

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 277 072**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

A23P 10/30 (2006.01)

B01J 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2003 PCT/CA2003/00520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2003 WO03086104**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2003 E 03711759 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **20.09.2017 EP 1492417**

54 Título: **Aglomeración encapsulada de microcápsulas y método para su preparación**

30 Prioridad:

11.04.2002 US 120621

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
17.01.2018

73 Titular/es:

**DSM NUTRITIONAL PRODUCTS AG (100.0%)
Wurmisweg 576
4303 Kaiseraugst, CH**

72 Inventor/es:

YAN, NIANXI

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 277 072 T5

DESCRIPCIÓNAglomeración encapsulada de microcápsulas y método para su preparación.**5 CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a microcápsulas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

Se definen las microcápsulas como pequeñas partículas de sólidos, o gotitas de líquidos, dentro de un revestimiento delgado de un material de corteza tal como cera de abejas, almidón, gelatina o ácido poliacrílico. Éstas son usadas, por ejemplo, para preparar líquidos como polvos de flujo libre o sólidos comprimidos, para separar materiales reactivos, para reducir toxicidad, para proteger contra oxidación y/o para controlar la tasa de liberación de una

15

sustancia tal como una enzima, un sabor, un nutriente, un fármaco, etc.

En los últimos cincuenta años, la técnica anterior se ha concentrado en las llamadas microcápsulas de "único centro". Sin embargo, uno de los problemas de las microcápsulas de único centro es su susceptibilidad a la ruptura. Para aumentar la resistencia de las microcápsulas, se conoce en la técnica aumentar el grosor de la pared de la

20 microcápsula. Sin embargo, esto conduce a una reducción de la capacidad de carga de la microcápsula. Otro enfoque ha sido crear las llamadas microcápsulas de "multi-centros". Por ejemplo, US5780065 describe una microcápsula "multi-centros" que tiene gelatina como material de corteza. Estas microcápsulas están formadas enfriando por aspersión una emulsión acuosa de aceite o partículas carotenoides como la gelatina que se endurece alrededor de los "centros" del aceite o partículas carotenoides. Yoshida et al. (Chem. Abstr. 1990:140735 o la

25 patente JP01-148338 publicada el 9/6/89) describe un procedimiento de coacervación complejo para fabricar microcápsulas en el cual una emulsión de gelatina y cera de parafina se agrega a una solución de goma arábiga y luego se mezcla con un agente tensoactivo para formar microcápsulas "multi-centros". Ijichi et al. (J. Chem. Eng. Jpn: (1997) 30(5):793-798) microencapsuló gotas grandes de bifenil con un procedimiento de coacervación complejo para formar microcápsulas de múltiples capas. US4219439 y US4222891 revelan microcápsulas "multi-nucleares"

30 que contienen aceite de diámetro promedio 3-20 μm con un tamaño de gotita de aceite de 1-10 μm , para ser usadas en papel de copia sensible a la presión y papel de grabado sensible al calor. US6325951 describe un procedimiento para preparar partículas de aceite comestible encapsuladas en una corteza que es un coacervado complejo. Aunque se pueden realizar ciertas mejoras en la resistencia de las microcápsulas al usar estos métodos, permanece la necesidad de microcápsulas que tengan buena resistencia a la ruptura y buena barrera oxidativa a la sustancia

35 encapsulada, preferentemente junto con grandes volúmenes de carga. Ilustra esta necesidad la actual carencia de microcápsulas "multicentro" comercialmente disponibles.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

40

Se proporciona una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias, cada microcápsula primaria individual teniendo una corteza primaria y estando la aglomeración encapsulada por una corteza exterior tal como se define en la reivindicación 1.

45

Las microcápsulas de la presente invención pueden usarse para contener una sustancia de carga para una variedad de aplicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50

Figura 1 es una micrografía óptica (400 X) de aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas de acuerdo con la invención.

Figura 2 es una segunda micrografía óptica (400 X) de aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas de acuerdo con la invención.

55

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Composición:

60

La sustancia de carga es un líquido hidrofóbico, como grasa, aceite o una mezcla de los mismos. Los aceites típicos pueden ser aceites de pescado, aceites vegetales, aceites minerales, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. La sustancia de carga puede comprender una sustancia aceitosa purificada o parcialmente purificada tal como un ácido graso, un triglicérido o una mezcla de los mismos. Ácidos grasos omega-3, tal como ácido α -linolénico (18:3n3), ácido octadecatetraenoico (18:4n3), ácido eicosapentaenoico (20:5n3) (EPA) y ácido

docosahexaenoico (22:6n3) (DHA), y derivados de los mismos y mezclas de los mismos, se prefieren. Muchos tipos de derivados son bien conocidos por alguien experto en la técnica. Ejemplos de derivados apropiados son ésteres, tales como los ésteres fitosteroles, ésteres de alquilo C₁-C₃₀ ramificados o no ramificados, ésteres de alquenilo C₂-C₃₀ ramificados o no ramificados o ésteres cicloalquilo C₃-C₃₀ ramificados o no ramificados, en particular ésteres 5 fitosteroles y ésteres de alquilo C₁-C₆. Las fuentes preferidas de aceites son aceites derivados de organismos acuáticos (por ejemplo, anchoas, capelín, bacalao atlántico, arenque atlántico, caballa atlántica, lacha tirana, salmónidos, sardinas, tiburón, atún, etc.) y plantas (por ejemplo lino, vegetales, algas, etc.). Mientras que la sustancia de carga puede o no ser una sustancia biológicamente activa, las microcápsulas de la presente invención son particularmente apropiadas para sustancias biológicamente activas, por ejemplo, fármacos, suplementos 10 nutricionales, sabores o mezclas de los mismos. Las sustancias de carga particularmente preferidas incluyen antioxidantes, tales como CoQ₁₀ y vitamina E.

El material de corteza forma una microcápsula alrededor de la sustancia de carga de interés. El material de corteza comprende gelatina A. Una forma de gelatina tipo A particularmente preferida tiene una resistencia de Florecimiento 15 de 50-350, más preferentemente una resistencia de Florecimiento de 275.

El material de corteza es un coacervado complejo entre dos componentes de polímero. El componente A es gelatina tipo A. El componente B es gelatina tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosán, musgo de Irlanda, pectina, o carboximetilcelulosa. La proporción molar de componente A:componente B que es usada depende del tipo de 20 componentes, pero es típicamente de 1:5 a 15:1. Por ejemplo, cuando la gelatina tipo A y polifosfato son usados como componentes A y B respectivamente, la proporción molar de componente A:componente B es preferentemente 8:1 a 12:1; cuando la gelatina tipo A y la gelatina tipo B son usadas como componentes A y B respectivamente, la proporción molar de componente A:componente B es preferentemente 2:1 a 1:2; y cuando la gelatina tipo A y alginato son usados como componentes A y B respectivamente, la proporción molar de componente A:componente 25 B es preferentemente 3:1 a 8:1.

Se pueden incluir coadyuvantes tecnológicos en el material de corteza. Los coadyuvantes tecnológicos pueden ser usados por una variedad de razones. Por ejemplo, estos pueden ser usados para promover aglomeración de las microcápsulas primarias, controlar el tamaño de microcápsula y/o actuar como un antioxidante. Las propiedades de 30 antioxidante son útiles en ambos: durante el procedimiento (por ejemplo, durante la coacervación y/o secado por aspersión) y en la microcápsula después que éstas se han formado (es decir, extender el tiempo de durabilidad, etc.). Preferentemente, se usa un pequeño número de coadyuvantes tecnológicos que realizan un gran número de funciones. Por ejemplo, ácido ascórbico o una sal del mismo puede ser usada para promover la aglomeración de las microcápsulas primarias, para controlar el tamaño de microcápsula y para actuar como un antioxidante. El ácido 35 ascórbico o sal del mismo es preferentemente usado en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 12.000 ppm, más preferentemente de aproximadamente 1000 ppm a aproximadamente 5000 ppm. Una sal de ácido ascórbico, tal como el ascorbato de sodio o de potasio, es particularmente preferido en esta capacidad.

40 La estructura de aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas de acuerdo con la presente invención puede observarse en las Figuras 1 y 2, que muestran que microcápsulas (primarias) más pequeñas se han aglomerado juntas y que la aglomeración está rodeada de material de corteza para formar una microcápsula más grande. Cada microcápsula primaria individual tiene su propia corteza definida llamada la corteza primaria. Además, cualquier espacio que pueda haber entre las microcápsulas más pequeñas se llena con más material de corteza para sostener 45 y rodear las microcápsulas más pequeñas de este modo proporcionando una corteza exterior extremadamente fuerte de la microcápsula más grande además de la corteza primaria que forma las microcápsulas más pequeñas dentro de la microcápsula más grande. En cierto modo, la aglomeración encapsulada de microcápsulas puede observarse como una aglomeración de burbujas amuralladas en suspensión en una matriz de material de corteza, es decir, una estructura "de tipo espuma". Tal aglomeración encapsulada de microcápsulas provee una estructura 50 más fuerte, más resistente a la ruptura que la que se conocía anteriormente en la técnica, en conjunto con lograr altas cargas de sustancia de carga.

Las microcápsulas primarias (cortezas primarias) típicamente tienen un diámetro promedio de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 10 µm, más particularmente de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 5 µm, aún 55 más particularmente de aproximadamente 1 µm. Las aglomeraciones encapsuladas (cortezas exteriores) tienen un diámetro promedio de 50 µm a 100 µm.

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas preparadas por un procedimiento descrito abajo típicamente tienen una combinación de carga y resistencia estructural que son mejores que las microcápsulas multi-centros de la 60 técnica anterior. Por ejemplo, las cargas útiles de la sustancia de carga, pueden ser tan alta como aproximadamente 70% en peso en microcápsulas de la presente invención teniendo un tamaño promedio de aproximadamente 50 µm de cortezas exteriores y un tamaño promedio de aproximadamente 1 µm para las cortezas primarias.

Procedimiento:

En el procedimiento para preparar microcápsulas, se forma una mezcla acuosa de una sustancia de carga, un primer componente de polímero del material de corteza y un segundo componente de polímero del material de corteza.

- 5 Debido a que como material de carga se utiliza un líquido hidrofóbico, la mezcla acuosa es una emulsión del material de carga y los componentes de polímero.

En un aspecto más preferido, se provee un primer componente de polímero en una solución acuosa, preferentemente junto con coadyuvantes tecnológicos, tales como antioxidantes. Una sustancia de carga puede entonces dispersarse dentro de la mezcla acuosa, por ejemplo, al usar un homogenizador. Se forma una emulsión en la cual una proporción del primer componente de polímero comienza a depositarse alrededor de las gotitas individuales de la sustancia de carga para comenzar la formación de cortezas primarias. En este momento, se puede agregar otra solución acuosa de un segundo componente de polímero a la mezcla acuosa.

- 15 Gotitas de la sustancia de carga en la mezcla acuosa preferentemente tienen un diámetro promedio de menos de 100 μm , más preferentemente de menos de 50 μm , aún más preferentemente de menos de 25 μm . Se pueden usar gotitas de la sustancia de carga teniendo un diámetro promedio de menos de 10 μm o de menos de 5 μm o de menos de 3 μm o de menos de 1 μm . El tamaño de las partículas puede medirse usando cualquier instrumento típico conocido en la técnica, por ejemplo, un CoulterTM LS230 Analizador de Tamaño de Partículas, 20 Miami, Florida, EE. UU.

La cantidad de componentes de polímero del material de corteza provisto en la mezcla acuosa es típicamente suficiente para formar las cortezas primarias y las cortezas exteriores de las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas. Preferentemente, la sustancia de carga se provee en una cantidad de desde aproximadamente 1% a 25 aproximadamente 15% en peso de la mezcla acuosa, más preferentemente desde aproximadamente 3% a aproximadamente 8% del peso, y aún más preferentemente de aproximadamente 6% del peso.

El pH, temperatura, concentración, velocidad de mezcla o una combinación de las mismas se ajusta entonces para acelerar la formación de las cortezas primarias alrededor de las gotitas o de las partículas de la sustancia de carga. 30 Entre los componentes se producirá una coacervación compleja para formar un coacervado, el cual además se deposita alrededor de la sustancia de carga para formar cortezas primarias de material de corteza. El ajuste de pH depende del tipo de material de corteza a formarse. Como la gelatina tipo A es un componente de polímero, el pH puede ajustarse a un valor de 3,5-5,0, preferentemente de 4,0-5,0. Si el pH de la mezcla comienza en el rango deseado, entonces se requiere poco o ningún ajuste de pH. La temperatura inicial de la mezcla acuosa es 35 preferentemente establecida a un valor de desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, más preferentemente de aproximadamente 50°C. La mezcla se ajusta preferentemente de modo que haya una buena mezcla sin rompimiento de microcápsulas a medida que éstas se forman. Particularmente los parámetros de mezcla dependen del tipo de equipo que se usa. Cualquiera de una variedad de tipos de equipos de mezcla conocidos en la técnica, pueden utilizarse. Particularmente útil es un agitador de flujo axial, como LightninTM A310 o A510.

40 La mezcla acuosa entonces puede enfriarse a tasa de enfriamiento y parámetros de mezcla controlados para permitir la aglomeración de las cortezas primarias para formar aglomeraciones encapsuladas de cortezas primarias. Las aglomeraciones encapsuladas son partículas separadas por sí mismas. Es ventajoso controlar la formación de las aglomeraciones encapsuladas a una temperatura sobre el punto de gelificación del material de corteza, y permitir 45 que el exceso de material de corteza forme una corteza exterior más gruesa. En esta etapa también es posible agregar más componentes de polímero, ya sea del mismo tipo o un tipo diferente, a fin de engrosar la corteza exterior y/o producir microcápsulas que tengan cortezas primarias y exteriores de diferente composición. La temperatura preferentemente se disminuye a una tasa de 1°C/10 minutos hasta que alcanza una temperatura de desde aproximadamente 5°C a aproximadamente 10°C, preferentemente de aproximadamente 5°C. La corteza 50 exterior encapsula la aglomeración de las cortezas primarias para formar una aglomeración encapsulada rígida de microcápsulas.

En esta etapa, se puede agregar un reticulante para incrementar aún más la rigidez de la microcápsula al reticular el material de corteza en ambas cortezas las exteriores y las primarias y hacer las cortezas insolubles en ambos 55 medios acuoso y aceitoso. Se puede usar cualquier reticulante y la elección del reticulante depende de alguna manera de la elección del material de corteza. Los reticulantes preferidos son reticulantes enzimáticos (por ejemplo, transglutaminasa), aldehídos (por ejemplo, formaldehído o glutaraldehído), ácido tánico, alumbre o una mezcla de los mismos. Cuando las microcápsulas son utilizadas para entregar una sustancia biológicamente activa a un organismo, los reticulantes son preferentemente no tóxicos o de toxicidad suficientemente baja. La cantidad de 60 reticulante usado depende del tipo de material de corteza y se puede ajustar para proveer más o menos rigidez estructural como se desee. Como se usa gelatina tipo A en el material de corteza, el reticulante se puede usar convenientemente en una cantidad de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 5,0%, preferentemente de

aproximadamente 2,5%, en peso de la gelatina tipo A. En general, un experto en la materia puede de manera rutinaria determinar la cantidad deseada en cualquier caso dado por simple experimentación.

Finalmente, las microcápsulas pueden lavarse con agua y/o secarse para proveer un polvo de flujo libre. El secado puede llevarse a cabo por numerosos métodos conocidos en la materia, tal como secado por congelamiento, secado con etanol o secado por aspersión. El método particularmente preferido para secar las microcápsulas es el secado por aspersión. Las técnicas de secado por aspersión se describen en "Spray Drying Handbook", K. Masters, 5th edition, Longman Scientific Technical UK, 1991, la descripción del cual se incorpora aquí como referencia.

10 Usos:

Las microcápsulas producidas por el procedimiento anterior se pueden usar para preparar líquidos como polvos de flujo libre o sólidos comprimidos, para almacenar una sustancia, para separar sustancias reactivas, para reducir toxicidad de una sustancia, para proteger una sustancia de la oxidación, para suministrar una sustancia a un ambiente específico y/o para controlar la tasa de liberación de una sustancia. En particular, las microcápsulas se pueden usar para suministrar una sustancia biológicamente activa a un organismo con propósitos nutricionales o médicos. La sustancia biológicamente activa puede ser, por ejemplo, un suplemento nutricional, un sabor, un fármaco y/o una enzima. El organismo es preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. Las microcápsulas que contienen la sustancia biológicamente activa pueden ser incluidas, por ejemplo, en alimentos o bebidas o en sistemas de liberación de fármacos. El uso de las microcápsulas de la presente invención para formular un suplemento nutricional dentro de alimento para humanos es particularmente preferido.

Las microcápsulas de la presente invención tienen buena resistencia a la rotura para ayudar a reducir o prevenir el rompimiento de las microcápsulas durante la incorporación dentro de alimentos u otras formulaciones. Además, las cortezas de las microcápsulas son insolubles tanto en medio acuoso como aceitoso, y ayudan a reducir o prevenir la oxidación y/o deterioración de la sustancia de carga durante la preparación de las microcápsulas, durante almacenaje a largo plazo, y/o durante la incorporación de las microcápsulas dentro de un vehículo de formulación, por ejemplo, dentro de formulaciones de alimentos, bebidas, nutracéuticos o formulaciones farmacéuticas.

30 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se mezcló 54,5 gramos de gelatina tipo A resistencia Bloom 275 (punto isoeléctrico de aproximadamente 9) con 600 gramos de agua desmineralizada conteniendo 0,5% de ascorbato de sodio bajo agitación a 50°C hasta su completa disolución. Se disolvió 5,45 gramos de polifosfato de sodio en 104 gramos de agua desmineralizada conteniendo 0,5% de ascorbato de sodio. Se dispersó 90 gramos de un concentrado de aceite de pescado conteniendo 30% de éster etílico de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 20% de éster etílico de ácido docosahexaenoico (DHA) (disponible en Ocean Nutrition Canada Ltd.) con 1,0% de un antioxidante (mezcla de sabor natural, tocoferoles y ácido cítrico disponibles como Duralox™ de Kalsec™) dentro de la solución de gelatina con un homogenizador de alta velocidad Polytron™. Se formó una emulsión de aceite en agua. El tamaño de la gotita de aceite tuvo una estrecha distribución con un tamaño promedio de aproximadamente 1 µm medido en el Analizador de Tamaño de Partículas Coulter™ LS230. La emulsión se diluyó con 700 gramos de agua desmineralizada conteniendo 0,5% de ascorbato de sodio a 50°C. Luego, la solución de polifosfato de sodio se agregó dentro de la emulsión y mezcló con un agitador Lightnin™ a 600 rpm. Luego se ajustó el pH a 4,5 con una solución acuosa de ácido acético al 10%. Durante el ajuste de pH y la etapa de enfriamiento que siguió a la de ajuste de pH, se formó un coacervado de la gelatina y polifosfato cubierto en las gotitas de aceite para formar las microcápsulas primarias. El enfriamiento se llevó a cabo por sobre el punto de gelificación de la gelatina y polifosfatos y las microcápsulas primarias comenzaron a aglomerarse para formar protuberancias bajo agitación. Bajo más enfriamiento de la mezcla, los polímeros restantes en la fase acuosa cubrieron aún más las protuberancias de las microcápsulas primarias para formar una aglomeración encapsulada de microcápsulas teniendo una corteza exterior y teniendo un tamaño promedio de 50 µm. Una vez que la temperatura se había enfriado a 5°C, se agregó 2,7 gramos de 50% de glutaraldehído a la mezcla para fortalecer aún más la corteza. Luego, la mezcla se entibió a temperatura ambiente y se mantuvo agitándose por 12 horas. Finalmente, se lavó la suspensión de microcápsula con agua. Luego, la suspensión lavada se secó por aspersión para obtener un polvo de flujo libre. Se obtuvo una carga útil de 60%.

Ejemplo 2

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que se usó 0,25% de ascorbato de sodio. Se obtuvo una carga útil de 60%.

Ejemplo 3

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que no se usó ascorbato. Se obtuvo una carga útil de 60%.

5 Ejemplo 4

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que se usó 105 gramos de concentrado de aceite de pescado y se obtuvo una carga útil de 70%.

10 Ejemplo 5

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que se aplicó a aceite de pescado triglicérido (TG) (disponible en Ocean Nutrition Lanada Ltd.) en lugar de éster etílico de aceite de pescado.

15

Ejemplo 6

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que la gelatina (tipo A) y la goma arábiga se usaron como componentes de polímero del material de corteza.

20

Ejemplo 7

Las aglomeraciones encapsuladas de microcápsulas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que se usó gelatina de resistencia Bloom150 (tipo A) y polifosfato como componentes de polímero del material de corteza y se usó 105 gramos de concentrado de aceite de pescado para obtener una carga útil de 70%.

25

Ejemplo 8

Las aglomeraciones encapsuladas se formaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 excepto que se usó transglutaminasa para reticular el material de corteza.

30

Ejemplo 9: Evaluación de microcápsulas

Las microcápsulas de los Ejemplos 1-8 se evaluaron en resistencia mecánica, calidad del aceite encapsulado y estabilidad oxidativa.

35

Se evaluó la resistencia de la corteza de la microcápsula por centrifugación de una cantidad dada de polvos de microcápsula preparados de cada uno de los Ejemplos 1-8 de 34.541 g a 25°C por 30 minutos en una centrífuga SorvallTM Super T-21. Los polvos originales y los polvos centrifugados se lavaron con hexano para extraer el aceite liberado de las microcápsulas debido al rompimiento de corteza bajo la resistencia centrífuga. La proporción de porcentaje de aceites libres de los polvos centrifugados a la de polvos originales se usó como indicador de la resistencia de corteza. A una proporción más baja, más fuerte es la corteza de microcápsula.

40

Se evaluó la calidad del aceite en microcápsulas moliendo las cortezas del polvo de microcápsulas preparado de cada uno de los Ejemplos 1-8 con un molinillo. El aceite encapsulado se extrajo con hexano. El Valor de Peróxido (VP) se analizó con el Método de la Sociedad Química de Aceites de Estados Unidos (AOCS Oficial Method Cd 8-53: Valor de Peróxido). Un alto VP indica una concentración más alta de productos de oxidación primaria en el aceite encapsulado.

45

Se evaluó la estabilidad oxidativa acelerada al colocar los polvos de la microcápsula preparada de cada uno de los Ejemplos 1-8 en una bomba de oxígeno (OxipresTM, MIKROLAB AARHUS A/S, Dinamarca) con una presión inicial de oxígeno de 5 bar a una temperatura constante de 65°C. Cuando el aceite de pescado encapsulado comenzó a oxidarse, la presión de oxígeno disminuyó. El tiempo al cual la presión de oxígeno comenzó a disminuir se conoce como Período de Inducción. Un Período de Inducción más largo significa que los contenidos de las microcápsulas están mejor protegidos contra la oxidación.

50

55

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los resultados indican que las microcápsulas aglomeradas preparadas de acuerdo con la presente invención tienen excelente resistencia y resistencia a la oxidación de la sustancia de carga encapsulada.

60

Tabla 1

Ejecución #	carga (%)	ascorbato (%)	período de inducción (h)	Valor VP	proporción de aceite libre	notas
1	60	0,50	38	3,0	2,0	
2	60	0,25	34	4,1	1,5	
3	60	0,0	26	7,8	1,5	
4	70	0,50	38	3,2	1,7	
5	60	0,50	37	0,28	3,0	aceite TG
6	60	0,50	30	3,4	1,5	goma arábica
7	70	0,50	38	4,4	2,2	gelatina florecimiento 150
8	60	0,50	33	3,2	1,1	reticulación enzimática

Otras ventajas que son obvias y que son propias de la invención serán evidentes para un experto en la materia. Se entenderá que ciertas características y sub-combinaciones son de utilidad y se pueden emplear sin referencia a otras características y subcombinaciones. Esto está contemplado por y está dentro del alcance de las reivindicaciones. Ya que es posible hacer muchas modalidades de la invención sin alejarse del alcance de la misma, se entenderá que toda materia aquí expuesta o mostrada en los dibujos acompañantes se interpretará como ilustrativa y no en un sentido limitante.

REIVINDICACIONES

1. Una microcápsula que comprende una aglomeración de microcápsulas primarias, teniendo cada microcápsula
5 primaria individual una corteza primaria alrededor de una sustancia de carga que es un líquido hidrofóbico, y estando la aglomeración encapsulada por una corteza exterior, donde la corteza primaria y la corteza exterior están cada una formadas de un coacervado complejo entre dos componentes de polímero donde un componente de polímero es
10 50 μm y 100 μm .
2. La microcápsula según la reivindicación 1, donde la corteza exterior es una matriz de un material de corteza que rodea la aglomeración para formar una estructura de tipo espuma.
- 15 3. La microcápsula según la reivindicación 2, donde el material de corteza es un coacervado complejo entre gelatina A y polifosfato.
4. La microcápsula según la reivindicación 2, donde el material de corteza comprende además un antioxidante.
- 20 5. La microcápsula según la reivindicación 4, donde el antioxidante es ácido ascórbico o una sal del mismo.
6. La microcápsula según la reivindicación 4, donde el antioxidante es ascorbato de sodio.
- 25 7. La microcápsula según la reivindicación 2, donde las cortezas primarias tienen un diámetro medio de entre 40 μm y 10 μm .
8. La microcápsula según la reivindicación 2, donde las cortezas primarias tienen un diámetro medio de entre 0,1 μm y 5 μm .
- 30 9. La microcápsula según la reivindicación 2, donde las cortezas primarias tienen un diámetro medio de 1 μm .
10. La microcápsula según la reivindicación 2, que tiene una carga útil de sustancia de carga de hasta aproximadamente un 70% en peso.
- 35 11. La microcápsula según la reivindicación 2, donde dicha sustancia de carga es una sustancia biológicamente activa.
12. La microcápsula según la reivindicación 2, donde dicha sustancia de carga es un suplemento nutricional.
- 40 13. La microcápsula según la reivindicación 2, donde dicha sustancia de carga es un triglicérido, un ácido graso omega-3, un éster de un ácido graso omega-3 y/o una mezcla de los mismos.
- 45 14. La microcápsula según la reivindicación 2, donde dicha sustancia de carga es un éster de fitosterol de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, un éster de alquilo C₁-C₆ de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico, y/o una mezcla de los mismos.



Fig. 1

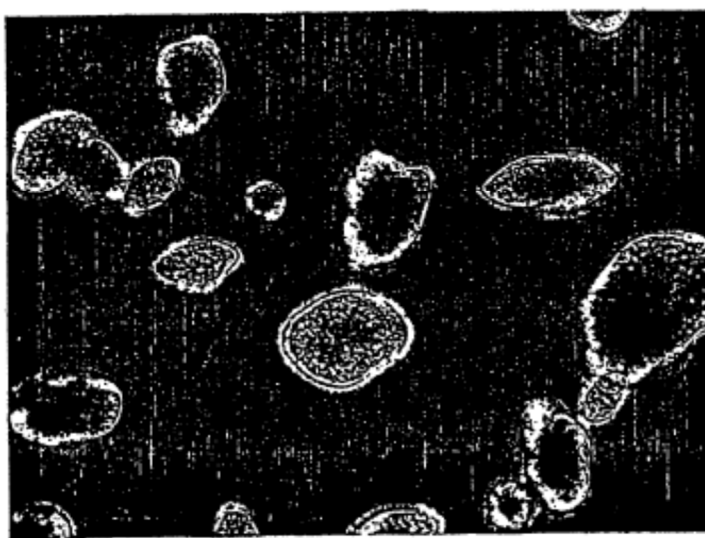


Fig. 2