

408424



Nº 408.424

Int. Cl.²: *AG1J*

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY.-
NEW JERSEY 07065.- ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: UN METODO PARA MANTENER LA UNIFORMIDAD
DE UNA MEZCLA DE NUTRIENTES DISCRETOS
MIENTRAS SE MICROENCAPSULAN.

408424



1 Esta invención se refiere a preparados multivita-
mínicos y nutrientes y especialmente a un producto en par-
tículas en forma de microcápsulas, conteniendo cada una de
ellas sustancialmente las proporciones relativas exactas
5 en que estos agentes se combinan. Las microcápsulas son par-
tículas en las que se encuentra envuelta una mezcla sustan-
cialmente uniforme de las vitaminas y otros nutrientes, co-
mo hierro u otros minerales que han sido inicialmente mezcla-
dos entre sí en masa.

10 Las microcápsulas de esta invención tiene una impor-
tante aplicación en la fabricación de tabletas multivitaminí-
cas-minerales. Las mezclas ordinarias de vitaminas-minerales
que se utilizan para la preparación de comprimidos carecen
de ciertas propiedades necesarias para conseguir un producto
15 interesante. La resistencia mecánica del comprimido es baja.
El caudal de la mezcla desde la tolva hasta el troquel de com-
presión puede ser lo bastante irregular para que algunos ori-
ficios del troquel no se llenen adecuadamente. El producto de
esta invención presenta una mayor uniformidad de flujo y pro-
duce un comprimido con gran resistencia mecánica pero que li-
20 bera su materia activa.

 Estas mezclas de vitaminas-minerales también se
utilizan en la industria alimentaria para reforzar los alimen-
tos cocidos, por ejemplo y como revestimientos de cereales
25 para desayuno. En estas aplicaciones, es importante que las

408424



1 mezclas granuladas, cristalinas y/o en polvo de vitaminas
y/o minerales sean uniformes entre una parte y otra de un
lote y entre un lote y otro. Es igualmente importante evi-
tar la "clasificación" o estratificación de los constituyen-
5 tes de la mezcla a medida que esta es descargada de la maqui-
naria de producción, durante el embalaje, transporte y otro
tipo de manipulación. Un objeto de esta invención es propor-
cionar una uniformidad inicial y duradera de las mezclas de
vitaminas o de vitaminas-minerales.

10 El estado de la técnica de mezclado de vitaminas y
vitaminas con minerales comprende métodos de mezcla, cuidado
so ajuste de los tamaños de partícula de los ingredientes
constituyentes, consideración de las diferencias de peso es-
pecífico entre los ingredientes y secuencias tales como mez-
15 cla-molturación-mezcla. Estos procedimientos son prolongados
y laboriosos. La clasificación de las partículas durante el
transporte y manipulación constituye una dificultad constante.

En las prácticas de la técnica anterior se ha inten-
20 tado resolver el problema de la resistencia del comprimido
granulando las partículas de vitaminas y/o minerales. Los
aglutinantes típicos utilizados para este fin en el pasado
son las soluciones de glucosa, goma arábica, gelatina, saca-
rosa, almidón, agua, alcohol, metilcelulosa y goma laca. Es-
25 tos procedimientos e ingredientes producen gránulos que pue-

408424



1 den ser comprimidos. Sin embargo, la reproducibilidad es
baja tanto en la fluidez de las partículas como en la resis-
tencia mecánica de los comprimidos. También se produce algu-
nas veces la decoloración de las vitaminas y minerales.

5 En el pasado, como muestra la patente estadounidense
se nº 3.265.629 de Jensen, se ha encerrado más de una sustan-
cia en una sola pared envolvente pero estas sustancias son
unidas o juntadas entre sí mediante una operación de rociada
de forma que la pared debe rodear a las sustancias adherentes.
10 Ahora se ha encontrado que esto no es necesario ya que con es-
ta invención, las partículas nutrientes se utilizan como frag-
mentos independientes, discretos, no unidos y son encerrados
como tales por la pared microencapsulante.

15 La característica de esta invención es la microen-
capsulación de las mezclas de vitaminas y de las mezclas de
vitaminas-minerales empleando las conocidas técnicas de coa-
servación por incompatibilidad polímero/polímero y de forma-
ción de película a partir de una solución de polímero por eli-
minación del disolvente, como se describe en las patentes es-
20 tadounidenses 2.800.457, 3.106.308, 3.155.590 y 3.495.988 y
las patentes inglesas 965.070, 1.012.658 y 1.016.839. Otros
procedimientos de microencapsulación que pueden ser utiliza-
dos son los descritos en la patente holandesa nº 6.611.661 y
25 la patente francesa nº 1.453.745.

Los disolventes adecuados para la solución de reves-

408424



1 timiento son el ciclohexano y el hexano. La etilcelulosa debe
contener preferiblemente el 47,5 % de grupos etoxilo y
una viscosidad de 100 cps, pero también es permisible un in-
tervalo de 45,0-50 % de etoxilo y una viscosidad de 95-110
5 cps. La viscosidad se mide en la forma conocida, a 25°C,
como solución al 5 % en peso en una mezcla 80:20 de tolueno-
etanol. Sobre la base de 100 g de ciclohexano, pueden añadirse
de 1 a 5 g de la etilcelulosa para variar con ello el es-
pesor de la película encapsulante.

10 El polietileno preferiblemente empleado debe tener
un peso molecular comprendido entre 5000 y 10.000 (se prefie-
re un promedio de 7000) y deben agregarse de 1 a 5 g del mis-
mo por cada 100 g de ciclohexano.

15 También son adecuadas las técnicas de microencapsu-
lación que utilizan un solo material polimérico y disolventes
del mismo, como se describe en la patente estadounidense núme-
ro 3.531.418, en cuyo caso se utiliza un sistema de etilcelu-
losa y un disolvente como ciclohexano, hexano o mezclas de los
mismos.

20 Las partículas de vitaminas, minerales y nutrientes
que han de ser mezcladas entre sí comprenden una o más vitaminas
solubles en agua, como ácido ascórbico, folacina, niacina, ri-
boflavina, tiamina, vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ésteres, sales
y amidas de las mismas, y uno o mas minerales como los que con-
25 tienen calcio, fósforo, yodo, hierro y magnesio, que se encuen-

408424



1 tran en los preparados multivitamínicos-minerales en las siguientes dosis diarias:

	Sustancia	Cantidad
	Acido áscórbico	25-75 mg
5	Folacina	0,01-1 mg
	Niacina	2-25 mg
	Riboflavina	0,1-2,5 mg
	Tiamina	0,1-2,5 mg
	Vitamina B ₆	0,1-3 mg
10	Vitamina B ₁₂	0,1-10,0 µg
	Calcio	0,1-2,0 g
	Fósforo	0,1-2,0 g
	Yodo	10-200 µg
	Hierro	5-50 mg
15	Magnesio	25-500 mg

Estas partículas (denominadas en adelante nutrientes) son preferiblemente microatomizadas de manera que el 98 % de ellas tienen un tamaño inferior a 50 micras. Las partículas pueden ser de hasta 100 micras y algunas de ellas cuyo tamaño está comprendido entre 50 y 100 micras serán encapsuladas individualmente pero otras serán atrapadas con otras partículas en una sola cápsula. Las partículas de un tamaño superior a 100 micras son casi todas microencapsuladas individualmente. Los diferentes ingredientes pueden tener entre sí un tamaño bastante distinto por debajo de 100 micras y preferi-

408424



1 blemente por debajo de 50 micras, ya que la solución de po-
límero tiene tendencia a suspender por igual a todas ellas
en una distribución uniforme hasta que la microencapsula-
ción las atrapa en esta mezcla uniforme.

5 Durante la fase de enfriamiento, la etilcelulosa
comienza a formar una pared encapsulante alrededor de los
minúsculos aglomerados o terrones de los ingredientes vita-
minas-minerales-nutrientes al mismo tiempo que mantienen sus
tancialmente sus proporciones originales de mezcla. En muchas
10 de las microcápsulas, las proporciones relativas de vitaminas-
minerales-nutrientes serán exactamente iguales a las de la
mezcla original y en cualquier caso varias de las microcápsu-
las agrupadas al azar tendrán una proporción combinada que se
corresponde con la proporción global original de la mezcla.

15 A continuación se incluyen ejemplos representativos:

EJEMPLO 1

Se dispersan los siguientes ingredientes en 300 g
de ciclohexano, utilizando una turbina de solevantamiento:

20 6 g de etilcelulosa (47,5 % en peso de etoxilo, viscosi-
dad 100 cps como solución al 5 % en una mezcla 80:20 de
tolueno-etanol a 25°C)

6 g de gránulos de polietileno (peso molecular alrededor
de 7000)

25 44,1 g de niacinamida (325 mallas)

5,5 g de riboflavina (325 mallas)

408424



1 4,4 g de mononitrato de tiamina (325 mallas).

 El sistema se agita y calienta. A 80°C la etilce-
lulosa y el polietileno se han disuelto en el ciclohexano.

 Se continúa agitando mientras se deja enfriar el
5 sistema. A medida que desciende la temperatura, se produce
etilcelulosa solvatada como fase independiente debido a la
presencia del polietileno. El polietileno solvatado, distri
buído en el ciclohexano en forma de gotitas por la turbina,
tiende a humedecer los pequeños terrones de mezcla de vita-
10 minas y envolverlos. A medida que la temperatura desciende
todavía más, la etilcelulosa pierde disolvente y se desarro-
lla en paredes encapsulantes sólidas. La fase continua, ciclo
hexano, contiene diminutas partículas de polietileno. A 45°C,
las paredes han cesado de crecer. Se agrega ciclohexano frío
15 para reducir todavía más la temperatura. El ciclohexano que
sobrenada se vierte junto con las diminutas partículas de po-
lietileno. Las microcápsulas se suspenden de nuevo en ciclohe-
xano limpio. Esta operación se prosigue hasta que las cápsu-
las quedan bien lavadas de polietileno y otros desechos. Las
20 cápsulas se extienden para ser secadas. Las cápsulas resultan-
tes, con un contenido en vitaminas del 90 %, cuando se pasan
por un juego de tamices Taylor, presentan la siguiente distri
bución de tamaños (% en peso):

25

403424



1	+20 mallas	3,2
	-20/+35	5,4
	-35/+80	71,9
	-80/+100	8,1
5	-100	11,4

La proporción ponderal de vitaminas procesadas es la siguiente: 1,00 de niacinamida: 0,12 de riboflavina: 0,10 de mononitrato de tiamina. La proporción de vitamina determinada en una muestra de 2 g de microcápsulas es de 1,00: 0,12:0,10.

La niacinamida y la tiamina son amargas. El personal del laboratorio no observó ningún sabor amargo colocándose varias cápsulas sobre la lengua y tragándolas.

EJEMPLO 2

15 Se preparan con éxito unas cápsulas como en el Ejemplo 1, pero dispersando los siguientes ingredientes en 300 g de ciclohexano, además de los 6 g de etilcelulosa (esta se convierte en la fase externa o pared de la cápsula) y los 6 g de polietileno (se trata del polímero desfasado):

20 3,3 g de mononitrato de tiamina (325 mallas)
3,3 g de riboflavina (325 mallas)
1,6 g de hidrocloreuro de piridoxina (325 mallas)
32,9 g de niacinamida (325 mallas)
25 68,9 g de ascorbato sódico (325 mallas).

Los nutrientes anteriores se convierten en la fase

408424



1 interna o material encapsulado.

Las cápsulas resultantes, con un contenido en vitaminas del 95 %, cuando se hacen pasar por un juego de tamices Taylor, presentan la siguiente distribución de tamaños

5 (% en peso):

	+12 mallas	0,19
	-12/+20	0,47
	-20/+60	30,59
	-60/+80	49,20
10	-80/+100	10,83
	-100/+200	8,72
	-200	trazas

EJEMPLO 3

15 Se preparan con éxito unas cápsulas como en el Ejemplo 1, pero se utiliza la siguiente fase interna:

26 g de mononitrato de tiamina

21 g de riboflavina

21 g de hidrocloreuro de piridoxina

37 g de niacinamida

20

Las cápsulas resultantes, con un contenido en vitaminas del 95 %, cuando se hacen pasar por un juego de tamices Taylor, presentan la siguiente distribución de tamaños (% en peso):

	+12 mallas	0,4
25	-12/+16	3,4

408424



1	-16/+20	1,7
	-20/+30	1,4
	-30/+40	0,9
	-40/+60	2,0
5	-60/+80	3,7
	+80/+100	15,4
	-100/+140	37,9
	-140/+200	29,3
	-200/+325	3,6
10	-325	0,3

EJEMPLO 4

Se preparan con éxito unas cápsulas como en el Ejemplo 1, pero utilizando la siguiente fase interna:

- 3,3 g de mononitrato de tiamina
- 15 3,3 g de riboflavina
- 1,6 de hidrocloreuro de piridoxina
- 32,9 g de niacinamida
- 68,9 g de ascorbato sódico
- 20 1,65g de concentrado de cobalamina, tipo S 100. (Se trata de vitamina B₁₂ cristalina diluída con manitol hasta 100 µg/g).

Las cápsulas resultantes presentan un contenido en fase interna del 95 %. Este preparado es de especial interés debido a la pequeña cantidad de vitamina B₁₂ en la mezcla.

25 Esta es una buena medida de la eficacia de la distribución de

408424



1 los ingredientes. La cantidad teórica de B₁₂ en las cápsulas es de 0,014 mg/g de cápsulas. La cantidad encontrada fué de 0,012 mg/g.

EJEMPLO 5

5 Una caldera de acero inoxidable con un diámetro de 8" (20 cm), provista de cuatro tabiques, fué cargada con 1500 g de ciclohexano, 30 g de etilcelulosa (del tipo descrito en el Ejemplo 1) y 30 g de polietileno (del tipo descrito en el Ejemplo 1). El sistema se agitó a 220 rpm con una turbina de 2" (5 cm) de diámetro, calentando a 78°C. A esta temperatura se agregó la siguiente mezcla:

- 4,34 g de riboflavina
- 7,17 g de hidrocloreuro de tiamina
- 51,70 g de niacinamida
- 15 486,80 g de sulfato ferroso seco.

El sistema se dejó enfriar a 45°C y después se trabajó como en el Ejemplo 1. Las cápsulas resultantes presentan un contenido en fase interna del 95 % y un análisis en tamices Taylor (% en peso) como sigue:

20	+12 mallas	0,24
	-12/+30	1,47
	-30/+42	2,62
	-42/+100	30,80
	-100/+150	37,30
25	-150/+200	18,90

408424



1

-200

8,60

5

Obsérvese que los ingredientes contienen sulfato ferroso, un nutriente que no es una vitamina. Se trata de cápsulas multicomponente. El término multicomponente se utiliza para distinguirlo de multivitamínicas.

EJEMPLO 6

10

La fracción de -40/+100 mallas de microcápsulas preparadas en el Ejemplo 5 se comprime en una prensa Manesty Beta, utilizando punzones de 10/32" (7,9 mm) S.C. No se agregó a las microcápsulas ningún lubricante, excipiente ni aglutinante.

15

Los comprimidos resultantes pesaban 200 mg y tenían una dureza Strong-Cobb de 22,0 kg. La pérdida de friabilidad (aparato Wollish) en 4 minutos fué de 0,002 g; en 30 minutos, 0,007 g.

20

Los comprimidos preparados con las fracciones de -100/+150 mallas tenían una dureza de 21,8 kg, un peso de 200 mg y una pérdida por friabilidad en 30 minutos de 0,0266 g.

25

Las tabletas preparadas con la fracción de -200 mallas tenían un peso de 199 mg, una dureza de 22,3 kg y una pérdida por friabilidad en 30 minutos de 0,0218 g.

Estos comprimidos, agitados en un fluido gástrico simulado a 37°C, liberan el 35 % de la fase interna en una hora y el resto durante la segunda hora.

408424



1975

1 Este ejemplo demuestra un caso extremo en la compresibilidad directa. No hay que añadir a las microcápsulas de ingredientes múltiples ningún otro ingrediente. Las cápsulas resultantes presentan buena dureza y una friabilidad muy baja.

EJEMPLO 7

La fracción de -35/+80 mallas de microcápsulas preparadas en el Ejemplo 1 se incluye en un preparado comercial multivitamínico-mineral, con la siguiente composición:

10	Microcápsulas del Ejemplo 1	1006,8 g
	Vitamina A/D ₂ 500 µ/50 µ	100,0 g
	Acetato de Vitamina A	450,0 g
	Mononitrato de tiamina*	36,5 g
	Riboflavina*	12,4 g
15	MERPRESS [®] (niacinamida/ácido ascórbico 1:3)	1006,8 g
	Ascorbato sódico	1530,0 g
	Pantotenato cálcico	250,0 g
	Hidrocloreuro de piridoxina	60,0 g
	STABICOTE [®] (vitamina B ₁₂ , al 1 % en gelatina)	6,25 g
20	Succinato ácido de vitamina E	136,5 g
	Cera carnauba (-100 mallas)	240,0 g
	AVICEL [®]	317,5 g
	SYLOID [®] , grado 68	27,0 g
	Acido esteárico	72,5 g
25	Estearato magnésico	20,0 g

408424



1 * Estos ingredientes se agregaron además de las cantidades
incluidas en las microcápsulas para aumentar las cantida-
des hasta la proporción precisa requerida por la fórmula.

5 La mezcla anterior se comprimió en una prensa
Manesty Beta, a razón de 1000 comprimidos/minuto utilizando
un punzón en forma de cápsulas del nº 1.

Los comprimidos resultantes pesaban por término
medio 550,5 mg cada uno y tenían un espesor de 0,225" (5,2 mm).
Su blancura era muy buena. El flujo desde la tolva al punzón
10 era muy superior al de una mezcla que no contenía material mi
croencapsulado. La dureza Strong-Cobb de los comprimidos era
de 22,0 kg. Sin material microencapsulado en la mezcla, la
dureza Strong-Cobb sería de 16-18 kg.

EJEMPLO 8

15 Las microcápsulas del Ejemplo 2 se incluyeron en
un preparado comercial multivitamínico-mineral con la siguien
te composición:

Microcápsulas del Ejemplo 2	2570,0 g
20 Vitamina A/D ₂ 500 µ/50 µ	100,0 g
Acetato de Vitamina A	450,0 g
Mononitrato de tiamina*	36,3 g
Riboflavina*	32,55 g
MERPRESS®	1240,0 g
25 Niacinamida*	11,1 g

408424



1	Pantotenato cálcico	250,0 g
	Hidrocloruro de piridoxina*	24,6 g
	STABICOTE® 1 %	6,25 g
	Succinato ácido de Vitamina E	136,5 g
5	Cera carnauba (C-100 mallas)	240,0 g
	AVICEL®	317,5 g
	SYLOID®, grado 68	27,0 g
	Acido esteárico	75,25 g
	Estearato magnésico	20,0 g

10 * Estos ingredientes se agregaron además de los incluidos en las microcápsulas para aumentar las cantidades hasta la proporción precisa requerida por la fórmula.

15 La mezcla anterior se comprimió como en el Ejemplo 6. La fluidez en los troqueles era más uniforme que cuando no se incluían las microcápsulas. Los comprimidos resultantes pesaban por término medio 555,7 mg cada uno, con un espesor de 0,220" (5,6 mm) y una dureza Strong-Cobb de 21,8 kg. Esta dureza se compara favorablemente con los 16-
20 18 kg que se obtendrían en una mezcla similar sin material microencapsulado.

EJEMPLO 9

Unas microcápsulas del Ejemplo 3 se incluyeron en un preparado vitamínico diario típico:

25	Microcápsulas del Ejemplo 3	21,0 g
----	-----------------------------	--------

408424



1	Cianocobalamina al 0,1 % en gelatina	4,4 g
	MERPRESS [®]	146,6 g
	Pantotenato cálcico	10,0 g
	Estearato magnésico	6,0 g
5	CAB-O-SIL [®]	2,0 g
	Vitamina A/D 500/50	27,0 g
	Lactosa secada por atomización	81,5 g
	AVICEL [®]	81,5 g

Los comprimidos se prepararon por compresión directa, utilizando una copa de 10/32" (7,9 mm) de profundidad. Los comprimidos resultantes pesaban por término medio 191 mg y presentaban una dureza Strong-Cobb de 7,2 kg. Un preparado comparable sin ingredientes microencapsulados tendría una dureza de 5 o 6 kg.

15

EJEMPLO 10

Una caldera de acero inoxidable de 8" (20 cm) de diámetro, provista de 4 tabiques, fué cargada con:

- 5 litros de ciclohexano
- 36 g de riboflavina (325 mallas)
- 20 36 g de mononitrato de tiamina (200 mallas)
- 428 g de niacinamida (200 mallas)
- 120 g de etilcelulosa (como en el Ejemplo 1).

25 La mezcla se agitó a 450 rpm con una turbina de 3" (7,5 cm), situada a 1,5" (3,7 cm) del fondo de la caldera, calentando a 78°C. A 80°C la etilcelulosa se había disuelto

408424



1 en el ciclohexano.

Se continuó agitando mientras se dejaba enfriar el sistema. A medida que descendía la temperatura, se desarrollaba etilcelulosa solvatada como fase separada, debido a la mala calidad disolvente del ciclohexano a temperaturas más bajas. La etilcelulosa solvatada distribuida por la turbina en el ciclohexano en forma de gotitas, tenía tendencia a humedecer los pequeños terrones de mezcla vitamínica y envolverlos. A medida que la temperatura descendía todavía más, la etilcelulosa perdía disolvente y se desarrollaba en forma de paredes encapsulantes sólidas. A 55°C las paredes habían cesado de crecer. Se añadió un litro de ciclohexano frío para reducir todavía más la temperatura.

El ciclohexano sobrenadante fué vertido. Las cápsulas se secaron en un secadero de lecho fluido Glatt con una capacidad de 5 kg.

Las cápsulas resultantes tenían un tamaño del orden de 50 μ y su contenido era el siguiente:

Riboflavina	5,8 %
Mononitrato de tiamina	5,8 %
Niacinamida	69,0 %
Etilcelulosa	19,4 %

La riboflavina, la tiamina y la niacinamida son amargas. El personal de laboratorio encontró que el sabor de las vitaminas estaba enmascarado al colocar varias cápsu-

408424



1 las sobre la lengua y tragarlas.

EJEMPLO 11

5 Se prepararon con éxito unas cápsulas como en el
Ejemplo 10, pero el sistema fué agitado a 300 rpm. Las cápsulas resultantes tenían un tamaño comprendido entre 100 y 200 μ .

EJEMPLO 12

10 Se prepararon con éxito unas cápsulas como en el
Ejemplo 11, pero la fase interna estaba constituida por:

9 g de Riboflavina

9 g de Mononitrato de tiamina

111 g de Niacinamida

371 g de ácido ascórbico (200 mallas).

15 Las cápsulas resultantes tenían un tamaño compren-
dido entre 100 y 200 μ , y el siguiente contenido:

Riboflavina 1,5 %

Mononitrato de tiamina 1,5 %

Niacinamida 17,9 %

20 Acido ascórbico 59,8 %

Etilcelulosa 19,4 %

EJEMPLO 13

25 Se prepararon con éxito unas microcápsulas como en
el Ejemplo 10, pero la fase interna estaba constituida por:

20 g de Riboflavina

20 g de mononitrato de tiamina

408424



1 240 g de Niacinamida
 800 g de ácido ascórbico.

El sistema se agitó a 400 rpm. Las cápsulas resultantes se encontraban en un intervalo de tamaños de 100-200 μ

5 y presentaban el siguiente contenido:

	Riboflavina	1,7 %
	Mononitrato de tiamina	1,7 %
	Niacinamida	20,0 %
	Acido ascórbico	66,7 %
10	Etilcelulosa	10,0 %

EJEMPLO 14

Se prepararon con éxito unas microcápsulas como en el Ejemplo 10, pero la fase interna estaba constituida por:

15 12,6 g de Riboflavina
 12,6 g de mononitrato de tiamina
 151,1 g de niacinamida
 503,7 g de ácido ascórbico

20 El sistema se agitó a 340 rpm. Las microcápsulas resultantes presentaban un tamaño del orden de 100-200 μ y el siguiente contenido:

	Riboflavina	1,6 %
	Mononitrato de tiamina	1,6 %
	Niacinamida	18,9 %
25	Acido ascórbico	62,9 %

408424



1 Etilcelulosa 15,0 %

EJEMPLO 15

Se prepararon con éxito unas cápsulas como en el Ejemplo 12, pero proporcionadas a una caldera de 30 litros, utilizando una turbina de 4" (10 cm) y agitando a 950 rpm. La carga de la caldera era:

5
10
18,75 litros de ciclohexano
34 g de riboflavina
34 g de mononitrato de tiamina
416 g de niacinamida
1391 g de ácido ascórbico
450 g de etilcelulosa.

Las microcápsulas resultantes tenían un tamaño del orden de 100-200 μ y el siguiente contenido:

15
Riboflavina 1,5 %
Mononitrato de tiamina 1,5 %
Niacinamida 17,9 %
Acido ascórbico 59,8 %
20 Etilcelulosa 19,3 %

EJEMPLO 16

Se prepararon con éxito unas cápsulas como en el Ejemplo 10, pero la caldera se cargó con:

25
4 litros de ciclohexano
60,0 g de etilcelulosa
690,9 g de ácido ascórbico

408424



1 nas estaba enmascarado.

EJEMPLO 18

Se prepararon con éxito unas microcápsulas como en el Ejemplo 5, pero sin utilizar polietileno.

5 Las microcápsulas resultantes tenían un tamaño del orden de 100-200 μ y el siguiente contenido:

	Riboflavina	0,75 %
	Hidrocioruro de tiamina	1,24 %
	Niacinamida	8,191 %
10	Hierro (como sulfato ferroso)	26,50 %
	Etilcelulosa	5,16 %

EJEMPLO 19

Se prepararon con éxito unas microcápsulas como en el Ejemplo 18, pero empleando el siguiente procedimiento:

15 1. Material:

Caldera de fermentación de 30 litros, de vidrio, con un diámetro de 12" (30 cm) y una altura de 17" (43 cm).

una turbina de 6 hojas de propulsión hacia abajo, con un diámetro de 5" (12,7 cm), a una distancia de 1,5" (3,8 cm) del fondo de la caldera.

20 Cuatro tabiques, de acero inoxidable de 1" (2,5 cm) de anchura.

Turbina impulsada por aire.

25 Tubos de acero inoxidable, en forma de serpentín, para calentar y enfriar.

408424



1 2. Dispersados en 18,75 litros de ciclohexano:
 900 g de etilcelulosa (como en los Ejemplos 1-18,
pero con una viscosidad de 45 cps solamente)

 2539 g de ácido ascórbico
5 1691 g de Niacinamida
 405 g de Riboflavina
 461 de Mononitrato de tiamina.

 3. Se agita a una velocidad del eje de 2700 rpm,
se hace pasar vapor de agua a través de los serpentines pa-
10 ra calentar a 78-80°C.

 4. Se interrumpe la calefacción. Se pasa agua fría
por los serpentines enfriando el sistema a 35°C en una hora.

Las microcápsulas resultantes tenían el siguiente
contenido:

15	Acido ascórbico	62,4 %
	Niacinamida	14,9 %
	Riboflevina	3,6 %
	Mononitrato de tiamina	4,1 %
	Etilcelulosa	15,0 %

20 EJEMPLO 20

Se prepararon con éxito unas microcápsulas como
en el Ejemplo 19, pero el lote fué ampliado, cargando la
caldera con:

25 217 libras (98,8 kg) de ciclohexano
 6,1 kg de etilcelulosa

408424



- 1 17,1 kg de ácido ascórbico
 11,4 kg de niacinamida
 2,7 kg de Riboflavina
 3,1 kg de Mononitrato de tiamina

5 La agitación se realizó a 200 rpm.

 Estos ejemplos indican que puede haber una amplia
 variación tanto en la selección de los ingredientes vitami-
 nas-minerales-nutrientes propiamente dichos como en la canti-
 dad de cada uno de ellos. Esta selección viene dictada por
10 el uso a que se destine el preparado final, por ejemplo si
 se trata de uso profiláctico o terapéutico o está dirigido
 hacia una deficiencia específica. Las variaciones considera-
 das aquí son tan grandes como las diferencias en los produ-
 tos reforzantes de vitaminas y/o minerales y/o productos far-
15 macéuticos nutrientes y/o alimentos ahora existentes en el
 mercado.

 Las ventajas fundamentales de esta invención son:

1. Como las mezclas se suspenden en un líquido an-
 tes de la encapsulación, el mezclado es muy uniforme y efi-
20 caz.
2. Los ingredientes se encuentran en las microcáp-
 sulas en una proporción definida. Por lo tanto, cualquiera
 que sea la forma en que se clasifiquen las microcápsulas,
 esta proporción permanece constante.
- 25 3. Mayor resistencia mecánica de los comprimidos

408424



1 preparados a partir de las microcápsulas.

4. Libre fluidez y alimentación constante de las partículas desde la tolva y la prensa y al troquel de compresión.

5 5. Libre fluidez y alimentación constante de partículas desde la tolva a una máquina de llenado de cápsulas.

6. Ninguna decoloración de las partículas.

7. Protección de las vitaminas y minerales frente a los materiales circundantes tales como humedad de un ambiente húmedo.

10 8. Mayor resistencia al calor de la compresión; las paredes de la cápsula absorben el calor. Por lo tanto, mayor estabilidad durante la compresión.

15 9. Enmascaramiento del sabor. Por lo tanto, los comprimidos masticables y las tabletas "crujientes" no necesitan aromatizantes ni ningún otro ingrediente o revestimiento enmascarador del sabor. Sin embargo, si se desea, estos pueden ser incorporados fácilmente.

20 10. Permite la compresión directa. Elimina la necesidad de granulación en seco o en mojado.

11. No es necesario ningún desintegrante. Esto constituye un ahorro en la economía de la producción. Deja más espacio para otros ingredientes.

25 12. Permite una gran reducción en la cantidad de aglutinante necesario para la compresión. Esto constituye un

408424



1 ahorro en la economía de la producción. La reducción de aglu-
tinante deja espacio para mayores cantidades de aromatizan-
tes u otros aditivos.

13. Aumenta la resistencia a la oxidación.

5 14. Mayor uniformidad de los ingredientes de los
comprimidos (véanse 1 y 2).

10 En los ejemplos, el tamaño de las partículas de
nutrientes puede ser distinto dentro del intervalo de ta-
maños antes mencionado, en lugar de ser todas de un tamaño
de 325.

15 En los ejemplos, se añaden alrededor de 18 a 37 g
de la mezcla nutriente por cada 100 cc del ciclohexano. La
cantidad de mezcla nutriente es un factor que determina el
espesor de la pared de la cápsula. Puede agregarse hasta
20 40 o posiblemente 50 g de la mezcla nutriente y obtener to-
davía una pared de cápsula completa e intacta. Esta posibi-
lidad de una pared que es incompleta o demasiado delgada pue-
de ser evitada aumentando la cantidad de etilcelulosa en el
sistema hasta la región superior del intervalo antes mencio-
nado.

25 La cantidad de mezcla nutriente puede ser solamen-
te alrededor de 1 g pero si disminuye sustancialmente por
debajo de 10 g, la pared de la cápsula será demasiado grue-
sa. Esta tendencia hacia una pared excesivamente gruesa pue-
de ser reducida disminuyendo la cantidad de etilcelulosa en

408424



1 el sistema hasta la región inferior del intervalo antes men-
cionado.

5 La invención también comprende productos comesti-
bles que contienen la mezcla microencapsulada de nutrientes
producida en la forma descrita. Estos productos comestibles,
por ejemplo, pueden ser artículos tales como harina enrique-
cida o harina de maíz u otros alimentos preparados a partir
de harina enriquecida o harina de maíz, mezclas para pasteles
u otras mezclas de bollería y cereales para desayunos. Los
10 alimentos se preparan agregando la cantidad seleccionada
de microcápsulas al producto, siendo esta cantidad la calcu-
lada para proporcionar a una persona el complemento neces-
ario sobre la ración diaria media de alimento consumido para
alcanzar a cumplir las necesidades diarias de nutrientes.

15 Cuando las microcápsulas son agregadas a los alimen-
tos que contienen agua, los nutrientes no son lixiviados cuan-
do la concentración de agua es muy baja y/o cuando la mayor
parte del agua está combinada a los ingredientes alimenticios,
por ejemplo al gluten en los productos de bollería. La pared
20 de microencapsulación propiamente dicha sirve como barrera a
la admisión del agua al interior en el ambiente bajo en agua
de los productos de bollería. Deben adoptarse precauciones
para no exponer las microcápsulas durante un periodo prolon-
25 gado al agua o a las composiciones que contienen grandes can-

408424



1 tidades de agua, ya que existe el peligro de que su contenido interno sea lixiviado. Por ejemplo, en la fabricación de pan al que se agregan los nutrientes microencapsulados, las microcápsulas deben ser añadidas en la fase más posterior po
5 sible.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un método para mantener la uniformidad de una mezcla de nutrientes discretos mientras se microencapsulan - estos nutrientes, que consiste en mezclar entre sí un disolvente y los siguientes ingredientes por cada 100 g de disolvente:

15 1 a 5 g de etilcelulosa con un contenido en grupos etoxilo de 45 al 50 % y una viscosidad de 95-110 cps; y

20 1 a 50 g de nutrientes mezclados discretos, no unidos entre sí, con un tamaño inferior a 100 micras; calentar la mezcla a unos 80° C para disolver la etilcelulosa en el disolvente, permitir que el sistema se enfríe mientras se continúa agitando, con lo que la etilcelulosa desarrolla paredes encapsulantes alrededor de una pluralidad de partículas nutrientes discretas y separar y recuperar las microcápsulas que contienen el nutriente en las cuales los nutrientes permanecen en estado discreto.

25 2. Un método según la reivindicación 1, en el que

408424



1 los nutrientes comprenden una o más vitaminas o minerales.

3. Un método según la reivindicación 2, en el que los nutrientes comprenden una o más vitaminas.

5 4. Un método según la reivindicación 2, en el que los nutrientes comprenden uno o más minerales.

5. Un método según la reivindicación 1, en el que el disolvente está seleccionado entre el grupo formado por ciclohexano, hexano y mezclas de los mismos.

10 6. Un método según la reivindicación 5, en el que el disolvente es ciclohexano.

7. Un método según la reivindicación 1, en el que la etilcelulosa tiene un contenido en grupos etoxilo del 47,5% y una viscosidad de 100 cps.

15 8. Un método según la reivindicación 1, en el que el sistema comprende además de 1 a 5 g de gránulos de polietileno con un peso molecular de 5000 a 10.000.

20 9. Un método según la reivindicación 8, en el que la etilcelulosa tiene un contenido en grupos etoxilo del 47,5 % y una viscosidad de 100 cps y el polietileno tiene un peso molecular de 7000 aproximadamente.

10. Un método según la reivindicación 1, en el que los nutrientes mezclados ascienden a 10-40 g.

25 11. Un método según la reivindicación 1, en el que los nutrientes se agregan después de que la etilcelulosa ha pasado a solución en el ciclohexano.



408424



1 12. Un método según la reivindicación 1, en el que los nutrientes son prácticamente en su totalidad de un tamaño inferior a 50 micras.

5 13. Un método según la reivindicación 12, que comprende además la operación de comprimir las microcápsulas para formar un comprimido.

10 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN METODO PARA MANTENER LA UNIFORMIDAD DE UNA MEZCLA DE NUTRIENTES DISCRETOS MIENTRAS SE MICROENCAPSULAN.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y una página mecanografiadas.

15

Madrid, 9 noviembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

