetilo, o agua.

Materiales fibrosos adecuados, útiles en los núcleos de la presente invención, incluyen materiales que poseen una elevada resistencia a la tracción y que se pueden conformar en forma de filamentos finos que tienen un diámetro de 1 micrómetro a 50 micrómetros y una longitud igual al menos a cuatro diámetros. Los materiales fibrosos típicos incluyen, pero no se limitan a: celulosa, fibras de vidrio, fibras de metal, fibras de caucho, Azlon (fabricado a partir de proteínas naturales presentes en maíz, cacahuets y leche) y fibras de polímeros sintéticos. Los materiales sintéticos incluyen Rayon®, Nylon®, materiales acrílicos, poliésteres, olefinas, Safran®, Spandex® y Vinal®. Las fibras de celulosa típicas poseen una longitud de fibra promedio de 160 micrómetros y un diámetro de aproximadamente 30 micrómetros.

Los núcleos se pueden fabricar mediante diversos métodos de granulación muy conocidos en la técnica, que incluyen: cristalización, precipitación, revestimiento en bandeja, revestimiento en lecho fluido, atomización rotativa, extrusión, esferonización, granulación por tambor y aglomeración de alta cizalla.

En una de las realizaciones de la presente invención, el núcleo es un cristal de tamaño “*nonpareil*” (de azúcar o de sal según se ha descrito anteriormente), soluble en agua o dispersable en agua, que se puede además revestir, o que se puede hacer crecer gradualmente a partir del cristal de siembra, usando poli(alcohol vinílico) (PVA) ya sea

solo o en combinación con agentes antiaglomerantes tales como dióxido de titanio, talco, o plastificantes tales como sacarosa o polioles. El nivel de PVA en el revestimiento del cristal de tamaño “*nonpareil*” puede representar desde aproximadamente 0,5% hasta 20% del peso del cristal de tamaño “*nonpareil*” revestido.

- 5 El núcleo de los gránulos de la presente invención, incluyendo todos los componentes activos y revestimientos, distintos del revestimiento pelicular flexible dispuesto sobre dicho material del núcleo según se ha descrito anteriormente, preferiblemente comprende una proporción del gránulo entre aproximadamente del 80% al 99%, y aproximadamente del 90% al 99% en peso. En general, el núcleo, incluyendo cualquier componente activo incorporado en él, es una partícula sensible al impacto. Sin embargo, la invención no está limitada por el tipo de núcleo y numerosas patentes y publicaciones describen núcleos que se pueden usar en la invención, y se hace referencia a los documentos USP 10 5.879.920; USP 4.689.287 y WO 0024877.

Componentes activos

- 15 El componente activo puede ser cualquier material que se haya de añadir a un gránulo. El componente activo puede ser un material biológicamente viable, un componente agroquímico, tal como un pesticida, fertilizante o herbicida; un componente farmacéutico o un componente de artículos de limpieza. En una realización preferida, el componente activo es una enzima, proteína, péptido, lejía, activador del blanqueo, perfume, vitamina, hormona u otro componente biológicamente activo.

- 20 Los componentes activos más preferidos son una o más enzimas. Una lista no limitativa de enzimas incluye proteasas, celulasas, lipasas, cutinasas, oxidasas, transferasas, reductasas, hemicelulasas, amilasas, esterases, isomerasas, pectinasas, lactasas, peroxidases, lacasas y sus mezclas. Las enzimas preferidas incluyen aquellas enzimas capaces de hidrolizar sustratos (p. ej., tintes). A estas enzimas se las conoce como hidrolasas e incluyen, pero no se limitan a, 25 proteasas (bacterianas, fúngicas, ácidas, neutras o alcalinas), amilasas (alfa o beta), lipasas, celulasas y sus mezclas. Las enzimas particularmente preferidas incluyen las enzimas comercializadas con los nombres comerciales *Purafect*, *Purastar*, *Properase*, *Puradax*, *Clarase*, *Multifect*, *Maxacal*, *Maxapem* y *Maxamyl*, por *Genencor International* (documentos USP 4.760.025 y WO 91/06637); *Alcalase*, *Savinase*, *Primase*, *Durazyme*, *Duramyl* y *Termamyl*, comercializadas por *Novo Industries A/S* (Dinamarca). Las proteasas particularmente preferidas son las subtilisin. La 30 celulasa es otra enzima preferida y en particular las celulasas o componentes de celulasas aislados de *Trichoderma reesei*, tales como las encontradas en el producto *Clazinase*. Las amilasas preferidas incluyen las alfa-amilasas obtenidas procedentes de *Bacillus licheniformis*.

- 35 En uno de los aspectos, uno o más componentes activos están incorporados en el núcleo del gránulo. En otro aspecto preferido uno o más componentes activos se encuentran dispuestos en capas alrededor del núcleo, y en otro aspecto los componentes activos están en el revestimiento pelicular flexible. Cuando se disponen en capas alrededor del núcleo, la capa que comprende el componente activo puede incluir adicionalmente un agente aglutinante, tal como un polímero como los aquí mencionados, preferiblemente un polímero de vinilo tal como PVA.

- 40 La capa que comprende la capa del componente activo puede comprender además plastificantes y agentes antiaglomerantes. Ejemplos adecuados y no limitativos de plastificantes útiles en la presente invención, incluyen polioles tales como azúcares, alcoholes de azúcar o polietilenglicoles (PEG) que tienen un peso molecular menor que 1.000, ureas u otros plastificantes conocidos, tales como ftalato de dibutilo o dimetilo, o agua. Agentes antiaglomerantes adecuados incluyen materiales insolubles de textura fina tales como talco, TiO₂, arcillas y sílice amorfa.

- 45 Los gránulos de la invención pueden incluir el componente activo en una proporción entre del 0,01% al 50% en peso. Son particularmente preferidas las enzimas que comprenden al menos el 0,5%, al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30% y hasta el 40% inclusive. La capa que comprende el componente activo, que incluye en ella sólidos no enzimáticos y agentes aglutinantes, puede comprender una proporción del gránulo 50 entre aproximadamente del 0,01% al 50%, aproximadamente del 0,05% al 35%, aproximadamente del 0,1% al 15% y aproximadamente del 0,5% al 8,0% en peso.

Película flexible

- 55 La expresión “película flexible” según aquí se utiliza se refiere a un revestimiento formado por un material polimérico soluble en agua o dispersable en agua, que posee un valor de alargamiento en la ruptura mayor que aproximadamente el 30%; mayor que el 50%, mayor que el 100%, mayor que el 125%, mayor que el 150% y mayor que el 200%. El porcentaje de alargamiento en la ruptura es la propiedad más significativa que define la película flexible según la invención. El alargamiento en la ruptura se puede medir mediante el uso un aparato de tensión/deformación tal como 60 el fabricado por Instron (Canton MA).

- Para los fines de la presente invención, el alargamiento en la ruptura de un material flexible se mide en una película a ensayar. La película a ensayar se produce de la misma manera que la película del gránulo. Esto incluye no sólo mantener la composición de la película sino también las condiciones de procedimiento, tales como el colaje de la 65 película en vez de su atomización. En una de las realizaciones, se usa un ensayo de tensión/deformación en un aparato de Instron para determinar el alargamiento de una película. En este ensayo, una película a ensayar se sujeta entre dos mordazas bajo presión neumática. Una velocidad de deformación constante se aplica a la película mientras se mide la tensión ejercida sobre la película y se registra por medio de una célula de carga. Los métodos de la *American*

ES 2 295 359 T3

Society for Testing and Materials (ASTM), conocidos por los que trabajan en la técnica, enseñan como hacer estas mediciones. Para usar este aparato, una película de grosor uniforme se prepara mediante el método de colaje, por ejemplo mediante revestimiento aplicado por movimiento giratorio, con una disolución de polímero sobre una placa tal como una placa de acero inoxidable o de vidrio, seguido de secado y de la retirada de la película de la placa.

La película a ensayar también se puede preparar mediante el método de revestimiento por pulverización, por ejemplo atomizando una disolución de polímero sobre una placa tal como una placa de acero inoxidable o de vidrio, seguido de secado y de la retirada de la película. La película se corta en muestras, por ejemplo, en muestras de aproximadamente 25 mm de ancho y 70 mm de longitud. El grosor de la película se puede luego medir usando un calibre digital del grosor del revestimiento y es un promedio de varias medidas hechas a lo largo de la película.

Aunque un experto en la técnica sabe lo que son los polímeros solubles en agua y los polímeros dispersables en agua, a modo general un polímero soluble en agua tendrá una solubilidad de al menos el 1%, preferiblemente de al menos el 5% y frecuentemente de al menos el 15% en agua desionizada a temperatura ambiente. Polímeros dispersables en agua son los polímeros que se deshacen en partículas finas no mayores que aproximadamente 50 micrómetros, a temperatura ambiente, a los aproximadamente 10 minutos de agitación moderada en agua desionizada o en una disolución de menos que aproximadamente el 5% de un detergente o de un tensioactivo no iónico. Se puede conseguir una agitación moderada, por ejemplo, mediante el uso de una varilla agitadora, a 200 rpm en un vaso de precipitados de 200 ml llenado hasta los 100 ml con un disolvente acuoso.

Los polímeros preferidos, no limitativos, se seleccionan entre poli(alcoholes vinílicos) (PVA), polietilenglicoles (PEG), poli(óxidos de etileno) (PEO), poli(vinilpirrolidonas) (PVP), éteres de celulosa, alginatos, gelatina, almidones modificados y sus derivados sustituidos, sus hidrolizados y sus copolímeros. Los polímeros más preferidos son PVA, éteres de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, gelatina y almidones modificados, tales como el almidón hidroxipropilado producido a partir de almidón de maíz. El PVA es el más preferido, aunque no se quiere que la presente invención se limite a un polímero particular. Los polímeros se pueden utilizar con morfología de espuma. Si se usa PVA, en una realización preferida el polímero presenta un nivel de hidrólisis en el intervalo desde aproximadamente el 50% hasta el 99%, de al menos aproximadamente el 80%, de al menos aproximadamente el 85%, de al menos aproximadamente el 90% y de al menos aproximadamente el 95%. El polímero puede tener un peso molecular medio desde aproximadamente 4.000 hasta 250.000, preferiblemente desde 5.000 hasta 200.000; también desde 10.000 hasta 100.000. Para los fines de la invención, un polímero que comprende la película flexible puede tener una viscosidad adecuada inferior a aproximadamente 2.000 cps, inferior a 1.000 cps e incluso inferior a 500 cps, a un intervalo de temperatura de aproximadamente 25°C a 90°C. Para la etapa del procedimiento de colaje aquí mencionada, se prefiere una viscosidad de 2.000 cps o inferior.

Los polímeros adecuados también incluyen agentes gelificantes naturales y sintéticos. Ejemplos no limitativos incluyen hidrocoloides o gomas, tales como gelatina, pectina, carragenato, goma de xantano, goma arábica, alginato, agarosa o alguna de sus combinaciones. Estos agentes gelificantes se pueden también mezclar con polímeros como los anteriormente listados. Un agente gelificante puede comprender aproximadamente del 1% al 10%, aproximadamente del 2% al 8%, o aproximadamente del 4% al 6% de la película flexible. Un agente gelificante preferido comprendido en la película flexible es el carragenato. En una de las realizaciones PVA y carragenato están comprendidos en la película flexible.

Además, agentes reticulantes se pueden añadir al gel o pueden modificar las propiedades de la película y disminuir o modificar su solubilidad, por ejemplo, se puede usar ácido bórico para reticular PVA y se pueden usar sales de calcio para reticular alginato sódico.

En una realización más, el polímero puede estar mezclado con un plastificante para formar la película flexible según la invención. Los plastificantes adecuados son disolventes no volátiles que pueden incrementar el alargamiento en la ruptura y de esta manera disminuir la quebrabilidad y aumentar la deformabilidad de la película. Los plastificantes típicos son compuestos orgánicos de bajo peso molecular, generalmente con pesos moleculares inferiores a 1.000. Ejemplos de ellos incluyen, pero no se limitan a, polioles (alcoholes polihídricos), por ejemplo alcoholes que contienen muchos grupos hidroxilo tales como glicerol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol, compuestos orgánicos polares de bajo peso molecular, tales como urea, azúcares, alcoholes de azúcar, oxa-diácidos, ácidos diglicólicos y otros ácidos carboxílicos lineales que contienen al menos un grupo éter, ftalato de dibutilo o de dimetilo, o agua. Los azúcares pueden incluir, pero no se limitan a, sacarosa, dextrosa, fructosa, maltosa, trehalosa y rafinosa. Los alcoholes de azúcar que pueden servir como plastificantes incluyen sorbitol, xilitol y maltitol. También se incluyen cera, etanolacetamida, etanolformamida, acetato de trietanolamina, tiocianatos de sodio y tiocianatos de amonio. Los más preferidos son glicerol, propilenglicol, sorbitol y polietilenglicol con un peso molecular medio inferior a aproximadamente 600. El plastificante preferiblemente se encuentra presente a un nivel del 1% al 75% en peso del peso del polímero, preferiblemente a aproximadamente del 5% al 50% en peso del peso del polímero. El nivel exacto dependerá del material polimérico y del plastificante que la película comprende. Por ejemplo, cuando se usa glicerol como plastificante de una película de gelatina, el nivel preferiblemente es de aproximadamente del 20% al 50% en peso, del peso del polímero.

La película flexible comprende preferiblemente una proporción del gránulo menor que aproximadamente el 20% en peso. En otras realizaciones más, la película flexible comprende preferiblemente una proporción del gránulo menor que aproximadamente el 15%, menor que aproximadamente el 10%, menor que aproximadamente el 8% y aproximadamente del 5% al 20% en peso.

La película flexible puede también incluir más componentes tales como, pero sin limitarse a, sustancias de relleno, lubricantes y pigmentos. Estos compuestos son muy conocidos por una persona con una experiencia ordinaria en la técnica y sobre ellos se trata aquí más ampliamente.

En una de las realizaciones, la invención trata sobre convertir una partícula sensible al impacto en un gránulo de alta resistencia al impacto. Esto se consigue aplicando una película flexible según la invención, a una partícula sensible al impacto. Un experto en la técnica es capaz de determinar una partícula sensible al impacto por medio de ensayos estándar conocidos en la técnica y como los que aquí se describen. En una de las realizaciones preferidas, una partícula sensible al impacto tendrá un desgaste de masa de al menos el 20% cuando se mide a 216.000 colisiones mediante el RIT. En otra de las realizaciones, una partícula sensible al impacto tendrá un desgaste de masa de al menos el 50% cuando se mide a 216.000 colisiones mediante el RIT. Con relación a esto, la partícula sensible al impacto puede ser una partícula o un gránulo hecho mediante extrusión (documento USP 5.739.091), perlado, granulación por tambor (documento WO 9009440) y varios otros métodos muy conocidos. Usando por lo tanto el procedimiento de colaje según aquí se ilustra, una partícula sensible al impacto se puede convertir en un gránulo de alta resistencia al impacto de la invención.

Uno de los ejemplos específicos y no limitativos incluye el procedimiento de granulación-T de Novo Nordisk que proporciona la inclusión en una composición que va a experimentar la granulación, de fibras de celulosa finamente divididas, sales y aglutinantes, añadidos a enzimas, y conformados en gránulos usando granuladores de alta cizalla o granuladores de tambor. Además, se puede usar una sustancia cerosa para revestir los gránulos y se pueden aplicar capas de revestimiento adicionales. (Véase el documento USP 4.106.991). Aunque el gránulo obtenido es duro y un tanto resistente a la compresión, no es muy resistente a fuerzas de impacto repetidas (véase el documento USP 5.324.649) y se considera una partícula sensible al impacto según la definición aquí dada. Una película flexible según la invención, aplicada al gránulo-T, puede convertir el gránulo-T de ser una partícula sensible al impacto a ser un gránulo de alta resistencia al impacto según la presente invención.

Otras capas

Los gránulos de la presente invención que incluyen el revestimiento pelicular flexible, pueden comprender además una o más de otras capas de revestimiento. Por ejemplo, esas capas de revestimiento pueden ser una o más capas de revestimiento intermedias, que se definen como capas de revestimiento situadas debajo de la película flexible. De manera adicional, una o más capas de revestimiento pueden ser una o más sobrecapas de revestimiento, en cuyo caso un revestimiento se aplica sobre la película flexible. Los gránulos también pueden comprender una combinación de una o más capas de revestimiento intermedias y de una o más sobrecapas de revestimiento. Las capas de revestimiento pueden servir para cualquiera de diversas funciones dependiendo del uso final del gránulo. Por ejemplo, los revestimientos pueden hacer al componente activo, en particular a las enzimas, resistente a la oxidación producida por lejía, o las capas de revestimiento pueden originar la velocidad de disolución deseada tras la introducción del gránulo en un medio acuoso, o pueden proporcionar una barrera más frente a la humedad ambiente con el fin de mejorar la estabilidad de almacenamiento del gránulo y disminuir la posibilidad de crecimiento bacteriano dentro del gránulo.

En una realización de la presente invención, la capa de revestimiento comprende uno o más polímero(s) y, opcionalmente, un pigmento de bajo nivel de residuos u otros excipientes tales como lubricantes. Esos excipientes son conocidos por los expertos en la técnica. Además, los agentes de revestimiento se pueden usar junto con otros agentes activos de la misma o de diferente categoría.

Los polímeros adecuados incluyen PVA y/o PVP o mezclas de ambos. Si se usa PVA, éste puede ser un PVA parcialmente hidrolizado, completamente hidrolizado o hidrolizado de manera intermedia, con grados de viscosidad desde baja hasta alta (preferiblemente un PVA parcialmente hidrolizado y con viscosidad baja). Otros polímeros de vinilo que pueden ser útiles incluyen poli(acetato de vinilo) y poli(vinilpirrolidona). Copolímeros útiles incluyen por ejemplo, un copolímero de PVA-metacrilato de metilo. Otros polímeros tales como PEG se pueden también usar en la capa exterior. Estas otras capas de revestimiento pueden comprender además uno o más de los siguientes compuestos: plastificantes, pigmentos, lubricantes tales como tensioactivos o agentes antiestáticos y, opcionalmente, enzimas adicionales. Plastificantes adecuados, útiles en las capas de revestimiento de la presente invención, son los anteriormente aquí descritos. Los pigmentos adecuados, útiles en las capas de revestimiento de la presente invención, incluyen pero no se limitan a, blanqueantes finamente divididos tales como dióxido de titanio o carbonato de calcio, o pigmentos coloreados, o una de sus combinaciones. Preferiblemente, esos pigmentos son pigmentos de bajo nivel de residuos tras su disolución.

Según aquí se usa “lubricantes” significa un agente que disminuye la superficie de fricción, lubrica la superficie del gránulo, disminuye la electricidad estática o reduce la friabilidad de los gránulos. Los lubricantes también pueden desempeñar un papel relacionado en la mejora del procedimiento de revestimiento, disminuyendo la pegajosidad de los aglutinantes en el revestimiento. Por eso, los lubricantes pueden servir de agentes antiaglomerantes y agentes humectantes.

Los agentes lubricantes adecuados incluyen pero no se limitan a tensioactivos (iónicos, no iónicos o aniónicos), ácidos grasos, agentes antiestáticos y agentes antipolvo. Preferiblemente el lubricante es un tensioactivo, y más preferiblemente es un tensioactivo de base alcohol tal como un alcohol primario lineal de tipo alcano o alqueno de 9 a 15 átomos de carbono de longitud de cadena o uno de sus derivados etoxilados o de etoxi-sulfato. Esos tensioactivos se

encuentran comercialmente disponibles en forma de la línea de productos Neodol® procedente de la *Shell International Petroleum Company*. Otros lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes antiestáticos tales como StaticGuard™, Downey™, Tritón X100 ó 120 y agentes antiestáticos similares, agentes antipolvo tales como Teflon™ y similares, u otros lubricantes conocidos por los expertos en la técnica.

Se pueden incluir otras capas intermedias tales como de aglutinantes, agentes estructurantes y capas de barrera. Los materiales de barrera adecuados incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas, azúcares, o ácidos orgánicos o sales orgánicas. Los agentes estructurantes pueden ser polisacáridos o polipéptidos. Los agentes estructurantes preferidos incluyen almidón, un almidón modificado, carragenato, celulosa, celulosa modificada, goma arábiga, goma guar, goma de acacia, goma de xantano, goma de semilla de algarrobo, quitosán, gelatina, colágeno, caseína, poli(ácido aspártico) y poli(ácido glutámico). Preferiblemente, el agente estructurante tiene una baja alergenicidad. Una combinación de dos o más agentes estructurantes se puede usar en los gránulos de la presente invención. Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, azúcares y alcoholes de azúcar. Los azúcares adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, glucosa, fructosa, rafinosa, trehalosa, lactosa y maltosa. Los alcoholes de azúcar adecuados incluyen sorbitol, manitol e inositol.

Las demás capas de revestimiento no peliculares de la presente invención preferiblemente comprenden entre aproximadamente 1% - 20% en peso, del peso del gránulo incluyendo el revestimiento pelicular flexible.

Otros componentes accesorios

Se pueden añadir componentes accesorios a los gránulos de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan a: sales metálicas, solubilizantes, activadores, antioxidantes, colorantes, inhibidores, aglutinantes, fragancias, agentes/secuestrantes protectores de enzimas tales como sulfato de amonio, citrato de amonio, urea, hidrocloreuro de guanidina, carbonato de guanidina, sulfonato de guanidina, dióxido de tiourea, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, aminoácidos tales como glicina, glutamato de sodio y aminoácidos similares, proteínas tales como albúmina sérica bovina, caseína y proteínas similares, etc., tensioactivos, que incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfólicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos y sales de ácidos grasos de cadena larga, agentes reforzantes, álcalis o electrolitos inorgánicos, agentes blanqueantes, agentes azulantes y colorantes fluorescentes, e inhibidores de la aglomeración. Estos tensioactivos se encuentran descritos en la solicitud de PCT, PCT/US92/00384, que se incorpora aquí como referencia.

Procedimientos para fabricar el gránulo con una película flexible

En general, se pueden usar métodos muy conocidos en la técnica de la granulación de enzimas, que incluyen revestimiento mediante pulverización en lecho fluidizado, revestimiento en bandeja y otras técnicas, para fabricar parte del gránulo según la invención, que incluye el núcleo, la capa del componente activo y opcionalmente capas intermedias o sobrecapas de revestimiento. Sin embargo, sorprendentemente se ha encontrado que los medios para aplicar el revestimiento pelicular flexible pueden ser una etapa crítica cuando se proporciona un gránulo según la presente invención que presenta características mejoradas tales como una elevada resistencia al impacto, polvo ultra bajo y un aumento de estabilidad.

Un procedimiento preferido para aplicar la película flexible de la que aquí se trata, comprende obtener un polímero y después aplicar mediante colaje el polímero, generalmente en forma líquida o en forma derretida, sobre el núcleo o sobre una capa del componente activo. El colaje es un procedimiento muy conocido en la industria de confitería, usado para elaborar postres tales como gelatina o golosinas tales como gominolas. En la presente invención el colaje se usa, no para elaborar las partículas, sino para aplicar los revestimientos peliculares a las partículas.

Según la presente invención, el colaje es un procedimiento en el que una partícula que incluye un núcleo y uno o más componentes activos, se envuelve en una película continua de líquido o de un material derretido y en el que se solidifica rápidamente, en desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 2 minutos, mediante enfriamiento, endurecimiento, gelificación, reticulación u otro de estos medios para convertir una película líquida en una forma sólida. La gelificación es preferiblemente una gelificación térmica.

El grosor de la película está determinado por el procedimiento específico de retirada del exceso de líquido de la película, por ejemplo, mediante drenaje o fuerza centrífuga. Las formulaciones y procedimientos de la presente invención permiten obtener películas finas, generalmente de un grosor de menos de 20 μm y preferiblemente de menos de 15 μm . Los revestimientos típicos usados en los Ejemplos fueron tan finos como de aproximadamente 10 μm , y por supuesto pueden ser más gruesos si se desea. La pequeña cantidad de revestimiento flexible en relación con el resto del gránulo se ilustra en la Fig. 2.

Un procedimiento de colaje se distingue además de un procedimiento de atomización o de disposición de capas en que una película colada es homogénea a nivel microscópico y no se construye gradualmente por deposición de gotitas o parches discretamente atomizados, como se muestra en la Fig. 1. En la Fig. 1, la película revestida mediante pulverización de la derecha contiene múltiples capas y se atomizó en forma de gotitas finas usando una boquilla y se pulverizó uniformemente sobre una placa. La película revestida mediante movimiento giratorio de la izquierda forma una película uniforme y coherente sin capas.

La película debe permanecer estable y continua y no ser ni tan blanda ni tan pegajosa que haga al gránulo inmanejable. Un gránulo estable es un gránulo en el que la película está adherida al núcleo y a la capa del componente activo, y el gránulo fluye libremente, es fácil de manejar y no es pegajoso. El colaje se puede aplicar mediante varias técnicas denominadas de inmersión, de disco giratorio y de gelificación de la emulsión, y a las que se hace referencia en los documentos USP 4.675.140; USP 4.123.206; USP 3.423.489; y en *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª Edición, vol. 15, págs. 470-492 (1981) y concretamente en las páginas 473-474, puesto que trata sobre colaje. Según la presente invención, el colaje se aplica preferiblemente mediante un disco giratorio (véanse el documento USP 4.675.140 y Goodwin y col., (1974) *Chem. Tech.* 4:623 en Vandegaer, redactor, *Microencapsulation: Process and Applications*, Plenum Press, NY, págs. 155-163), procedimiento en el que una suspensión de la disolución de revestimiento pelicular o un líquido derretido y un material del núcleo que incluye el componente activo, son lanzados por una fuerza centrífuga desde la superficie del disco y se conforman en forma de partículas discretas revestidas, seguido de la solidificación de la película. Los gránulos resultantes se recogen en un lecho de polvo o en un baño de enfriamiento sin disolvente o en una cámara de enfriamiento. El gránulo resultante será un gránulo de alta resistencia al impacto que tendrá un desgaste de masa de aproximadamente menos del 10%.

En una realización preferida, un agente gelificante está incluido en la película flexible. En otra realización preferida, la película flexible incluye el polímero, el agente gelificante y un plastificante (son particularmente preferidos PVA, el agente gelificante carragenato y un plastificante de tipo glicerol). El polímero y el agente gelificante se pueden disolver formando una mezcla de agua y plastificante a temperatura superior a la del punto de gelificación del agente gelificante. Después de la disolución del polímero y del agente gelificante, las partículas que hacen de núcleo, ya sea que incluyan un componente activo en el núcleo o rodeando el núcleo, se mezclan con la disolución de revestimiento o con el líquido derretido. La suspensión se puede luego verter sobre una superficie giratoria. Los gránulos que comprenden la película flexible se recogen y se dejan secar.

En una de las realizaciones, uno o más de los componentes activos se incorporará dentro del núcleo y en otra de las realizaciones uno o más de los componentes activos constituirá una capa que rodea el núcleo.

En otro procedimiento preferido, el gránulo de alta resistencia al impacto se produce, mezclando un polímero y un plastificante para obtener una mezcla soluble en agua o dispersable en agua; obteniendo un material del núcleo que comprende un componente activo; y aplicando mediante colaje dicha mezcla sobre el núcleo, procedimiento en el que dicha película flexible incluye PVA y glicerol y carragenato.

Aunque el colaje se ha descrito como el método preferido para aplicar el revestimiento pelicular flexible de la presente invención, los expertos en la técnica entenderán que la invención incluye cualquier método de revestimiento que dé como resultado la aplicación de un revestimiento pelicular flexible según aquí se define, concretamente un revestimiento que presenta un alargamiento en la ruptura de al menos aproximadamente 30% y un desgaste de masa medido mediante RIT de menos de aproximadamente el 10%.

Composiciones que comprenden el gránulo de alta resistencia al impacto

Los gránulos según la invención se pueden incorporar en cualquiera de las diversas composiciones que requieren que los componentes activos estén protegidos contra la inactivación producida por una temperatura elevada, la humedad o la exposición a desnaturalizantes, oxidantes u otras fuerzas químicas y físicas rigurosas. En particular, los gránulos son útiles en composiciones para productos de limpieza, composiciones para el cuidado de tejidos, composiciones para artículos de cuidado personal y composiciones farmacéuticas. Las composiciones preferidas incluyen composiciones de detergentes que incluyen composiciones para el lavado de ropa y el lavado de vajillas. Las composiciones típicamente incluyen uno o más compuestos, en particular, tensioactivos. (Véase el documento WO 9206165). También son preferidas las composiciones farmacéuticas y las composiciones para artículos de cuidado personal que incluyen uno o más aditivos.

Parte experimental

Ejemplo 1

Partícula sensible al impacto que incluye un núcleo y un componente activo

Se prepararon partículas de núcleo cargando cristales de sacarosa dentro de un aparato de revestimiento en lecho fluidizado y pulverizando una disolución de sacarosa al 41,8% y de almidón suspendido al 20,9% sobre los cristales de manera que los cristales de sacarosa constituyen el 28% de los núcleos construidos. Se añadió una sobrecapa de PVA (Moviol 3-83, Clariant, Charlotte, NC) en una proporción del 2,3% y de almidón de maíz en una proporción del 7% en relación con el peso del núcleo. Sobre las partículas se pulverizó una disolución de un concentrado obtenido por ultrafiltración que contenía 80 g/l - 90 g/l de la proteasa subtilisina, suficiente para proporcionar una proporción de subtilisina del 8% p/p al gránulo final. A continuación, una disolución de metilcelulosa (*Dow Methocel A-15*), un polietilenglicol de peso molecular 600 y dióxido de titanio, se pulverizó sobre la superficie del gránulo con el fin de depositar un revestimiento pelicular de metilcelulosa al 5%, PEG 600 al 1,6% y dióxido de titanio 6,2% en una relación p/p, y el tensioactivo no iónico Neodol 23-6.5T, *Shell Chemical*, al 1% p/p. También se aplicó una sobrecapa más de Neodol 23-6.5T al 0,75% p/p.

ES 2 295 359 T3

Los gránulos se ensayaron en el RIT. Aproximadamente 30 mg de gránulos se colocaron en una caja de aluminio de dimensiones 2 cm x 3 cm x 1,5 cm, y se hicieron oscilar arriba y abajo a una frecuencia de 60 Hz haciendo que los gránulos impactaran contra las paredes de la caja a una velocidad de impacto de 8,52 metros/segundo. La caja estaba sellada para que contuviera en su totalidad todo el polvo generado durante el procedimiento del ensayo. El ensayo se desarrolló durante 30 minutos produciéndose 216.000 impactos o colisiones contra las paredes de la caja. A diferentes intervalos de tiempo (60 segundos, 120 segundos, véase la tabla 1 más adelante), la caja se abrió y el contenido de la caja se tamizó a través de un tamiz de 300 μ m para separar todos los finos o partículas dañadas. Se determinó el porcentaje de desgaste de masa y la fracción no dañada se puso de nuevo dentro de la caja para ensayos posteriores. Los resultados del porcentaje del desgaste de masa se presentan en la Tabla 1, que muestra un desgaste de masa del 61,56% después de 216.000 colisiones. En las condiciones del ensayo de determinación del polvo de enzima se produjo una cantidad de polvo de enzima de 2.805.588 ng/g, determinada mediante RIT.

TABLA 1

Tiempo (s)	Colisiones N	Partículas sensibles al impacto y carentes de película flexible	
		m = masa retenida (g)	% de desgaste de masa
0	0	0,0333	0,00%
60	7.200	0,0332	0,30%
120	14.400	0,0328	1,50%
240	28.800	0,0299	10,21%
420	50.400	0,0261	21,62%
600	72.000	0,0228	31,53%
900	108.000	0,0194	41,74%
1.200	144.000	0,0165	50,45%
1.800	216.000	0,0128	61,56%

Ejemplo 2

Ensayos rit de otra partícula sensible al impacto que contiene un componente activo

Muestras comercialmente disponibles de gránulos de enzima producidos mediante el procedimiento de granulación-T según se describe en los documentos USP 4.106.991 y USP 4.876.198 y desarrollado por *Novo Nordisk*, se evaluaron con el RIT de determinación del desgaste de masa. Se sometieron a ensayo dos resistencias de gránulos, *Savinase 6.OT* y *Savinase 12 TXT*. Los ensayos mostrados a continuación en la Tabla 2 indicaron que los gránulos-T son sensibles al impacto.

TABLA 2

Tiempo (s)	Colisiones N	Savinasa 6.OT		Savinasa 12 TXT	
		m = masa retenida (g)	masa retenida %	m = masa retenida (g)	masa retenida %
0	0	0,0366	100%	0,0308	100%
60	7.200	0,0296	80,87%	0,0248	80,52%
120	14.400	0,0238	65,03%	0,0198	64,29%
240	28.800	0,0183	50,00%	0,0148	48,05%
420	50.400	0,0125	34,15%	0,0109	35,39%
600	72.000	0,0094	25,68%	0,0082	26,62%
900	108.000	0,0061	16,67%	0,0041	13,31%
1.200	144.000	0,0037	10,11%	0,002	6,49%
1.800	216.000	0,0013	3,55%	0,0007	2,27%

ES 2 295 359 T3

Ejemplo 3

Procedimiento de colaje mediante disco giratorio para preparar gránulos resistentes al impacto que llevan películas flexibles

Una disolución de revestimiento pelicular que comprende 20 g de PVA (Mowiol 3-83 procedente de Cariant, Charlotte, NC), 20 g de glicerol (procedente de JT Baker), 1 g de carragenato (Gelcarin GP-911 procedente de FMC Corp., Filadelfia, PA), 6,1 g de dióxido de titanio y 46 g de agua se prepararon disolviendo PVA y carragenato en la mezcla de glicerol y agua y llevando la temperatura a 95°C. La temperatura se mantuvo a 95°C hasta la completa disolución del PVA y del carragenato. A continuación se introdujo dióxido de titanio en la disolución de revestimiento pelicular.

Se añadieron 46 g de gránulos sensibles al impacto, según se describen en el Ejemplo 1, a 200 ml de una disolución de revestimiento pelicular, a una temperatura de 90°C. La suspensión se mezcló durante 5 segundos usando un impulsor marino y se vertió sobre un disco giratorio de 10,16 cm (4 pulgadas) que rotaba a una velocidad de 3.000 rpm, a un flujo aproximado de 1 litro/min. Los gránulos que comprenden la película flexible se recogieron del dispositivo rotatorio sobre un lecho de almidón de maíz (*DryFlow* procedente de *National Starch*) a temperatura ambiente. Los gránulos recogidos se dejaron secar al aire toda la noche.

La Tabla 3 ilustra las composiciones de 4 revestimientos adicionales de película flexible de PVA, aplicados a los gránulos sensibles al impacto del Ejemplo 1 mediante el procedimiento del disco giratorio. La Tabla 4 ilustra las composiciones de cinco películas flexibles de gelatina, que se aplicaron a los gránulos sensibles al impacto del Ejemplo 1 mediante el procedimiento del disco giratorio. La Tabla 5 ilustra la composición de una película flexible de almidón modificado, que se aplicó a los gránulos sensibles al impacto del Ejemplo 1 mediante el procedimiento del disco giratorio.

TABLA 3

Composición de un gránulo con película flexible de PVA/carragenato

Muestra	1	2	3	4	5
<u>Componentes</u>	<u>peso (g)</u>				
Mowiol 3-83	20	20	20	20	20
Glicerol	0	3	6	10	20
TiO ₂	3,2	3,6	4	4,6	6,1
Carragenato	1	1	1	1	1
Agua	78,9	72,4	69	64,4	52,9
Gránulos de los núcleos	24	27	30	34,5	46

TABLA 4

Composición de un gránulo con película flexible de gelatina

Muestra	6	7	8	9	10
<u>Componentes</u>	<u>peso (g)</u>				
Gelatina Tipo A Bloom 150 (Leiner-Davis, Jericho, NY)	25	25	25	25	25
Glicerol	0	3,8	7,5	12,5	25
Agua	75	71,3	67,5	62,5	50
Gránulo del núcleo	25	28,8	32,5	37,5	50

ES 2 295 359 T3

TABLA 5

Composición de gránulos con película flexible de almidón modificado/carragenato

Muestra	11
Componentes	peso (g)
Pure-Cote B790 (GPC, Muscatine, IA)	25
Glicerol	25
Carragenato	1
Agua	49
Gránulo del núcleo	50

Ejemplo 4

Procedimiento de colaje mediante gelificación de una emulsión para preparar gránulos resistentes al impacto que llevan una película flexible

Una disolución de la película compuesta por 28 g de gelatina de piel de cerdo, Tipo A Bloom 275, 12 g de glicerol y 60 g de agua se preparó primero premezclando el glicerol y el agua, añadiendo gelatina a la mezcla de agua/glicerol y llevando la temperatura hasta 80°C. La temperatura y la agitación se mantuvieron hasta la disolución completa de la gelatina.

Se añadieron 0,2 g de gránulos de los núcleos, preparados según el Ejemplo 1, a 20 ml de la disolución de revestimiento a 55°C y se mezclaron con una espátula durante 5 segundos. La suspensión que comprendía los gránulos y el revestimiento pelicular de gelatina, se vertió inmediatamente en 100 ml de aceite de maíz que contenía Span 80 al 1% p/p, a una temperatura de 55°C y se emulsionó con agitación a baja intensidad usando un impulsor marino a 100 rpm. La agitación se incrementó a 300 rpm y se mantuvo durante 3 minutos. Pasados los 3 minutos, 100 ml de aceite de maíz pre-enfriado a 0°C, se introdujeron en el reactor y la agitación se redujo hasta 150 rpm incluyendo la gelificación del revestimiento pelicular sobre los gránulos de los núcleos. Pasados 5 minutos, la dispersión de los gránulos revestidos de gelatina se vertió en 200 ml de acetona fría. Los gránulos revestidos se filtraron, se lavaron cuatro veces usando 200 ml de acetona que contenían Tween 80 al 1%, y después se secaron al aire.

Ejemplo 5

Propiedades de la película de los gránulos resistentes al impacto formados mediante el procedimiento del disco giratorio

Varios de los gránulos que llevaban revestimientos aplicados usando el procedimiento del disco giratorio (Ejemplo 3) se sometieron a ensayo para determinar las propiedades que se exponen a continuación.

1. Procedimiento descrito en el Ejemplo 3 - Película colada con gelatina/Gránulos formados mediante el procedimiento de disco giratorio

Revestimiento pelicular y de los gránulos			Película	Película	Película	Gránulo
Composición			Resistencia a la tracción	Módulo	Alargamiento	Polvo de enzima determinado por RIT (ng/g)
Muestra	Gelatina %	Glicerol %	(MPa)	(MPa)	(%)	
6	100	0	68	2.426	3,2	1.245.000
7	87	13	30	971	13	360.800
8	77	23	2,7	3,3	178	83.540
9	67	33	1,5	1,2	150	38.500
10	50	50				2.522

ES 2 295 359 T3

2. Procedimiento descrito en el Ejemplo 3 - Películas coladas de PVA y Carragenato/Gránulos formados mediante el procedimiento de disco giratorio

Revestimiento pelicular y de los gránulos			Película	Película	Película	Gránulo
Composición			Resistencia a la tracción	Módulo	Alargamiento	Polvo de enzima determinado por RIT (ng/g)
Muestra	PVA %	Glicerol %	(MPa)	(MPa)	(%)	
1	100	0	20,5	115	74	2.338
2	87	13	7,1	46	43	2.811
3	77	23	3,8	21	39	1.787
4	67	33	2,7	14	36	1.090
5	50	50				2.006

3. Procedimiento descrito en el Ejemplo 3 - Películas coladas de almidón modificado y carragenato/Gránulos formados mediante el procedimiento de disco giratorio

Revestimiento pelicular y de los gránulos			Película	Película	Película	Gránulo
Composición			Resistencia a la tracción	Módulo	Alargamiento	Polvo de enzima determinado por RIT (ng/g)
Muestra	Almidón modificado %	Glicerol %	(MPa)	(MPa)	(%)	
11	50	50				7.676

Además de las propiedades anteriormente mencionadas de las películas flexibles aplicadas mediante un procedimiento de disco giratorio, los gránulos preparados mediante el procedimiento de gelificación de la emulsión del Ejemplo 4 se sometieron a ensayo para determinar la resistencia al impacto usando la Máquina de impactos repetidos descrita en el documento USP 6.035.716. Los gránulos se compararon con núcleos de cristales de tamaño "nonpareil" reforzados, compuestos por almidón y sacarosa, preparados mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El siguiente procedimiento se usó en la obtención de estos resultados mostrados en la Tabla 6. Aproximadamente 30 mg de gránulos con el revestimiento pelicular flexible aplicado mediante gelificación de la emulsión, se colocaron en una caja de aluminio de dimensiones 2 cm x 3 cm x 1,5 cm y se hicieron oscilar hacia arriba y hacia abajo a una frecuencia de 60 Hz haciendo que los gránulos impactaran contra las paredes de la caja con una velocidad de impacto de 8,52 metros/segundo. La caja estaba sellada para que contuviera en su totalidad todo el polvo generado durante el procedimiento del ensayo. El ensayo se desarrolló durante 30 minutos (216.000 impactos o colisiones contra las paredes de la caja). A diferentes intervalos de tiempo (60 segundos, 120 segundos, véase la tabla 5 más adelante), la caja se abrió y el contenido de la caja se tamizó a través de un tamiz de 300 μ m para separar todos los finos o las partículas dañadas. Se determinó el porcentaje de desgaste de masa y la fracción no dañada se puso de nuevo dentro de la caja para ensayos posteriores.

TABLA 6

Gránulos con película de gelatina aplicada mediante gelificación de la emulsión			
Tiempo (s)	Colisiones N	m = masa retenida (g)	Desgaste de masa %
0	0	0,032	0,00%
60	7200	0,0315	1,56%
120	14.400	0,0315	1,56%
240	28.800	0,0313	2,19%
420	50.400	0,0314	1,88%
600	72.000	0,0315	1,56%
900	108.000	0,0316	1,25%
1.200	144.000	0,0316	1,25%
1.800	216.000	0,0316	1,25%

Los resultados del procedimiento del disco giratorio indican que el procedimiento produce películas flexibles de PVA, gelatina y un almidón modificado, con valores de polvo aceptables determinados mediante RIT. Los resultados también demuestran que las películas flexibles adicionadas mediante disco giratorio son en general elásticas. Estos resultados se ilustran con los resultados correspondientes al alargamiento de la película y al polvo determinado mediante RIT, de nueve de los gránulos ensayados que se pueden clasificar como gránulos de alta resistencia al impacto según aquí se define.

Los resultados mostrados en la Tabla 6 ilustran que los revestimientos peliculares flexibles, aplicados usando un procedimiento de colaje mediante gelificación de la emulsión también son resistentes al impacto como se demuestra por los bajos valores de desgaste de masa.

Las películas con base de gelatina (la anterior Muestra 10), aplicadas mediante el procedimiento del disco giratorio, también se sometieron a ensayo para determinar los valores de retención de masa, mostrados a continuación en la Tabla 7. Los resultados de la Tabla 7 ilustran valores aceptables de retención de masa de los gránulos resistentes al impacto en comparación con el gránulo de control (Ejemplo 1) que no lleva el revestimiento de película flexible.

TABLA 7

Tiempo (s)	N	Gránulo de control	Gránulo con película de gelatina
0	0	100,00%	100,00%
60	7.200	99,12%	98,40%
120	14.400	93,86%	98,72%
240	28.800	80,70%	98,40%
420	50.400	68,42%	98,40%
600	72.000	60,53%	98,40%
900	108.000	51,75%	98,40%
1.200	144.000	47,37%	97,76%
1.800	216.000	40,06%	97,76%

El efecto de niveles variables de plastificante en los diferentes gránulos preparados mediante el procedimiento de disco giratorio se muestra mejor en la Fig. 3. La Fig. 3 ilustra gráficamente que las películas flexibles de PVA exhiben valores bajos de polvo de enzima en presencia o en ausencia de diferentes valores de plastificante, mientras que las películas flexibles con base de gelatina exhiben valores de polvo más altos en ausencia de plastificante.

Ejemplo 6

Procedimiento de revestimiento mediante pulverización para preparar gránulos que llevan un revestimiento pelicular flexible

Se realizaron ensayos para determinar si los revestimientos peliculares flexibles con base de PVA de la presente invención se podrían aplicar usando un procedimiento de revestimiento mediante pulverización para producir gránulos resistentes al impacto.

Los gránulos se prepararon en un aparato Vector FL-1 de revestimiento en lecho fluido. La composición de los núcleos de los gránulos es similar a la composición de los núcleos del Ejemplo 1. Los núcleos reforzados se prepararon primero pulverizando una mezcla acuosa de almidón y sacarosa sobre cristales de sacarosa, y después estas partículas se revistieron con un revestimiento de PVA/almidón de manera que los cristales de tamaño "nonpareil" reforzados contienen cristales de sacarosa en una proporción del 38,0%, una mezcla de sacarosa/almidón 2:1 en una proporción del 52,7% y una mezcla de almidón/PVA 3:1 en una proporción del 9,3%. Los núcleos reforzados se revistieron luego consecutivamente con capas de enzima y de polímero. Seiscientos treinta y nueve gramos de los núcleos reforzados preparados mediante este método se cargaron en un aparato de revestimiento Vector FL-1 y se fluidizaron hasta una temperatura del lecho de 65°C. Setecientos catorce gramos de un concentrado de proteasa obtenido por ultrafiltración, que contenía proteasa en una proporción de 58 g/kg, se pulverizaron sobre los cristales de tamaño "nonpareil" reforzados, en las siguientes condiciones:

Velocidad de alimentación del fluido: 20 gramos/min.

Presión de atomización: 2,72 atm (40 psi).

Temperatura en el orificio de entrada: 85°C.

Temperatura en el orificio de salida: 60°C.

Flujo de aire de fluidización: 37.760 cm³/s (80 cfm)

Por último, las cuatro mezclas de revestimiento pelicular mostradas en la posterior Tabla 8, que contienen proporciones de polímero respecto a plastificante similares a las mostradas en el caso de los gránulos de PVA obtenidos mediante el procedimiento de disco giratorio, descritos en el Ejemplo 3, se prepararon dispersando el poli(alcohol vinílico) (Clariant Mowiol 3-83) y el glicerol (Muestras 13, 14 y 15) en agua. La temperatura se llevó a 95°C y después se introdujo dióxido de titanio en la disolución del polímero. Las mezclas de revestimiento se enfriaron a 50°C antes de pulverizarlas sobre los núcleos revestidos con enzima en las condiciones que siguen más adelante. La composición de la película flexible se utilizó también para producir las correspondientes películas sin base de apoyo para realizar las medidas de resistencia a la tracción.

Velocidad de alimentación del fluido: 20 gramos/min.

Presión de atomización: 2,72 atm (40 psi).

Temperatura en el orificio de entrada: 85°C.

Temperatura en el orificio de salida: 60°C.

Flujo de aire de fluidización: 37.760 cm³/s (80 cfm)

TABLA 8

Muestra	12	13	14	15
Componentes	peso (g)			
Moviol 3-83	118 g	106 g	83 g	74 g
Glicerol	0 g	17 g	25 g	37 g
TiO ₂	18 g	19 g	16 g	17 g
Agua	684 g	572 g	423 g	340 g

Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 9.

TABLA 9

Películas de PVA aplicadas mediante pulverización/gránulos revestidos mediante pulverización

Muestra	Revestimiento pelicular y de los gránulos		Película	Película	Película	Gránulo
	Composición		Resistencia a la tracción	Módulo	Alargamiento	Polvo de enzima determinado por RIT
	PVA %	Glicerol %	(MPa)	(MPa)	(%)	(ng/g)
12	100	0	3,1	112	16	2.935.788
13	87	13	0,5	8,1	15	1.267.195
14	77	23	3	17	39	2.333.191
15	67	33	1,7	9,9	35	176.049

La Tabla 9 ilustra que una de las películas flexibles aplicada como revestimiento mediante pulverización produjo gránulos resistentes al impacto que presentaban valores aceptables de polvo de enzima determinados mediante RIT, junto con un valor aceptable de alargamiento de la película, en concreto, la Muestra 15. Aunque películas flexibles resistentes al impacto que satisfacen los criterios aquí definidos, se pueden preparar mediante un procedimiento de revestimiento mediante pulverización, los valores del polvo de enzima y del alargamiento de la película son superiores en el caso de los revestimientos peliculares flexibles preparados mediante colaje, como se muestra mejor gráficamente en la Fig. 5. La Fig. 5 ilustra la doble ventaja del procedimiento de colaje, en concreto, la producción de gránulos que presentan tanto valores de polvo bajos, como propiedades de alargamiento mejoradas, disminuyendo con ello el efecto de las fuerzas de impacto para mantener la masa de los gránulos.

Ejemplo 7

Preparación y ensayos de gránulos de núcleos flexibles

En lugar de añadir el material de la película flexible de la presente invención como revestimiento, se prepararon gránulos que contenían un núcleo flexible de gelatina. Los gránulos se prepararon añadiendo 140 g de gelatina de tipo A, resistencia Bloom 300, a 300 g de agua a 80°C, con agitación hasta la completa disolución de la gelatina. Se añadieron 60 g de glicerina a la disolución de gelatina caliente. La composición se sometió luego a atomización en una mezcla a -12,22°C (10°F) de un aceite mineral y hexano en proporción 80:20 usando una boquilla de 508 µm. Los núcleos de gelatina, conformados con un intervalo de tamaños desde 1.000 µm hasta 1.400 µm de diámetro, se separaron del aceite y se transfirieron sucesivamente a dos baños de acetona, a -12,22°C (10°F) y a temperatura ambiente. Los núcleos solidificados se separaron después de la acetona y se dejaron secar a temperatura ambiente debajo de una campana.

Los núcleos de gelatina se revistieron luego consecutivamente con capas de enzima, de sal y de polímero, en un aparato revestimiento en lecho fluido. Se cargaron 150 g de núcleos de gelatina en un aparato de revestimiento en lecho fluidizado Uniglatt con un Wurster insertado, y se fluidizaron a una temperatura del lecho de 44°C. Doscientos treinta y cinco gramos de un concentrado de proteasa obtenido por ultrafiltración, que contenía la proteasa subtilisina en una cantidad de 61 g/kg, se pulverizaron sobre los núcleos de gelatina en las siguientes condiciones:

Velocidad de alimentación del fluido: 3,8 g/min - 5,7 g/min.

Presión de atomización: 2,38 atm (35 psi).

Temperatura en el orificio de entrada: 50°C.

Temperatura en el orificio de salida: 40°C.

Flujo de aire de fluidización: apertura del flap del 40%

Una disolución de sulfato de magnesio se preparó añadiendo 64 g de sulfato de magnesio a 65 g de agua. La disolución se pulverizó luego sobre los núcleos de gelatina revestidos con enzima, en las siguientes condiciones:

Velocidad de alimentación del fluido: 4,6 g/min - 6,3 g/min.

Presión de atomización: 2,38 atm (35 psi).

Temperatura en el orificio de entrada: 50°C.

ES 2 295 359 T3

Temperatura en el orificio de salida: 40°C.

Flujo de aire de fluidización: apertura del flap del 40%

5 Por último, se preparó una mezcla de revestimiento dispersando 18 g de poli(alcohol vinílico) (Dupont Elvanol 51-05) en 208 g de agua. La temperatura se llevó a 90°C. A continuación se introdujeron 23 g de dióxido de titanio y 5 g de un tensioactivo no iónico (Shell Neodol 23-6.5T) en la disolución del polímero. La mezcla de revestimiento se enfrió hasta 50°C antes de pulverizarla sobre los núcleos de gelatina revestidos con sal y enzima, en las siguientes condiciones:

10 Velocidad de alimentación del fluido: 4,6 g/min - 6,3 g/min.

Presión de atomización: 2,38 atm (35 psi).

15 Temperatura en el orificio de entrada: 50°C.

Temperatura en el orificio de salida: 40°C.

20 Flujo de aire de fluidización: apertura del flap del 40%

La utilización de un núcleo de material flexible no produjo gránulos resistentes al impacto, como se ilustra mediante los resultados del RIT mostrados en la Fig. 4. La Fig. 4 muestra los resultados de la masa retenida determinados por RIT, de un núcleo de gelatina de control y de tres gránulos con núcleos flexibles. Los resultados demuestran que las capas de revestimiento del gránulo se perdieron rápidamente antes de las 50.000 colisiones y que después la pérdida de peso permaneció constante en el caso del núcleo de gelatina flexible restante. Se encontró que la adhesión de la capa de revestimiento sobre el núcleo flexible era inferior a la adhesión de las capas de revestimiento aplicadas sobre los núcleos de sacarosa preparados mediante procedimientos de colaje y de revestimiento mediante pulverización. Sin intención de quedar sujeto a una teoría en particular, se tiene la creencia de que las capas de revestimiento no pueden adherirse firmemente al material de los núcleos flexibles y se deslaminan cuando se someten a fuerzas de impacto.

30 Ejemplo 8

Estabilidad de la enzima

35 Como era de esperar, las películas flexibles resistentes al impacto de la presente invención no comprometen la estabilidad de la enzima durante el almacenamiento de los gránulos. Los gránulos de enzima que llevan la película flexible de la presente invención, exhibieron una estabilidad durante su almacenamiento que es comparable a la estabilidad durante el almacenamiento exhibida por los gránulos que no llevan de película flexible. Por ejemplo, gránulos con proteasa, con o sin revestimientos peliculares flexibles de gelatina, se sometieron a ensayo después de un almacenamiento en condiciones de alto estrés en detergente durante tres días, a 50°C y a una humedad del 70%. Los gránulos que llevaban la película flexible exhibieron, frente a la actividad inicial, una actividad conservada de la enzima del 20,98%, y los gránulos que no llevaban la película flexible exhibieron una actividad conservada de la enzima del 20,52%. En otro ejemplo en condiciones de almacenamiento de alto estrés, gránulos con glucoamilasa, con y sin revestimientos peliculares flexibles de gelatina, se sometieron a ensayo como en el caso anterior. Los gránulos que llevaban la película flexible exhibieron, frente a la actividad inicial, una actividad conservada del 92,25%, y los gránulos que no llevaban la película flexible exhibieron una actividad conservada del 98,31%.

Se llevaron también a cabo ensayos de estabilidad, comparando gránulos elásticos con proteasa, preparados mediante el procedimiento descrito en el documento WO 01/25323, con gránulos con proteasa que contenían el núcleo de sacarosa y un revestimiento pelicular flexible de gelatina según se describe en el Ejemplo 3. Los resultados después de tres días de almacenamiento en las condiciones de alto estrés anteriormente descritas, frente a la actividad inicial, mostraron que el gránulo elástico comercialmente disponible conservaba solamente el 1,28% de la actividad, en comparación con la actividad conservada del 18,78% del gránulo que llevaba el revestimiento pelicular flexible de gelatina.

55 Ejemplo 9

Liberación de la enzima

60 Los gránulos con enzima que llevaban la película flexible resistente al impacto de la presente invención, liberaron la enzima en 2 minutos en condiciones de lavado simuladas. El ensayo de la liberación se realizó añadiendo una disolución de detergente (WFK base, 1 g/litro) a un *Tergotomer* a 25°C y se hizo funcionar a 75 rmps. Se extrajeron muestras de partes alícuotas usando una jeringa en combinación con un filtro de 0,45 µm para jeringas, con el fin de apartar los gránulos con enzima que no se hubieran disuelto. Se determinó la actividad enzimática de las partes alícuotas mediante ensayos enzimáticos estándar y el cambio en la actividad a lo largo del tiempo se usó para calcular las curvas de disolución de: (a) los gránulos que no llevaban un revestimiento flexible; (b) los gránulos de (a) que llevaban un revestimiento pelicular flexible de gelatina; (c) los gránulos de (a) que llevaban un revestimiento pelicular flexible de PVA; y (d) los gránulos de (a) que llevaban un revestimiento pelicular flexible de almidón modificado. Los

ES 2 295 359 T3

resultados mostraron que al menos aproximadamente el 80% de la totalidad de los gránulos, excepto de los gránulos que llevaba un revestimiento pelicular flexible de gelatina, se disolvieron en 2 minutos. Aproximadamente del 70% al 75% de los gránulos que llevaban el revestimiento pelicular flexible de gelatina se disolvieron en 2 minutos y se obtuvo la disolución del 80% antes de 3 minutos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un gránulo de alta resistencia al impacto que comprende a) una partícula sensible al impacto que incluye un
componente activo y b) una película flexible que comprende un polímero que rodea dicha partícula sensible al impacto,
en el que dicha película presenta un alargamiento en la ruptura de al menos aproximadamente el 30% y
dicha película comprende una proporción del gránulo de alta resistencia al impacto menor que aproxima-
damente el 20% en peso,
en el que dicha partícula sensible al impacto presenta un desgaste de masa mayor que aproximadamente el
10% y dicho gránulo de alta resistencia al impacto presenta un desgaste de masa menor que aproxima-
damente el 5%,
desgaste de masa que se determina mediante un Ensayo de impactos repetidos (RIT) a 216.000 colisiones a 8,7 m/s y
con una amplitud de 1,5 cm.
2. El gránulo de la reivindicación 1, en el que el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en PVA, gelatina
y un almidón modificado.
3. El gránulo de la reivindicación 2, en el que la película comprende además un agente gelificante.
4. El gránulo de la reivindicación 1, en el que la película comprende PVA, glicerol y un agente gelificante.
5. El gránulo de la reivindicación 1, en el que el componente activo es una proteína o un péptido.
6. El gránulo de la reivindicación 5, en el que la proteína es una enzima.
7. Un gránulo de alta resistencia al impacto que comprende un núcleo, un componente activo y una película flexible
soluble en agua o dispersable en agua, que comprende un material polimérico que rodea dicho núcleo y dicho compo-
nente activo, en el que dicha película flexible constituye una proporción del gránulo menor que aproximadamente el
20% en peso, y el alargamiento en la ruptura es mayor que aproximadamente el 30%.
8. El gránulo de la reivindicación 7, en el que el componente activo es una capa que rodea el núcleo.
9. El gránulo de la reivindicación 7, que comprende además una capa de revestimiento intermedia que rodea el
núcleo y el componente activo, en el que dicha capa de revestimiento intermedia está rodeada por dicha película
flexible.
10. El gránulo de la reivindicación 7, en el que la película flexible comprende una proporción del gránulo menor
que el 10% en peso.
11. El gránulo de la reivindicación 7, en el que la película flexible tiene menos que aproximadamente 20 micróme-
tros.
12. El gránulo de la reivindicación 7, en el que el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en poli
(alcoholes vinílicos), gelatina, almidones modificados, polietilenglicoles, poli(vinilpirrolidonas), éteres de celulosa y
sus derivados y copolímeros.
13. El gránulo de la reivindicación 12, en el que el polímero es un poli(alcohol vinílico) y sus derivados.
14. El gránulo de la reivindicación 7, en el que la película incluye además un plastificante.
15. El gránulo de la reivindicación 7, en el que la película incluye además un agente gelificante.
16. El gránulo de la reivindicación 14, en el que el plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en glicerol,
propilenglicol, polietilenglicol, azúcares y alcoholes de azúcar.
17. El gránulo de la reivindicación 7, en el que el componente activo es una proteína o un péptido.
18. El gránulo de la reivindicación 17, en el que el componente activo es una enzima.
19. El gránulo de la reivindicación 18, en el que la enzima se selecciona entre el grupo que consiste en proteasas,
celulasas, amilasas, lipasas y cutinasas.
20. El gránulo de la reivindicación 7, que comprende además una sobrecapa de revestimiento que rodea dicha
película.

ES 2 295 359 T3

21. El gránulo de alta resistencia al impacto de la reivindicación 7, en el que la película flexible tiene menos de aproximadamente 10 micrómetros.

22. Un revestimiento pelicular flexible para un gránulo de enzima que comprende un material polimérico, en el que dicho material polimérico i) rodea una partícula que incluye un componente activo, ii) constituye una proporción del gránulo menor que aproximadamente el 20% en peso, y iii) presenta un alargamiento en la ruptura de al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 125%, al menos aproximadamente el 150% y al menos aproximadamente el 200%.

23. La película flexible de la reivindicación 22, en la que el gránulo posee un valor de polvo medido mediante RIT menor que aproximadamente 100.000 ng/g.

24. Un método para producir un gránulo de alta resistencia al impacto, que comprende las etapas de:

a) obtener una película flexible, soluble en agua o dispersable en agua, que comprende un polímero que presenta un alargamiento en la ruptura de al menos el 30%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 125%, al menos aproximadamente el 150% y al menos aproximadamente el 200%;

b) obtener un material del núcleo y un componente activo, en el que el componente activo, o bien se incorpora en el núcleo, o bien en una capa que rodea el núcleo;

c) aplicar mediante colaje la película flexible de la etapa a) sobre el producto de la etapa b) para producir un gránulo, en el que la película flexible comprende una proporción del gránulo de aproximadamente el 20% en peso o menos y dicho gránulo tiene un valor de polvo medido mediante RIT menor que aproximadamente 100.000 ng/g.

25. Un método para fabricar un gránulo de alta resistencia al impacto que contiene enzima, comprendiendo dicho método:

a) seleccionar un material del núcleo adecuado;

b) revestir el núcleo de la etapa a) con una capa enzimática que comprende una o más enzimas seleccionadas entre el grupo que consiste en proteasas, celulasas, amilasas y lipasas; y

c) aplicar mediante colaje una película soluble en agua o dispersable en agua, que comprende un polímero de poli (alcohol vinílico) y un plastificante de tipo glicerol, sobre el producto de la etapa b), en el que dicha película presenta un alargamiento en la ruptura de aproximadamente el 30% o más, para producir un gránulo que tiene un valor de polvo medido mediante RIT de 100.000 ng/g o menos.

26. El método de la reivindicación 24, en el que en la etapa c) la película flexible comprende una proporción del gránulo de aproximadamente el 10% en peso o menos.

27. El método de la reivindicación 24, en el que en la etapa c) la película flexible colada sobre el producto, tiene un grosor de aproximadamente 20 micrómetros.

28. El método de la reivindicación 24, en el que en la etapa c) la película flexible colada sobre el producto, tiene un grosor de aproximadamente 15 micrómetros.

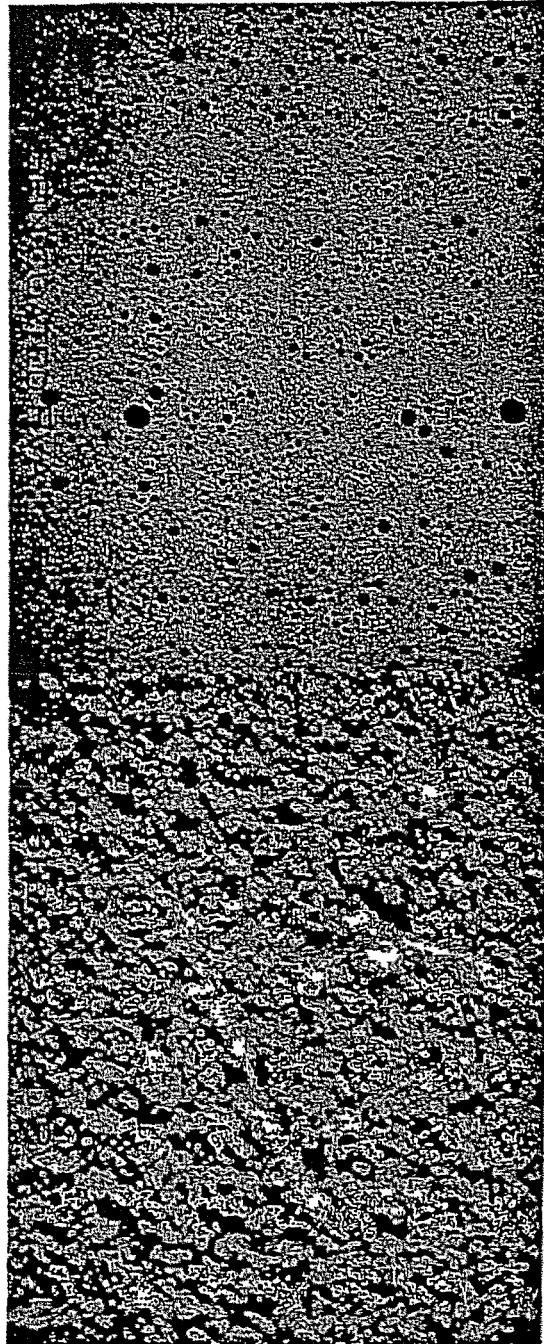


FIG. 1

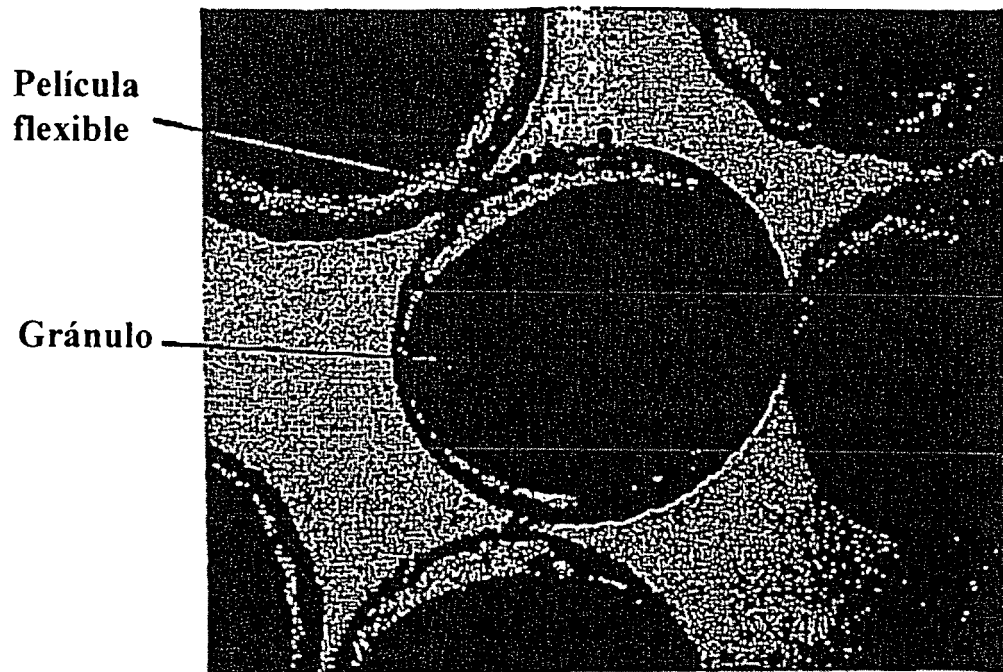


Fig.2

Ensayo de impactos repetidos a 8,52 m/s

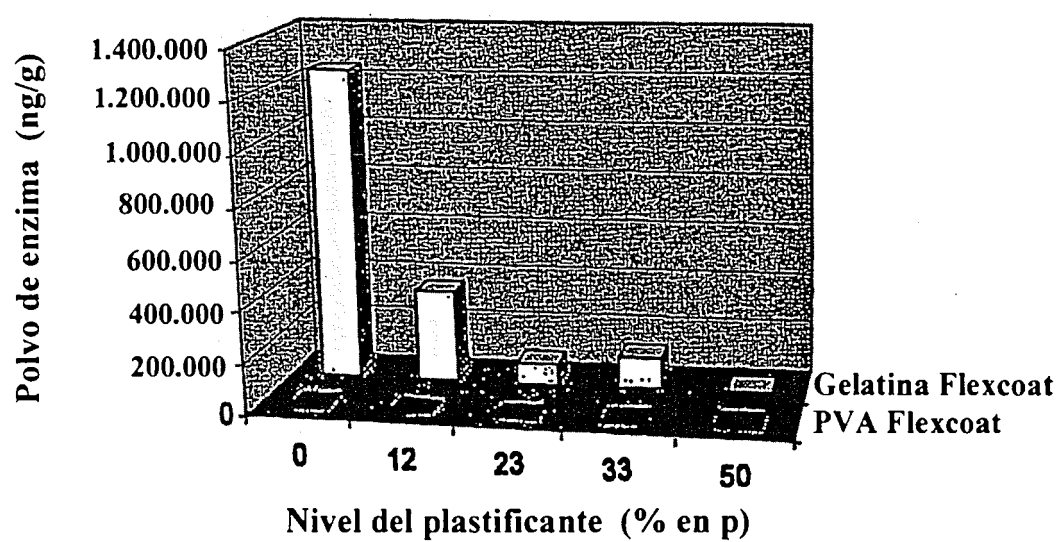


FIG.3

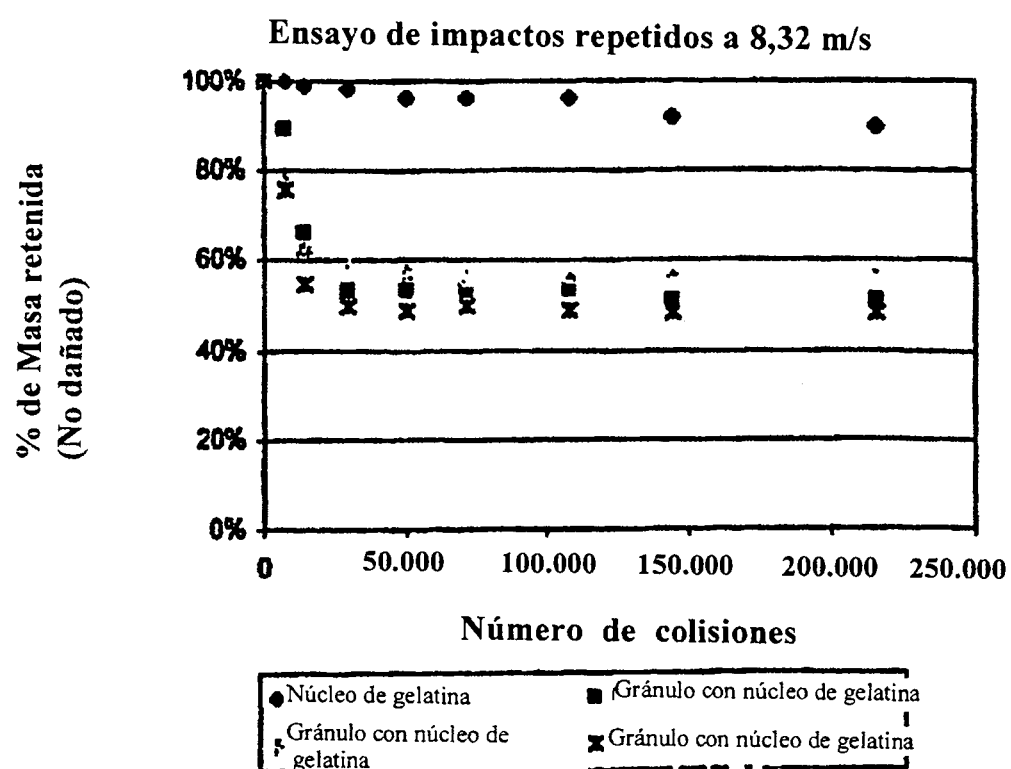


Fig.4

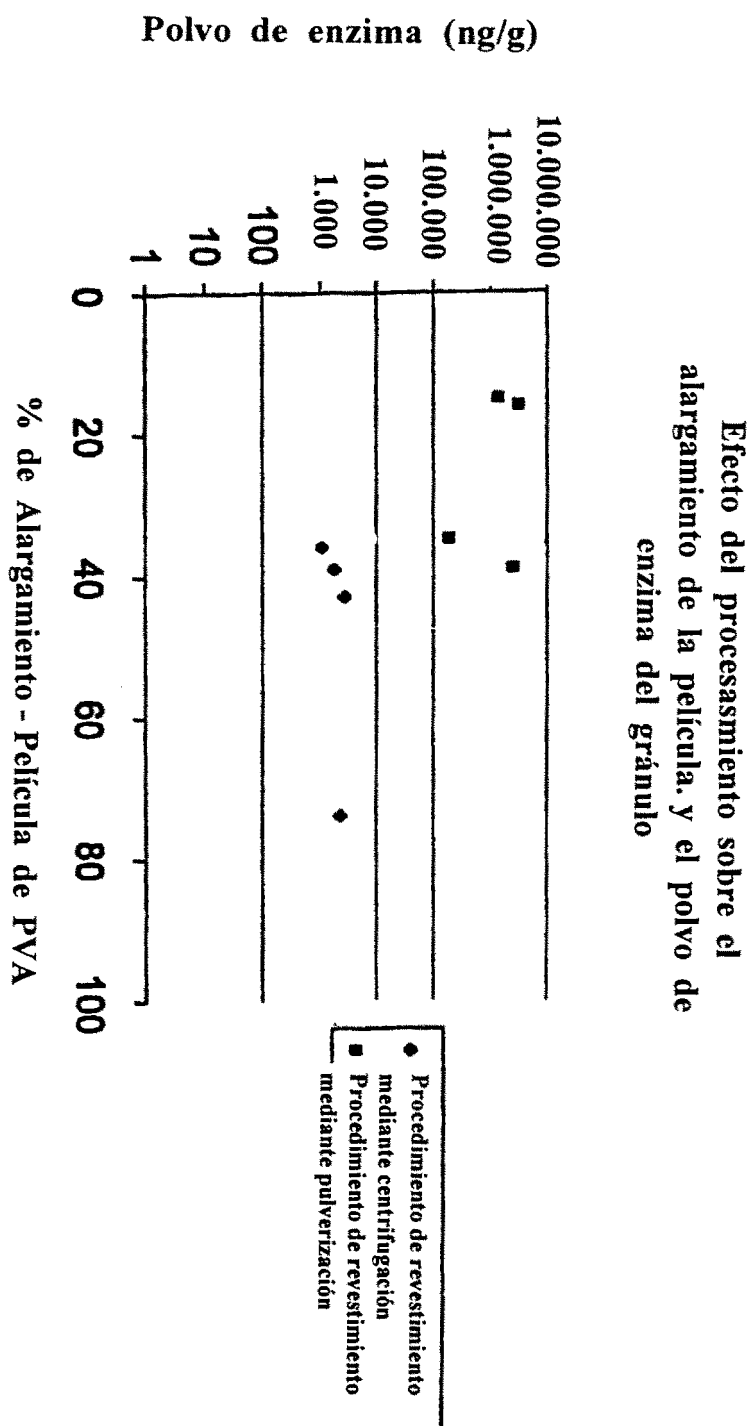


FIG. 5