



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 649**

51 Int. Cl.:
B01J 13/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06783954 .8**

96 Fecha de presentación : **23.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1917098**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54 Título: **Proceso para la preparación de productos encapsulados a través de la precipitación.**

30 Prioridad: **23.08.2005 EP 05107732**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.12.2010

73 Titular/es: **FEYECON DEVELOPMENT &
IMPLEMENTATION B.V.**
Rijnkade 17A
1382 GS Weesp, NL

72 Inventor/es: **Hofland, Gerard Willem;**
Vermeulen, Pieter Sebastiaan y
Woerlee, Geert Feye

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

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

Proceso para la preparación de productos encapsulados a través de la precipitación.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de partículas a través de precipitación, empleando el proceso (i) un fluido bombeable comprendiendo un solvente y un soluto formador de matriz por ser precipitado y (ii) un extractante en forma de un gas supercrítico, subcrítico o licuado, siendo dicho solvente sustancialmente más soluble en el extractante que dicho soluto formador de matriz y comprendiendo dicho proceso:

- Combinar el fluido bombeable con el extractante;
- permitir la formación de partículas comprendiendo el soluto formador de matriz;
- recoger las partículas y separarlas del extractante.

20 Antecedentes de la invención

Procesos de precipitación como se ha descrito anteriormente se conocen en la técnica y son normalmente usados para producir nano y micropartículas, es decir partículas con diámetros medios que están normalmente en la gama de 100 nm a 80 μ M.

Ha sido sugerido en la técnica anterior emplear el proceso de precipitación mencionado para la preparación de partículas que contienen un ingrediente activo disperso en un material portador. DE-A 37 44 329 describe un proceso para la preparación de una composición comprendiendo un ingrediente activo, por ejemplo un ingrediente farmacéuticamente activo, y un material portador donde un líquido que contiene el ingrediente activo y el material portador son contactados por un gas fluido, por ejemplo dióxido de carbono supercrítico; el líquido es extraído por el gas fluido y la composición que contiene el ingrediente activo y el material portador se recuperan en forma de partículas pequeñas. Este proceso ofrece la ventaja que permite la producción de preparaciones que no contienen residuos de solvente o que contienen residuos de solvente en cantidades toxicológicamente inocuas.

WO 2004/004862 describe un método para producir partículas comprendiendo el contacto de una emulsión con un fluido supercrítico, teniendo la emulsión una fase continua y una fase discontinua, la fase discontinua comprendiendo un solvente con un soluto disuelto dentro, siendo el soluto generalmente insoluble en la fase continua, y el solvente en la fase discontinua siendo soluble en el fluido supercrítico; y extrayendo el solvente de la fase discontinua de la emulsión y al fluido supercrítico para precipitar el soluto y así formar partículas de soluto suspendido en la fase continua. El soluto es preferiblemente una sustancia que es insoluble o ligeramente soluble en agua. La fase discontinua es normalmente un solvente orgánico o un aceite. La fase continua es preferiblemente agua. El método descrito en WO 2004/04862 puede producir partículas de soluto con una alta pureza y una distribución del tamaño de partículas estrecha. Estas partículas se pueden aislar de la fase continua en la que éstas se suspenden mediante filtración de ultra-centrifugado de alta velocidad.

Los procesos mencionados anteriormente son menos adecuados para producir partículas que contienen ingredientes activos que son muy sensibles, por ejemplo ingredientes cuya actividad es afectada negativamente por la exposición a oxígeno, luz, humedad, calor y/o fricción. Además, después de la aplicación, las partículas producidas por los métodos anteriores instantáneamente comenzarán a liberar los ingredientes activos contenidos en éstas mientras que es frecuentemente deseable que tal liberación ocurra con un cierto retraso.

El documento US2004/0071781 expone un método para la producción de partículas compuestas usando una técnica de extracción de fluido supercrítico en una emulsión.

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto que es factible producir productos encapsulados que no adolezcan de estos inconvenientes mediante un proceso que emplea:

- Una emulsión bombeable que comprende (i) una fase continua conteniendo un solvente y un soluto formador de matriz disuelto en dicho solvente y (ii) una fase dispersa;
- un extractante que comprende gas supercrítico, subcrítico o licuado;

siendo dicho solvente sustancialmente más soluble en el extractante que dicho soluto formador de matriz ; y que comprende las fases sucesivas de:

- a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones de mezcla;

- b. permitir la formación de productos encapsulados de partículas donde la fase dispersa se reviste de una matriz sólida del soluto formador de matriz;
- c. recoger los productos encapsulados y separarlos del extractante.

De forma inesperada, se descubrió que el proceso de la presente invención produce partículas que comprenden la fase dispersa de la emulsión bombeable introducida en una matriz de soluto precipitado. En el presente proceso, la fase continua de la emulsión es selectivamente extraída por el extractante. Así, el soluto contenido en la fase continua precipita alrededor de la fase dispersa, produciendo productos encapsulados donde dicha fase dispersa es eficazmente revestida de una matriz de soluto precipitado que protege la fase dispersa del medio ambiente circundante. Los productos encapsulados obtenidos en el presente proceso puede ser separado del extractante por reducción de la presión. Sorprendentemente, se descubrió que aunque el extractante tenga una alta afinidad para la fase dispersa, la encapsulación eficaz de la fase dispersa en la matriz de soluto puede ser conseguida.

Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de productos encapsulados, empleando el proceso:

- Una emulsión bombeable que comprende (i) una fase continua conteniendo un solvente y un soluto formador de matriz disuelto en dicho solvente y (ii) una fase dispersa;
- Un extractante que comprende gas supercrítico, subcrítico o licuado;

dicho solvente siendo sustancialmente más soluble en el extractante que dicho soluto formador de matriz y dicho proceso comprendiendo las fases sucesivas de:

- a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones de mezcla;
- b. permitir la formación de productos encapsulados de granulosa en donde la fase dispersa se reviste en una matriz sólida del soluto formador de matriz;
- c. recoger los productos encapsulados y separarlos del extractante.

El término “gas subcrítico” como se utiliza en este caso se refiere a un gas comprimido que no está ni en un estado supercrítico ni licuado pero que ha sido presurizado por lo menos 10 bar, preferiblemente por lo menos 20 bar.

Los productos encapsulados obtenidos por el presente método *están caracterizados por el hecho de que* la fase dispersa tiene una composición que difiere de la matriz sólida que rodea ésta y que es preferiblemente esencialmente insoluble en dicha matriz.

En una forma de realización particularmente ventajosa de la invención la fase dispersa de la emulsión bombeable contiene uno o más ingredientes activos, preferiblemente al menos 1% en peso, más preferiblemente al menos 10% en peso de uno o más ingredientes activos. La fase dispersa de la emulsión bombeable puede consistir en uno o más ingredientes activos o, de forma alternativa, puede contener tales ingredientes activos disueltos y/o dispersos en un material portador. Ejemplos de ingredientes activos que ventajosamente se pueden incorporar en la fase dispersa de la emulsión bombeable incluyen: sustancias farmacéuticas, esteróles, tocoferoles, tocotrienoles, carotenoides, fenoles simples, aceites esenciales, vitaminas, sustancias aromatizantes y sus mezclas derivadas. Ejemplos de sustancias farmacéuticas que pueden ventajosamente ser encapsuladas por el presente método incluyen: anestésicos locales (p. ej. procaina), agentes antimaláricos (p. ej. cloroquina), antagonistas de receptores adrenérgicos (p. ej. propanolol), agentes anti-neoplásicos (p. ej. doxorubicina), antihistaminicos, antidepresivos (p. ej. desipramina), anticolinérgicos (p. ej. atropina), antiarrítmicos (p. ej. quinidina), analgésicos (p. ej. codeína, morfina) y prostaglandinas.

La fase dispersa empleada en el presente proceso contiene preferiblemente al menos 10% en peso, más preferiblemente al menos 50% en peso de un material lipofílico. Aquí el término “material lipofílico” se refiere a cualquier material que sea esencialmente insoluble en agua. Normalmente, la solubilidad del material lipofílico en agua a 20°C no excede de 0.5% en peso, preferiblemente no excede del 0.05% en peso. Además del material lipofílico, la fase dispersa puede contener material polar, material especialmente líquido polar, que está presente como una fase dispersa en el material lipofílico. Por ejemplo, la fase dispersa puede adecuadamente ser una emulsión de agua-en-aceite donde la fase acuosa dispersa contiene una sustancia activa hidrosoluble. Ejemplos de materiales polares líquidos que puede estar contenidos como una fase dispersa en el material lipofílico incluyen agua, alcoholes C1-C4, DMSO, y sus mezclas derivadas. Según una forma de realización particularmente preferida, el material polar líquido que está disperso en el material lipofílico contiene una sustancia activa, especialmente un ingrediente farmacéuticamente activo. La encapsulación de tal emulsión ofrece la ventaja que el ingrediente activo es liberado a partir del producto encapsulado

a un muy índice muy lento. Esto es particularmente ventajoso en aplicaciones farmacéuticas, especialmente en dosificaciones orales que contienen sustancias hidrosolubles farmacéuticamente activas que deberían ser protegidas de las condiciones ácidas predominantes en el estómago.

En una forma de realización ventajosa, la fase dispersa de la emulsión bombeable contiene un material lipofílico portador y uno o más ingredientes activos dispersos o disueltos en dicho material lipofílico portador. En caso de que la fase dispersa contenga uno o más ingredientes activos en combinación con un material lipofílico portador, dichos uno o más ingredientes activos son preferiblemente disueltos en la fase dispersa. Ejemplos de materiales lipofílicos portadores que pueden ser empleados idóneamente incluyen lípidos, ceras (p. ej. cera de abejas o cera de palma), aceites esenciales (p. ej. lavanda, menta o aceite de eucalipto) y aceites sintéticos (p. ej. glicol de trietilo y dietilglicerol). un material preferido lipofílico portador son lípidos. El término "lípidos" como se utiliza en este caso se refiere a una clase amplia de productos orgánicos encontrados en sistemas vivos que son insolubles en agua, así como derivados sintéticos de los mismos. Clases más importantes de lípidos incluyen ácidos grasos y sus derivados (incluyendo ácidos grasos cetilados), esteroides y sus derivados, terpenos y sus derivados, alcoholes de cadena larga. De la forma más preferible, los lípidos empleados en la fase dispersa son ásteres de glicerol de ácido graso (p. ej. triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, fosfátidos).

La fase dispersa puede ser líquida, semi-sólida o sólida. Preferiblemente, la fase dispersa es un líquido bajo condiciones ambientales, o de forma alternativa puede ser derretido calentándolo a una temperatura de no más de 100°C, preferiblemente de no más que 80°C, más preferiblemente de no más de 65°C.

La fase dispersa de la emulsión bombeable contiene ventajosamente al menos 10% en peso, preferiblemente al menos 30% en peso, más preferiblemente al menos 50% en peso de una sustancia activa que contiene extracto, obteniéndose el extracto a través de extracción con un gas subcrítico, licuado o supercrítico. Debido a las condiciones moderadas (p. ej. menos de 50°C) empleadas durante la extracción con un gas presurizado es posible concentrar eficazmente sustancias que se deterioran a temperaturas elevadas y/o en presencia de oxígeno o humedad. La presente invención proporciona un método que puede ser usado ventajosamente para encapsular estos extractos sensibles sin corromper los ingredientes activos contenidos en éstos. En cambio, las técnicas de encapsulación tales como secado por atomización, causarán gran degradación de los ingredientes sensibles activos.

El soluto formador de matriz es adecuadamente seleccionado del grupo que consiste en carbohidratos y derivados de los mismos (p. ej. dextranos modificadas, derivados de almidón, derivados de celulosa, gomas solubles en agua, carragenina, agar, pectina, ciclodextrinas y polioles tales como manitol), proteínas (p. ej. caseína), péptidos, aminoácidos, polímeros (p. ej. alcohol polivinílico), surfactantes y combinaciones de los mismos. Ejemplos adecuados de gomas hidrosolubles incluyen goma arábiga, goma guar, goma karaya y goma xantana. De la forma más preferible, el soluto formador de matriz es seleccionado del grupo que consiste en maltodextrinas, proteínas (p. ej. proteínas lácteas) y combinaciones de las mismas.

Según una forma de realización particularmente preferida del presente proceso, el solvente contiene agua, el extractante contiene dióxido de carbono y el soluto empleado precipita bajo condiciones ácidas, sobre todo a un pH inferior a 6.0. Debido a que la reacción entre dióxido de carbono y agua causará una reducción del pH, el uso de un soluto ácido de precipitación además acelera la precipitación del soluto. Ejemplos de solutos de precipitación ácida incluyen proteínas, ácidos orgánicos, polímeros y sales. Preferiblemente, el soluto de precipitación ácida es una proteína con un punto isoeléctrico en la gama pH 3.0 a pH 6.0, más preferiblemente con un punto isoeléctrico en la gama de pH 3.2 a pH 5.5.

El extractante empleado en el presente proceso puede consistir en una única sustancia o de forma alternativa puede consistir en una mezcla de sustancias. Así, el extractante puede también comprender mezclas de gases en estado supercrítico, subcrítico o licuado. Típicamente, el extractante contiene al menos 50% en peso, preferiblemente al menos 70% en peso de gas, supercrítico, subcrítico o licuado. El extractante puede adecuadamente contener cosolventes hasta un nivel de 10% en peso, preferiblemente hasta un nivel de no más del 5% en peso. Ejemplos de cosolventes adecuados incluyen alcoholes C1-C3, acetona, DMSO y combinaciones de los mismos.

El gas supercrítico, subcrítico o licuado empleado en el presente proceso es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono, óxido nitroso, etano, propano de etileno, ciclopropano, propileno, butano, argón, nitrógeno y sus mezclas derivadas.

El solvente empleado en el presente proceso es adecuadamente un líquido o un gas en un estado supercrítico, subcrítico o licuado. Preferiblemente, el solvente empleado es un líquido. El solvente comprendido en la emulsión bombeable contiene ventajosamente al menos el 50% en peso, preferiblemente al menos 80% en peso de un líquido polar seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes C1-C4, DMSO y sus mezclas derivadas. De la forma más preferible, el líquido polar es agua.

La fase continua de la emulsión bombeable puede contener componentes adicionales disueltos además del soluto formador de matriz, por ejemplo estabilizadores, sales, alcoholes inferiores u otros solventes hidrosolubles orgánicos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antiinfecciosos o antioxidantes. La fase continua puede adecuadamente contener uno o más componentes activos que tienen una acción combinada con un componente activo que está presente en la fase dispersa. Preferiblemente, al menos el 90% en peso, más preferiblemente al menos el 95% en peso de la fase continua consiste en solvente y soluto formador de matriz.

La presente emulsión bombeable puede adecuadamente contener uno o más emulsionantes. Estos emulsionantes se pueden emplear para facilitar la preparación de la emulsión bombeable y/o a estabilizar dicha emulsión. Cualesquiera combinaciones de solvente y extractante pueden adecuadamente ser empleadas en el presente método, con la condición de que el solvente sea soluble en el extractante y el soluto sea sustancialmente insoluble en el extractante. Aquí el término “soluble” significa que bajo las condiciones de extracción empleadas en el proceso, la solubilidad del solvente en el extractante excede de 0.1% (en peso), excede preferiblemente 0.5% (en peso).

Generalmente, solubilidad del soluto en el extractante no excede del 5% (peso/peso). Preferiblemente, bajo las condiciones de extracción empleadas en el presente proceso la solubilidad del soluto en el extractante es al menos 100, más preferiblemente al menos 1000 veces inferior a la solubilidad del solvente en el mismo extractante.

Los inventores han descubierto de forma imprevista que resultados excelentes se pueden obtener con el método presente incluso si la fase dispersa es igualmente o incluso más soluble en el extractante que el solvente. Aunque los inventores no quieren quedar atados por la teoría, se cree que la solubilidad de la fase dispersa en el solvente es inversamente correlativa a la eficacia del presente método. Por consiguiente, la solubilidad de la fase dispersa en el solvente preferiblemente no excede del 0.1% en peso, más preferiblemente éste no excede del 0.01% en peso. En caso de que la fase dispersa comprenda una emulsión, la fase continua de dicha emulsión debería encontrar el criterio de solubilidad mencionada.

La emulsión bombeable empleada en el presente proceso contiene adecuadamente entre 5 y 60% en peso, preferiblemente entre 30 y 50% en peso de la fase dispersa. La cantidad de soluto contenida en la emulsión es típicamente entre 20 y 90%, preferiblemente entre 30 y 50% en peso de solvente. El soluto formador de matriz y la fase dispersa están preferiblemente contenidos en la emulsión bombeable en una proporción de peso de 1:15 a 10:1, preferiblemente de 1:12 a 2:1.

La carga útil de los productos encapsulados obtenidos por el presente proceso es normalmente al menos 5%, preferiblemente al menos 30%, de la forma más preferible al menos 50%. Normalmente, la carga útil no excede del 90%. Aquí la carga útil iguala el% en peso de fase dispersa contenida en el producto encapsulado.

El presente método normalmente produce productos encapsulados con un diámetro medio medido en volumen en la gama de 3-300 μm , preferiblemente de 10-100 μm . Para asegurar que la fase dispersa de la emulsión bombeable sea revestida eficazmente en la matriz de soluto, es aconsejable emplear una fase dispersa con un tamaño de gota medio medido en volumen de 0.1-30 μm .

El proceso de la invención puede ser adecuadamente usado en una variedad de campos técnicos tales como aquellas relacionados con fármacos, alimentos, agricultura, revestimientos, adhesivos y catalizadores. En particular, el presente proceso se puede utilizar para encapsular sustancias farmacéuticamente activas, nutracéuticos, aromatizantes, enzimas, coloraciones, pesticidas y herbicidas.

El proceso según la presente invención puede idóneamente ser realizado de una forma discontinua semi-continua o continua. En una versión discontinua del presente proceso, la emulsión bombeable se puede pulverizar en una cámara llena del extractante o puede ser suministrada a tal cámara mientras es agitada fuertemente. En una variante preferida continua del presente proceso la emulsión bombeable y el extractante son continuamente combinadas por suministro de una corriente de la emulsión bombeable y una corriente del extractante a una zona de mezcla donde ambas corrientes son íntegramente mezcladas.

La emulsión bombeable del presente proceso es ventajosamente combinada con el extractante pulverizando la emulsión en una zona de mezcla que contiene el extractante mediante una boquilla con un diámetro interno superior a 1 mm. El uso de una boquilla con un diámetro relativamente grande ofrece la ventaja de que la emulsión no es rota después de la introducción en la zona de mezcla.

En el presente proceso la emulsión y el extractante son normalmente mezclados en una proporción de peso en la gama de 1:1000 a 1:10, preferiblemente en una proporción de peso en la gama de 1:200 a 1:50.

En el presente proceso el tiempo de contacto entre el extractante y los productos encapsulados precipitados es preferiblemente mantenido tan corto como posible para prevenir que la fase dispersa sea extraída de los productos encapsulados. Normalmente, el tiempo de contacto medio entre los productos encapsulados y el extractante no excede de 3 horas. Más preferiblemente, dicho tiempo de contacto no excede de 60 minutos. Incluso más preferiblemente el tiempo de contacto no excede de 30 minutos, de la forma más preferible no excede de 10 minutos. Según una forma de realización particularmente preferida, los productos encapsulados son separados del extractante mientras la precipitación continúa. Esto se puede conseguir, por ejemplo, con la ayuda de una ciclona o recolectando las partículas en un medio que es inmiscible con extractante.

En una forma de realización preferida del presente proceso, siguiendo a la separación del extractante, el solvente extraído se quita del extractante y el extractante se recircula a la fase a. del proceso. Así, la cantidad total del extractante empleado en el proceso puede ser minimizada sin efectos significativos adversos en la eficacia del proceso o calidad del producto encapsulado. En una forma de realización particularmente preferida, el solvente extraído es eficazmente eliminado en una forma altamente selectiva. Eliminando el solvente y no, por ejemplo, componentes disueltos de la

fase dispersa, la extracción indeseada de la fase dispersa de los productos encapsulados puede ser evitada. Ventajosamente, el solvente es eliminado con una eficacia que es al menos 10 veces, preferiblemente al menos 100 veces superior a la eliminación de componentes de fase dispersa.

5 El solvente se puede eliminar eficazmente del extractante utilizando un adsorbente o absorbente que adsorbe/absorbe el solvente pero no el extractante. De forma alternativa, el solvente es quitado reduciendo la presión o temperatura del extractante que contiene solvente para permitir que el solvente condense. Es también realizable eliminar el solvente usando membranas selectivas. Después de la separación del extractante del solvente condensado, el extractante es represurizado antes de ser recirculado a la fase a. En una forma de realización particularmente preferida el
10 solvente contiene agua y el agua extraída es quitada del extractante por contacto del extractante con un agua adsorbente o un agua absorbente que es insoluble en dicho extractante.

La emulsión bombeable del presente proceso es adecuadamente formada por combinación del solvente con uno o más ingredientes activos y/o materiales lipofílicos portadores que van a constituir la fase dispersa, acompañados por o
15 seguidos por la homogenización. Preferiblemente, dicho uno o más ingredientes activos y material lipofílico portador se combinan con el solvente cuando están en un estado líquido o licuado.

En el presente proceso el extractante, cuando se combina con la emulsión bombeable, tiene preferiblemente una presión de al menos 10 bar, incluso más preferiblemente de al menos 20 bar. Según una forma de realización particularmente preferida, el extractante es un gas licuado o supercrítico con una presión de al menos $0.3 \times P_c$ y una temperatura de al menos $T_c - 60^\circ\text{C}$, representación P_c la presión crítica del gas y representando T_c la temperatura crítica del gas.

La invención es posteriormente ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

30 Caseinato sódico y maltodextrina fueron disueltos juntos en agua en concentraciones de 3% y 20% en peso, respectivamente. Aceite de girasol fue disperso en esta solución, usar un agitador Ultraturrax™, hasta que una emulsión estable fue formada. La emulsión de aceite en agua resultante contenía 25% en peso de aceite.

La emulsión fue transferida a una bomba de jeringa (ISCO 260D) a temperatura ambiente. Un vaso de alta presión
35 fue presurizado con dióxido de carbono usando una bomba de émbolo (Williams) y calentado a 75°C mediante una envoltura, usando aceite de calentamiento. El dióxido de carbono y la emulsión fueron pulverizados en el vaso por medio de una boquilla de dos fluidos, que consiste en dos tubos concéntricos; la emulsión por medio del tubo interno (1.5 mm) y el dióxido de carbono por medio del tubo externo (2.5 mm). El dióxido de carbono fue calentado a 75°C antes de ser pulverizado.

40 El polvo que se formó en el vaso fue recogido en un filtro en el fondo del vaso. El dióxido de carbono mojado dejó el recipiente por medio del fondo del recipiente y fue circulado sobre un recipiente a presión lleno de unos granulados de zeolita 3A usando una bomba centrífuga de alta presión.

45 La presión en los recipientes fue controlada a 152 bar por una válvula en el tubo de salida, que fue precedida por un intercambiador térmico, en el que el gas fue calentado a 120°C .

Los índices de flujo empleados fueron de 0.5 ml/min y 382 g/min para emulsión y dióxido de carbono, respectivamente. El resultado fue un polvo suelto blanco. El rendimiento, basado en la masa de la emulsión pulverizada
50 excluyendo el agua presente en la emulsión, era del 98%.

Ejemplo 2

55 11.15 g de inulina fueron disueltos en 30 ml de agua (80°C). Cuando una solución clara fue formada, fue enfriada a 60°C y 1,62 g de polvo de lactosuero y 1,0 g Tween-20 fueron añadidos. La mezcla resultante fue mezclada con 5.98 gramos de extracto de cannabis fundido a 60°C y sometido a un baño de ultrasonidos usando una sonda ultrasonida (175 vatios) durante 10 min.

60 La emulsión resultante fue pulverizada junto con CO_2 por medio de una boquilla de dos fluidos en un recipiente de alta presión presurizado (6 litros) usando una bomba de jeringa (ISCO 260D). El recipiente fue calentado por medio de una envoltura a 40°C y presurizado a 30 bar. La presión es controlada usando una válvula de aguja montada sobre el fondo del recipiente. El recipiente se equipa con una placa de filtración sinterizada de acero inoxidable, localizada en el fondo del recipiente. Los índices de flujo empleados fueron 0.9 ml/min y 480 g/min, para la emulsión y dióxido de
65 carbono respectivamente. Después de haber detenido la pulverización, otros 3 kg de dióxido de carbono fue enjuagado a través del vaso. El dióxido de carbono no fue reciclado.

ES 2 348 649 T3

Un polvo seco se obtuvo. El material mostró protección superior a la degradación química de los componentes de cannabis por el oxígeno y el agua en el aire. Cuando se almacenó bajo condiciones ambientales durante 5 semanas, el 52% de TC puro fue encontrado degradado (análisis HPLC). En cambio sólo el 2% de THC presente en el producto encapsulado fue degradado bajo estas mismas condiciones de almacenamiento.

Ejemplo 3

1.2 g de inulina a partir de tubérculos de dalia (Fluka, PM 5000) fueron disueltos en 24 ml de agua caliente (80°C) en un vaso de precipitación mediante sonicación con una sonda ultrasonida. Como paso siguiente, 300 mg de extracto de cannabis fueron íntegramente mezclados con 2-butanol (3 ml) y la solución resultante fue filtrada sobre el filtro de cristal nº 3. Ambas soluciones fueron calentadas a 60°C y mezcladas juntas en una proporción 1:8 (v/v) (solución de cannabis: solución de inulina) en un mezclador de alto cizallamiento durante 15 min.

Como paso siguiente, el mismo procedimiento fue seguido como en el ejemplo 2. No obstante, esta vez el dióxido de carbono fue usado a 80°C y presurizado a 180-200 bar. Los índices de flujo empleados fueron 1 ml/min y 330 g/min, para emulsión y dióxido de carbono respectivamente.

Un polvo seco se obtuvo en un rendimiento de 95%.

Ejemplo 4

β -caroteno fue disuelto en aceite de girasol en una proporción de 0.050 g β -caroteno por 300 g de aceite. El aceite fue disperso en una solución acuosa de maltodextrina (23% en peso) y caseinato sódico (2% en peso), usando un mezclador Ultraturax™ durante 5 min. Una emulsión amarilla se formó que contenía 30% en peso de aceite.

Como paso siguiente, el mismo procedimiento fue seguido como en el ejemplo 2. No obstante, esta vez el dióxido de carbono de tiempo fue precalentado a 75°C y usado a una presión de 150 bar. Los índices de flujo empleados fueron 1.1 ml/min y 550 g/min, para emulsión y dióxido de carbono respectivamente. Un polvo blanco cremoso fue formado.

El análisis térmico mostró que el contenido de agua residual era del 5%. La redispersión del polvo en agua (1:4, en base de peso) resultó en una emulsión blanca cremosa, indicando que la fase de aceite con β -caroteno no es liberada inmediatamente. Después de la extracción con una mezcla de hexano/acetona 1:2.5 (peso/peso) dos fases transparentes se formaron: una fase superior amarilla y una fase de fondo incolora, conformando que β -caroteno había sido encapsulado en el polvo. La espectrometría VIS (460 nm) de esta fase superior (ninguna otra dilución) indicó que no había tenido lugar pérdida significativa de β -caroteno durante la extracción de agua.

Ejemplo 5

Las emulsiones de aceite de menta fueron hechas usando almidón modificado de OSA (Capsul™) y maltodextrina como solutos formadores de matriz. El aceite de menta principalmente consiste en mentol, mentona, acetato de metilo y mentofurano. Las composiciones de las emulsiones son descritas en la tabla 1.

TABLA 1

Composición de las emulsiones en partes de peso

	Aceite de menta	Maltodextrina	Almidón modificado	Agua
A	8	16	16	60
B	8	16	16	60
C	8	16	16	60
D	14	16	16	60

Como paso siguiente, el mismo procedimiento fue seguido que en el ejemplo 2. No obstante, esta vez presiones y temperaturas diferentes fueron usadas. En el experimento B, la emulsión fue pulverizada a partir de un tubo más pequeño (0.4 mm). El índice de flujo de dióxido de carbono que fue empleado fue de 550 g/min. La temperatura del recipiente fue mantenida a 40°C. Otras condiciones de tratamiento empleadas y rendimientos son descritos en la tabla 2. En esta tabla, el contenido de aceite previsto se basa en un contenido de agua en los polvos de 5%.

TABLA 2

Condiciones de tratamiento y rendimientos

	Presión	temp.	índice de flujo de emulsión	Contenido medido de aceite	Contenido esperado de aceite	Aceite retenido
A	30 bar	45 °C	0.15 ml/min	16 % en peso	19 % en peso	86 %
B	30 bar	45 °C	0.15 ml/min	15 % en peso	19 % en peso	77%
C	190 bar	65 °C	1 ml/min	16 % en peso	21 % en peso	85 %
D	190 bar	65 °C	1 ml/min	19 % en peso	32 % en peso	66 %

Polvos fueron formados en todos los cuatro casos. El contenido de aceite del polvo fue medido con base en sus cuatro componentes más predominantes, usando un método de cromatografía de gas. La preparación de la muestra comprendía la redispersión del polvo en una mezcla de agua/acetona 19:5 (peso/peso). Después de 12 h la solución resultante fue analizada.

Después de la resuspensión, una emulsión fue formada que permaneció estable después del centrifugado a 1000 r.p.m. durante 5 min, es decir que no mostró separación ni sedimentación.

Ejemplo 6

Una emulsión similar al experimento 5D que contiene hexano en vez de aceite de menta fue secada a 30 bar, a 45°C. Otras condiciones del proceso fueron iguales que en el experimento 5A. El análisis gravimétrico mostró que más del 85% de hexano en la emulsión fue retenido en polvo.

Documentos citados en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante fue recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de la patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Patentes citadas en la descripción

- DE 3744329 A [0003]
- WO 2004004862 A [0004]
- WO 200404862 A [0004]
- US 20040071781 A [0006]

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de productos encapsulados, empleando el proceso:

- una emulsión bombeable que comprende (i) una fase continua que contiene un solvente y un soluto formador de matriz disuelto en dicho solvente y (II) una fase dispersa;
- un extractante comprendiendo gas supercrítico, subcrítico o licuado;

dicho solvente siendo sustancialmente más soluble en el extractante que dicho soluto formador de matriz y dicho proceso comprendiendo las fases sucesivas de:

- a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones de mezcla;
- b. permitir a la formación de productos encapsulados de granulosa donde la fase dispersa se reviste en una matriz sólida del soluto formador de matriz;
- c. recolectar los productos encapsulados y separarlos del extractante.

2. Proceso según la reivindicación 1, donde la emulsión bombeable y el extractante se combinan por suministro de una corriente de la emulsión bombeable y una corriente del extractante en una zona de mezcla donde ambas corrientes son mezcladas íntegramente.

3. Proceso según de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión bombeable contiene el soluto formador de matriz y la fase dispersa en una proporción de peso de 1:15 a 10:1, preferiblemente de 1:12 a 2:1.

4. Proceso según todos los unas de las reivindicaciones precedentes, donde la fase dispersa tiene un tamaño medio de gota medido en volumen de 0.1-30 μm .

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión y el extractante se mezclan en una proporción de peso en la gama de 1:1000 a 1:10.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el extractante es seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono, óxido nitroso, etano, propano de etileno, ciclopropano, propileno, butano, argón, nitrógeno y sus mezclas derivadas.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el extractante es un gas licuado o supercrítico con una presión de al menos $0.3 \times P_c$ y una temperatura de al menos $T_c - 60^\circ\text{C}$, representando P_c la presión crítica del gas y representando T_c la temperatura crítica del gas.

8. Proceso según todos los unas de las reivindicaciones precedentes, donde el solvente contiene al menos 50% en peso, preferiblemente al menos 80% en peso de un líquido polar seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes C_1 - C_4 , DMSO y sus mezclas derivadas.

9. Proceso según todos los unas de las reivindicaciones precedentes, donde el soluto formador de matriz es seleccionado del grupo que consiste en carbohidratos y derivados de los mismos, proteínas, péptidos, aminoácidos, polímeros, surfactantes y combinaciones de los mismos.

10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los productos encapsulados separados tienen un diámetro de volumen medio en peso de 10-100 μm .

11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el solvente contiene agua, el extractante contiene dióxido de carbono y el soluto empleado precipita a un pH inferior a 6.0.