

## **PROCESO PARA RECUBRIR SÓLIDOS INSOLUBLES**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

- 5 La presente invención está relacionada con el área de la química, particularmente a procesos para recubrir sólidos insolubles, más particularmente procesos para funcionalizar sólidos insolubles en agua por gelación iónica.

### **DESCRIPCION DEL ESTADO DE LA TECNICA**

10

Los procesos de microencapsulación de sólidos insolubles tales como gelación iónica, precipitación ácida, coacervación y procesos capa por capa, usualmente emplean métodos basados en las interacciones iónicas. La microencapsulación mediante gelación iónica consiste en la extrusión o emulsificación de una macromolécula cargada iónicamente en forma de gotas, en una solución de un contraión, generándose en su contacto la inmediata gelación de la parte externa de la gota. Posteriormente los contraiones persisten en su difusión hacia el interior de la partícula induciendo su gelación total.

15

El método de gelación iónica se ha empleado para la microencapsulación de polifenoles (Aude M et al. *Encapsulation of Natural Polyphenolic Compounds; a Review. Pharmaceutics* 3 (2011), 793-829), medicamentos para la osteoporosis (Miladia K. et al. *Drug carriers in osteoporosis: Preparation, drug encapsulation and applications. International Journal of Pharmaceutics* 445 (2013), 181-195.), pro-bióticos (Annan N. et al *Encapsulation in alginate-coated gelatin microspheres improves survival of the probiotic Bifidobacterium adolescentis 15703T during exposure to simulated gastro-intestinal conditions. Food Research International* 41 (2008), 184-193, Huiyi S. *Microencapsulated probiotics using emulsification technique coupled with internal or external gelation process. Carbohydrate Polymers* 96 (2013), 181-189.), antibióticos (Anil, K. *Ionotropic cross-linked chitosan microspheres for controlled release of ampicillin. Int. Journal of Pharmaceutics* 312 (2006), 166-173.5) y para la generación de cápsulas biocompatibles de compuestos activos.

25

30

Se encuentra por ejemplo un procedimiento para recubrir sólidos insolubles mediante gelación iónica en WO2015/028920 que comprende formar una matriz de macromoléculas cargadas sobre la superficie de los sólidos insolubles en agua para generar microesferas mediante la adsorción controlada de las macromoléculas sobre la superficie del sólido. El proceso se lleva a cabo en presencia de iones polivalentes a baja temperatura y la gelación se produce al aumentar la temperatura del sistema.

35

En dicho procedimiento, la concentración final del material formador de matriz (i.e. macromoléculas) es más del 10% del total en masa de la microcápsula completa. A estas altas concentraciones de macromoléculas se pueden generar microcápsulas individuales o aglomerados de microcápsulas. Las microcápsulas individuales secas con tamaños inferiores a 2  $\mu\text{m}$  pueden ser de interés para aplicaciones donde se requiera elaborar suspensiones con lentos procesos de sedimentación. Sin embargo, la manipulación de estas microcápsulas individuales secas puede generar problemas de salud al personal en contacto con ellas. Por lo tanto, se prefiere el uso de aglomerados de partículas secas con tamaños superiores a los 10  $\mu\text{m}$ , las cuales son obtenidas en WO2015/028920. No obstante, estos aglomerados de partículas mantienen su identidad aglomerada incluso después de redispersarse en agua lo que induce a su total sedimentación luego de varios minutos, limitando sus aplicaciones a sistemas que requieran lentos procesos de sedimentación.

Adicionalmente, concentraciones de macromoléculas iguales o superiores a 10% producen una gruesa coraza sobre las partículas sólidas, con lo cual se generan microcápsulas tipo núcleo-coraza. La gruesa coraza de la microcápsula, superior a 10 nm, de acuerdo a la microfotografía electrónica de transmisión presentada en WO2015/028920, aísla el núcleo de la interacción con agentes externos. Sin embargo, una alta estabilidad hacia los agentes externos puede ser una limitante para aplicaciones donde se requiera una liberación más rápida pero controlada de los componentes del núcleo de la microcápsula.

Igualmente, la gruesa coraza generada por las macromoléculas sobre la partícula sólida debe modificar la química superficial de las partículas microencapsuladas. Sin embargo, WO2015/028920 no indica los posibles efectos de las macromoléculas en la química de superficie de las microcápsulas. Por lo tanto, cambios en el espesor de la coraza de la microcápsula, debido a modificaciones en la concentración de macromoléculas en el sistema, pueden generar cambios en la química de superficie de las partículas sólidas y diversificar las aplicaciones de estas partículas sólidas modificadas superficialmente.

Mediante el proceso divulgado a continuación se logra generar sistemas con un recubrimiento delgado, es decir, con una menor concentración de macromoléculas, particularmente se generan partículas recubiertas o funcionalizadas con macromoléculas por gelación iónica, donde los aglomerados de partículas pueden destruirse al dispersarse en un solvente prótico, su química de superficie puede ajustarse dependiendo de la concentración y composición de las macromoléculas, y se inducen procesos de cristalización de las macromoléculas sobre la superficie de las partículas sólidas insolubles.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Mediante un proceso de gelación iónica la presente invención permite recubrir o funcionalizar sólidos insolubles en agua empleando macromoléculas cargadas como compuestos funcionalizadores o de recubrimiento, en donde la concentración de macromoléculas en la partícula sólida funcionalizada es inferior al 10%.

5

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

FIG. 1. Microfotografía electrónica de transmisión de carbonato de calcio recubierto con 2% caseinato de sodio.

10

FIG. 2. Microfotografías electrónicas de barrido de carbonato de calcio con caseinato de sodio: (a) 2% proteína; (b) 10% proteína (Ejemplo 1).

15

FIG. 3. Análisis de grado de cristalinidad de partículas de carbonato de calcio recubiertas con 2% caseinato de sodio: (a) Microscopía electrónica de transmisión 195000X; (b) Acercamiento sobre zona delimitada en FIG. 3a, la línea punteada indica el límite entre proteína (parte inferior) y carbonato de calcio (parte superior); (c) Patrones de difracción del mineral sobre zona delimitada en FIG. 3b; (d) Patrones de difracción del recubrimiento proteico sobre zona delimitada en FIG. 3b.

20

FIG. 4. Análisis de grado de cristalinidad de partículas de carbonato de calcio con 10% caseinato de sodio: (a) Microscopía electrónica de transmisión 195000X; (b) Acercamiento sobre zona delimitada en FIG. 4a, la línea punteada indica el límite entre proteína (parte superior) y carbonato de calcio (parte inferior); (c) Patrones de difracción del mineral sobre zona delimitada en FIG. 4b; (d) Patrones de difracción del recubrimiento proteico sobre zona delimitada en FIG. 4b.

25

30

FIG. 5. Distribución de tamaño de partícula de carbonato de calcio recubierto con proteína y maltodextrina: ■, suspensión antes de proceso de secado; □, partículas secas y redispersadas en agua (Ejemplo 2).

35

FIG. 6. Perfiles de sedimentación de partículas de carbonato de calcio: — 98% CaCO<sub>3</sub> 2% Proteína (2P); ..... 95% CaCO<sub>3</sub> 2% Proteína 3% Maltodextrina (2P3M); — 92% CaCO<sub>3</sub> 2% Proteína 6% Maltodextrina (2P6M) (Ejemplo 2).

FIG. 7. Curva de viscosidad de mezcla de helado: — sin adición de carbonato de calcio; — 0,25% p/p carbonato de calcio recubierto (2P3M); ..... 1,50% carbonato de calcio recubierto (2P3M) (Ejemplo 4).

FIG. 8. Perfil de derretimiento de helados: ■, 0% CaCO<sub>3</sub> y grasa vegetal; □, 0% CaCO<sub>3</sub> y grasa de leche; ●, 0,25% CaCO<sub>3</sub> recubierto con proteína y polisacárido (2P3M) y grasa vegetal; ○, 1,50% CaCO<sub>3</sub> recubierto con proteína y polisacárido (2P3M) y grasa vegetal (Ejemplo 4).

5

FIG. 9. Microfotografías electrónicas de barrido de caolín con caseinato de sodio: (a) 2% proteína; (b) 10% proteína (Ejemplo 6).

10

FIG. 10. Microfotografía electrónica de barrido de fosfato tricálcico con caseinato de sodio: (a) 4% proteína; (b) 10% proteína (Ejemplo 7).

FIG. 11. Perfil de descomposición de tabletas de carbonato de calcio con caseinato de sodio: — 0% proteína; ..... 2% proteína; - · - 6% proteína; - - 10% proteína (Ejemplo 8).

15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La invención está relacionada con un proceso de funcionalización o recubrimiento de sólidos insolubles en agua empleando macromoléculas cargadas como compuestos funcionalizadores de la superficie de las partículas sólidas insolubles, donde además las macromoléculas pueden presentar procesos de cristalización inducidos por la estructura cristalina del sólido insoluble recubierto. El recubrimiento de las partículas sólidas insolubles se logra mediante gelación iónica inducida por la adición de cationes polivalentes a la suspensión de sólidos insolubles, previo al tratamiento térmico sub-ambiente que permite una gelación controlada de las macromoléculas cargadas.

25

El proceso de recubrimiento de la presente invención requiere una concentración de macromoléculas sobre la partícula sólida inferior al 10% y puede incorporar otros aditivos, obteniendo sólidos insolubles recubiertos con una película delgada (con un espesor inferior a 10 nm según imagen obtenida mediante microscopía electrónica de transmisión, FIG. 1) formada por una o más macromoléculas diferentes. Lo que permite dar otras funciones a las partículas tales como cambios en la química de superficie (ángulo de contacto), capacidad de redispersión y destrucción de los aglomerados de partículas, mayor velocidad de liberación de los compuestos que forman la partícula sólida sometida a factores externos, e inducción de procesos de cristalización de las macromoléculas que recubren las partículas sólidas insolubles. Donde el sistema está conformado por las partículas de minerales, macromoléculas y agua. En particular, el ángulo de contacto obtenido en los sólidos insolubles recubiertos de la presente invención es inferior que el de microcápsulas con un contenido de proteína igual o superior a 10% (Ejemplo 6).

35

La adición de una macromolécula cargada negativamente a una suspensión acuosa del sólido insoluble, seguido de un tratamiento térmico y la adición de cationes polivalentes, induce la adsorción de estos compuestos sobre la superficie de las partículas sólidas insolubles y conlleva al recubrimiento del sólido, formando una suspensión estable de sólidos recubiertos.

La concentración de las macromoléculas cargadas y de los cationes polivalentes empleados en el proceso, así como el pH y las condiciones de secado, redundan en el tamaño y en la morfología de las partículas, las cuales pueden ser esferoidales o amorfas, con diámetros que varían entre 0,1 y 2000 micrómetros. El proceso de recubrimiento de sólidos insolubles en agua de la presente invención permite retener más del 80% del material funcionalizador sobre la superficie del sólido recubierto obtenido lo cual genera una mayor eficiencia al proceso. Donde menos de un 20% del material de recubrimiento permanece en solución posterior al proceso.

Así, el proceso de recubrimiento de sólidos insolubles en agua de la presente invención comprende preparar una suspensión acuosa de sólidos insolubles en agua y preparar una solución de macromoléculas cargadas negativamente; mezclar la solución de macromoléculas cargadas negativamente con la suspensión de sólidos insolubles en agua aplicando agitación y bajo temperatura sub-ambiente o sub-temperatura hasta obtener una mezcla o segunda suspensión. Finalmente se adiciona una fuente de cationes polivalentes a la segunda suspensión hasta formar el recubrimiento del sólido insoluble, en donde el contenido de macromoléculas en el recubrimiento es inferior al 10% con respecto al peso total del sólido recubierto.

Los sólidos insolubles en agua generan carga superficial al ser suspendidos en agua o en otro solvente prático, producto de la disociación de sus grupos funcionales al interactuar con el solvente.

Los sólidos insolubles son minerales metálicos o no-metálicos entre los cuales se encuentran óxidos de hierro, óxidos de calcio, óxidos de magnesio, óxidos de zinc, sales de fosfato de calcio, sales de calcio insolubles, aluminosilicatos, partículas poliméricas, caolín y sólidos insolubles obtenidos vía síntesis, extracción o por bioprocesos o mezclas de los anteriores. Adicionalmente, otros sólidos insolubles pueden ser filosilicatos (como Antigorita -  $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ , Crisotilo -  $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ , Lizardita -  $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ , Caolinita -  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ , Illita -  $(\text{K},\text{H}_3\text{O})(\text{Al},\text{Mg},\text{Fe})_2(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}[(\text{OH})_2,(\text{H}_2\text{O})]$ , Esmectita, Montmorillonita -  $(\text{Na},\text{Ca})_{0.33}(\text{Al},\text{Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , Vermiculita -  $(\text{MgFe},\text{Al})_3(\text{Al},\text{Si})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , Talco -  $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , Pirofilita -  $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , Biotita -  $\text{K}(\text{Mg},\text{Fe})_3(\text{AlSi}_3\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ , Moscovita -  $\text{KAl}_2(\text{AlSi}_3\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ , Flogopita -  $\text{KMg}_3\text{AlSi}_3\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , Lepidolita -  $\text{K}(\text{Li},\text{Al})_{2-3}(\text{AlSi}_3\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ , Margarita -

$\text{CaAl}_2(\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_{10})(\text{OH})_2$ , Glauconita -  $(\text{K},\text{Na})(\text{Al},\text{Mg},\text{Fe})_2(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , Clorita -  $(\text{Mg},\text{Fe})_3(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot (\text{Mg},\text{Fe})_3(\text{OH})_6$ , carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ), fosfatos de calcio, sulfato de calcio ( $\text{CaSO}_4$ ) o mezclas de los anteriores. Entre las sales de fosfato de calcio se encuentran pero no se limitan a monohidrato de monocalcio fosfato

5  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ , fosfato monocálcico anhidro  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ , dicalcio fosfato deshidratado (brushita)  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , fosfato dicálcico anhidro (monetita)  $\text{CaHPO}_4$ , fosfato octacalcio  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , fosfato alfa-tricálcico  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , beta-fosfato tricálcico  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , fosfato de calcio amorfo  $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , hidroxiapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  o mezclas de los anteriores. La concentración de sólidos insolubles en la suspensión acuosa

10 está entre el 1% y 80%, entre el 1% y 70%, entre 1 y 5%, entre 1 y 10%, entre 5 y 15%, entre 10 y 20%, entre 15 y 20%, entre el 25 y 40%, entre 45 y 60%, entre 70% y 80%, o entre 90% y 99% (p/p).

Para alcanzar un proceso homogéneo de recubrimiento es necesario conservar la suspensión

15 de sólidos con agitación permanente para evitar la sedimentación. Se sugiere que la agitación se encuentre mínimo en 200 rpm, entre 200 rpm y 500 rpm o entre 200 rpm y 600 rpm, que son suficientes para evitar la sedimentación de las partículas, sin embargo, valores de agitación aún mayores pueden ser requeridos dependiendo del tamaño de partícula de la suspensión a recubrir.

20 El diámetro de partícula del sólido insoluble en agua adecuado para ser recubierto según el proceso de la invención es superior a 0,1  $\mu\text{m}$  hasta el orden de milímetros, particularmente de 50 nm en adelante, o más particularmente de 10 nm. En particular el tamaño de partícula primaria es inferior a 5  $\mu\text{m}$ , está entre 100 nm y 1  $\mu\text{m}$ , o entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ , o por

25 encima de 0.1  $\mu\text{m}$ . Las partículas primarias pueden aglomerarse para generar partículas de tamaño superior a 1  $\mu\text{m}$  y hasta 1000  $\mu\text{m}$ . En el proceso de la presente invención la morfología, rugosidad o presencia de poros de los sólidos insolubles en agua no representa un inconveniente para su recubrimiento dado que la formación de la película es uniforme a lo largo de la extensión de la superficie del sólido.

30 Los sólidos insolubles en agua son recubiertos por unas macromoléculas adsorbidas sobre la superficie de la partícula. Para lo anterior, después de preparar la suspensión de sólidos insolubles en agua se prepara una solución de macromoléculas que se cargan negativamente.

35 Las macromoléculas cargadas negativamente son típicamente proteínas, sales de proteínas, polisacáridos o polímeros sintéticos o mezclas de los anteriores. Las proteínas incluyen proteínas lácteas, gelatina, proteínas de fuentes vegetales, albúminas o sus mezclas. Preferiblemente, algunas proteínas como caseína, caseinato de sodio y caseinato de calcio,

40 proteínas de suero de leche, arveja, soya o mezclas de los anteriores también pueden ser

empleadas. Los polisacáridos cargados negativamente comprenden almidones modificados, goma gellan, goma arábica, xantan, sales de alginato, derivados de celulosa, sales de pectinas, carrageninas o mezclas de los anteriores. Entre los polímeros sintéticos se pueden encontrar poliacrilatos, polisulfatos y polisulfonatos o sus mezclas. Las

5 macromoléculas se encuentran cargadas negativamente mediante el ajuste del pH de la solución, lo cual se corrobora con mediciones de potencial zeta, obteniendo valores superiores a 5 mV. La concentración de macromoléculas en la solución está entre 0,1 y 40%, entre 0,1% y 20% p/p, entre 30% y 70% p/p o entre 40% y 60% p/p.

- 10 Opcionalmente, se adiciona un polisacárido neutro, catiónico y/o tipo azúcar reductor después de adicionar la fuente de cationes polivalentes a la mezcla de la solución de macromoléculas con la suspensión de sólidos insolubles en agua. En particular, polisacáridos no cargados como goma guar, agar, maltodextrinas y ciclodextrinas pueden emplearse posterior al proceso de gelación iónica para proveer funcionalización adicional.
- 15 Polisacáridos cargados positivamente como el quitosano pueden igualmente adicionarse para dar funcionalidad a las partículas obtenidas por gelación iónica.

- Preferiblemente el sistema de la solución de las macromoléculas tiene un tiempo suficiente de hidratación, por ejemplo durante 2 horas, entre 1 y 5 horas, o entre 1 y 8 horas o hasta
- 20 que se dé la apertura de la estructura de la macromolécula. Este tiempo depende del tipo de macromolécula. Opcionalmente tanto la suspensión de sólidos insolubles en agua como la solución de macromoléculas cargadas negativamente se enfrían, por ejemplo hasta 2 °C o hasta 5 °C.

- 25 Se mezcla la solución de macromoléculas cargadas negativamente con la suspensión de sólidos insolubles en agua con agitación y temperatura controlada, generando cargas superficiales sobre el sólido insoluble. La agitación se realiza entre 200 rpm y 500 rpm, y la sub-temperatura es inferior a los 15 °C, inferior a los 10 °C, inferior a 8 °C o hasta 2 °C. Adicionalmente al mezclar la suspensión de sólidos insolubles en agua con la solución de
- 30 macromoléculas cargadas negativamente se sugiere conservar la temperatura por debajo de los 15 °C, particularmente por debajo de los 10 °C o más particularmente por debajo de los 8 °C.

- La generación de cargas superficiales sobre el sólido insoluble en agua puede verificarse
- 35 mediante la medición del potencial zeta, con valores absolutos que usualmente están por encima de 5 mV para evitar que se floculen o generando una floculación reversible. El pH del sistema puede ser ajustado para modificar el valor absoluto del potencial zeta, con lo cual puede promoverse la adsorción de las macromoléculas cargadas formadoras de película. En principio, se busca generar un pH donde se maximicen las atracciones
- 40 electrostáticas entre la superficie del sólido insoluble y las macromoléculas sin

desestabilizar la suspensión, la cual puede ser monitoreada con el tamaño promedio de partícula. El pH del sistema depende de la proteína y del sólido, por ejemplo para el caso de carbonato de calcio, sulfato de calcio y fosfato de calcio el pH debe estar por encima de 5.5, sin embargo, sistemas como caolín son estables hasta pH 1. De manera general el pH puede ser modificado hasta que el sistema sea estable o presente floculación reversible.

Para lograr una adecuada hidratación e interacción entre las macromoléculas y la superficie del sólido insoluble en agua es conveniente disminuir la temperatura a valores sub-ambiente, preferiblemente a temperaturas inferiores a 10 °C, inferior a 8 °C, o inferior a 5 °C, entre 2 y 10 °C, o a temperaturas cercanas a los 5 °C.

Para inducir la gelación iónica de las macromoléculas sobre la superficie del sólido insoluble se adiciona una fuente de cationes polivalentes a la mezcla de la suspensión de sólidos insolubles y las macromoléculas cargadas negativamente. La fuente de cationes polivalentes puede ser adicionada directamente al sistema o preferiblemente en solución con una concentración a partir de 0,2 M y no mayor a 2 M, nuevamente estos valores dependen de la proteína empleada. Preferiblemente, la fuente de cationes polivalentes se adiciona lentamente a la mezcla con agitación y con temperatura sub-ambiente.

La fuente de cationes polivalentes es una sal soluble o una sal ligeramente insoluble en agua, por ejemplo una sal de calcio, tales como cloruro de calcio, cloruro de calcio dihidratado, oxalato de calcio y citrato de calcio. La adición de macromoléculas y cationes polivalentes a baja temperatura puede repetirse en varias ocasiones para controlar el espesor de la película, controlando la concentración de cada una de ellas para evitar la aglomeración de partículas en suspensión. La fuente de cationes polivalentes se encuentra en una concentración entre 0,1% y 10%, entre 0,05% y 3,0%, o entre 0,5 y 5% (p/p), o entre 4% y 7% (p/p).

El adicionar la fuente de cationes polivalentes a la mezcla, produce un aumento en la adsorción de las macromoléculas sobre la superficie del sólido insoluble.

En una modalidad, como parte de las macromoléculas cargadas negativamente, se adiciona una fuente de polisacáridos como maltodextrina al final del proceso de gelación iónica (después de realizar la adición de una fuente de cationes polivalentes a la mezcla). La fuente de polisacáridos está entre 1 y 40% (p/p), entre 5 y 15% (p/p), entre 8 y 12% (p/p), entre 2 y 10% (p/p) en la suspensión.

Posteriormente, la suspensión de la mezcla de la solución de macromoléculas con la suspensión de sólidos insolubles en agua y opcionalmente la fuente de polisacáridos, es

secada a temperaturas entre 80 y 400 °C, por ejemplo mediante un secador por aspersión, o cualquier método conocido por una persona medianamente versada en la materia.

Una vez se lleva a cabo el proceso de adsorción se procede a aumentar la temperatura del sistema para inducir su gelación iónica, lo cual se logra a temperaturas cercanas a los 25 °C. En algunos casos se puede incrementar la temperatura del sistema hasta 80 °C. Al incrementar la temperatura de la suspensión en presencia de cationes polivalentes, se forma la película de recubrimiento del sólido insoluble.

El proceso de gelación iónica induce una alta adsorción, superior al 80%, alrededor de un 90% o incluso un 99% de las macromoléculas sobre la superficie del sólido insoluble en agua. Se obtienen sólidos insolubles recubiertos por macromoléculas, sin partículas libres o con partículas libres inferiores al 20%, inferior al 10%, inferior al 5%, o entre 5 y 20%.

Opcionalmente el proceso descrito anteriormente incluye una etapa de secado después de obtener el sólido insoluble en agua recubierto con macromoléculas, que implica una temperatura de entrada al secador superior a 180 °C y temperaturas de salida superiores a 80 °C. Por ejemplo, la suspensión de sólidos insolubles recubiertos puede ser secada mediante secado por aspersión para generar sólidos modificados superficialmente secos de sólidos insolubles. Dependiendo de las condiciones de secado y de las macromoléculas empleadas, es posible generar sólidos recubiertos individuales o aglomerados de partículas con formas geométricas que van desde aglomerados esféricos hasta amorfos, los cuales, pueden ser redispersables en agua, mantienen su identidad como aglomerados o se pueden individualizar en sus partículas primarias.

Se obtiene un sólido insoluble en agua recubierto con macromoléculas caracterizado porque se encuentra recubierto con menos del 10% del total en masa con macromoléculas. Donde el sólido insoluble en agua es óxidos de hierro, óxidos de calcio, óxidos de magnesio, óxidos de zinc, sales de fosfato de calcio, sales de calcio insolubles, aluminosilicatos, partículas poliméricas, caolín y sólidos insolubles obtenidos vía síntesis, extracción o por bioprocesos o mezclas de los anteriores. Donde el recubrimiento es proteína como caseína, caseinato de sodio, caseinato de calcio, proteínas de suero de leche, arveja, soya, goma arábica, xantan, sales de alginato, derivados de celulosa, almidones modificados, goma gellan, sales de pectinas, carrageninas, poliacrilatos, polisulfatos y polisulfonatos o mezclas de los anteriores.

Se obtienen sólidos insolubles en agua recubiertos o partículas recubiertas con una concentración menor a 10% de macromoléculas, entre 0,1% y 9,9% de macromoléculas, entre 4% y 9,9% de macromoléculas, entre 2% y 9,9% de macromoléculas, o entre 2 y 6% de macromoléculas. Las partículas recubiertas obtenidas se caracterizan por tener un

ángulo de contacto entre 20 y 89°, entre 70 y 89°, o entre 60 y 70°. Las partículas deben tener un porcentaje de humedad inferior al 5%.

5 El sólido insoluble en agua recubierto obtenido presenta un tamaño promedio en volumen entre 0,1  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ , o entre 4,0  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ . Obteniendo aglomerados con un tamaño de partícula alrededor de 1  $\mu\text{m}$ , entre 1 y 2000  $\mu\text{m}$ , entre 1 y 500  $\mu\text{m}$ .

Después del secado, los sólidos insolubles en agua recubiertos pueden formar agregados de partículas con un tamaño de partícula entre 1 y 2000  $\mu\text{m}$ .

10

Los sólidos insolubles recubiertos y/o las partículas recubiertas obtenidos mediante el proceso de la presente invención pueden ser empleados como principios activos y/o como diluyentes, excipientes o vehículos en la preparación de composiciones cosméticas, farmacéuticas y/o nutracéuticas que requieran liberación controlada de compuestos o en la

15 elaboración de productos alimenticios. Los sólidos insolubles recubiertos o las partículas recubiertas obtenidos mediante el proceso de la presente invención pueden presentarse de forma amorfa o cristalina dependiendo del tratamiento térmico aplicado. Las formas amorfas son más utilizadas en alimentos, mientras que las cristalinas o cerámicas en el área de los implantes, por ejemplo en la fabricación de implantes óseos.

20

Los sólidos insolubles recubiertos y/o las partículas recubiertas obtenidos mediante el proceso de la presente invención pueden inducir la cristalización de las macromoléculas que recubren el sólido insoluble. Estos procesos inducidos de cristalización pueden ser empleados en la elaboración de cristales de proteínas para aplicaciones nutracéuticas o

25 farmacéuticas.

El uso de los sólidos insolubles en agua recubiertos con macromoléculas y los sólidos insolubles en agua recubiertos con macromoléculas y polisacáridos, caracterizados anteriormente en la elaboración de alimentos congelados, particularmente en helados y/o

30 helados congelados. Particularmente un sólido insoluble en agua recubierto con macromoléculas obtenido por medio del proceso descrito anteriormente se puede incorporar en mezclas de helados en concentraciones entre 0,1% y 10%, entre 0,1% y 5%, o entre 0,2% y 3%. Comparado con otros sólidos insolubles sin recubrimiento, la presente invención logra sólidos insolubles recubiertos que dan helados con mayor viscosidad, sin

35 afectar el proceso de aireación del helado y por el contrario disminuyendo el tiempo de aireación en un 25% aproximadamente, además el sólido insoluble recubierto permite controlar el derretimiento del helado como producto terminado.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, sin estar el concepto inventivo restringido a

40 los mismos.

## Ejemplos

### **EJEMPLO 1. Elaboración de carbonato de calcio recubierto con proteína (98% CaCO<sub>3</sub>, 2% Proteína)**

Se prepararon 200 g de una solución de caseinato de sodio (10% p/p) mediante hidratación durante al menos 2 horas y enfriamiento hasta 5 °C. Por otro lado, se prepararon 2000 g de una suspensión de carbonato de calcio (49% p/p), la cual luego se enfrió a 5 °C y se mezcló con la solución de caseinato de sodio mediante agitación a 450 rpm. Una vez terminada la mezcla, y conservando una temperatura inferior a 8 °C, se adicionaron lentamente 200 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (0,51% p/p) para obtener la suspensión de partículas de carbonato de calcio con recubrimiento proteico.

La suspensión de carbonato de calcio con recubrimiento proteico fue secada posteriormente en un secador por aspersión en configuración de disco a una temperatura de entrada de 320 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 150 m<sup>3</sup>/h y bomba de alimentación con velocidad de 50 mL/minuto.

La medición de ángulo de contacto del mineral recubierto con 2% proteína, empleando el método de Washburn en un tensiómetro automático K-12 (Krüss), generó un valor cercano a 78°. En tanto microcápsulas de carbonato de calcio con un contenido de proteína igual a superior a 10% presentaron ángulos de contacto cercanos a 90°. Las microfotografías electrónicas de barrido (FIG. 2) presentan una comparación de la superficie de las partículas recubiertas con 2% y 10% de proteína. Para el sistema con 2% se observaron aglomerados de partículas con un tamaño cercano a 15 µm formadas por partículas primarias de tamaño inferior a 1 µm, con una superficie irregular y con presencia de partículas libres. En tanto para el sistema con 10% de proteína, los aglomerados de partículas fueron de un tamaño cercano a 15 µm y presentaron una superficie homogénea, sin presencia de partículas libres.

La medición de proteína libre mediante espectrofotometría ultravioleta-visible indicó un valor inferior a 10% para el carbonato de calcio 98% CaCO<sub>3</sub> y 2% proteína, en tanto, los valores obtenidos para el carbonato de calcio 90% CaCO<sub>3</sub> y 10% proteína, presentó valores de proteína libre entre 10 y 20%.

La determinación de los planos difracción o grado de cristalinidad de las muestras se realizó en un microscopio electrónico de transmisión (Tecnai 12, FEI Electron Optics) dotado con detector de energía dispersiva de rayos-X. Se seleccionaron zonas de las muestras de carbonato de calcio con 2% proteína (FIG. 3a, b) y 10% proteína (FIG. 4a, b)

para determinar los patrones de difracción del mineral y de la proteína. Para la muestra con 2% proteína (FIG. 3c) y 10% proteína (FIG. 4c) se detectaron planos cristalinos para las partículas de carbonato de calcio con distancias interplanares de 1,650, 1,890, 2,490, 2,845 y 3,07 Å, que corresponden al mineral. En tanto para la muestra con 2% proteína se detectaron planos en la zona proteica con distancias interplanares de 1,940 y 4,115 Å (FIG. 3d). Estas distancias interplanares de la proteína no coincidieron con los detectados para el mineral. Por lo tanto, el proceso de adsorción de la proteína sobre el mineral generó la cristalización de la proteína. Este proceso de cristalización no se observó para el sistema con 10% proteína al no detectarse planos cristalinos en la zona proteica (FIG. 4d).

#### **EJEMPLO 2. Elaboración de carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido (92% CaCO<sub>3</sub>, 2% proteína, 6% maltodextrina).**

Se prepararon 200 g de una solución de caseinato de sodio (10% p/p) mediante hidratación durante al menos 2 horas y enfriamiento hasta 5 °C. Por otro lado, se prepararon 1620 g de una suspensión de carbonato de calcio (57% p/p), la cual luego se enfrió a 5 °C y se mezcló con la solución de caseinato de sodio mediante agitación a 450 rpm. Una vez terminada la mezcla, y conservando la agitación y una temperatura inferior a 8 °C, se adicionaron lentamente 78 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (5% p/p). Esta suspensión se agitó por al menos 1 h, conservando la temperatura inferior a 8 °C, para posteriormente incorporar 600 g de una solución de maltodextrina (10%) y obtener la suspensión de partículas de carbonato de calcio con recubrimiento proteico y polisacáridos.

La suspensión fue secada en un secador por aspersión en configuración de co-corriente a una temperatura de entrada de 310 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 150 m<sup>3</sup>/h y bomba de alimentación con velocidad de 60 mL/minuto.

La medición de la distribución de tamaño de partícula (FIG. 5), se realizó en un equipo de dispersión de luz estática Mastersizer 2000 (Malvern Instruments, Inglaterra), de la suspensión de carbonato de calcio recubierta con proteína y polisacáridos presentó un tamaño promedio en volumen de 4,2 µm. Luego del proceso de secado por aspersión las partículas se agregaron aumentando el tamaño promedio de partícula a 53 µm. Sin embargo, al redispersar las partículas secas en agua se logró su desagregación, obteniendo una distribución de tamaño similar a la suspensión antes del proceso de secado y con un tamaño promedio en volumen de 4,5 µm. Esto demostró que el proceso de agregación de partículas por el proceso de secado por aspersión es reversible. Esta propiedad de agregación-desagregación es requerida para aplicaciones de las industrias de alimentos, cosmética, nutracéutica y farmacéutica, donde se necesita la manipulación de material en polvo seco con un tamaño de partícula cercano a 50 µm, lo cual disminuye los riesgos por

inhalación. Sin embargo, una vez el material en polvo se incorpora en una matriz acuosa, se requiere la desagregación de las partículas para evitar su rápida sedimentación.

La FIG. 6 presenta los perfiles de sedimentación del carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido (92%  $\text{CaCO}_3$ , 2% proteína, 6% maltodextrina denominado aquí 2P6M) y un carbonato de calcio agregado irreversiblemente (98%  $\text{CaCO}_3$ , 2% proteína denominado aquí 2P) obtenido según procedimiento del Ejemplo 1, con un tamaño promedio de partícula de 22  $\mu\text{m}$ . En esta figura se evidencia que luego de 2 minutos el sistema 2P6M sedimentó un 30% de la masa de las partículas, en tanto el sistema 2P presentó una sedimentación del 85% en el mismo tiempo.

### **EJEMPLO 3. Elaboración de carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido (95% $\text{CaCO}_3$ , 2% proteína, 3% maltodextrina).**

Se prepararon 20 g de una solución de caseinato de sodio (10% p/p) mediante hidratación durante al menos 2 horas y enfriamiento hasta 5 °C. Por otro lado, se prepararon 195 g de una suspensión de carbonato de calcio (49% p/p), la cual luego se enfrió a 5 °C y se mezcló con la solución de caseinato de sodio mediante agitación a 450 rpm. Una vez terminada la mezcla, y conservando la agitación y una temperatura inferior a 8 °C, se adicionaron lentamente 100 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (0,15% p/p). Esta suspensión se agitó por al menos 1 h, conservando la temperatura inferior a 8 °C, para posteriormente incorporar 30 g de una solución de maltodextrina (10%) y obtener la suspensión de partículas de carbonato de calcio con recubrimiento proteico y polisacáridos.

La suspensión fue secada en un secador por aspersión en configuración de co-corriente a una temperatura de entrada de 300 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 150  $\text{m}^3/\text{h}$  y bomba de alimentación con velocidad de 60 mL/minuto.

La FIG. 6 presenta el perfil de sedimentación del carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido (95%  $\text{CaCO}_3$ , 2% proteína, 3% maltodextrina denominado aquí 2P3M), indicando que este sistema sedimentó un 50% de la masa de las partículas luego de 2 min. Por lo tanto, el carbonato de calcio 2P3M presenta una tendencia a sedimentar inferior que el sistema 2P, pero mayor al sistema 2P6M.

### **EJEMPLO 4. Elaboración de mezcla de helado con carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacáridos (95% $\text{CaCO}_3$ , 2% proteína, 3% maltodextrina)**

El carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido del Ejemplo 3 (i.e. 2P3M) fue incorporado en concentraciones de 0,25% y 1,5% a una mezcla de helados (8% leche en polvo, 5% suero de leche, 8% grasa vegetal, 15,7% azúcar, 0,4% estabilizantes).

5 La mezcla de helado se elaboró mediante la dispersión de 412 g de leche en polvo entera y 267 g de suero de leche en 3115 g de agua a una temperatura de 55 °C. Posteriormente se agregaron 402 g de grasa de palma hidrogenada y se elevó la temperatura de la mezcla hasta 85 °C, manteniéndola durante 15 minutos. Esta mezcla fue homogenizada en un homogenizador de alta presión a 3000 psi. La mezcla de helado obtenida se llevó a  
10 refrigeración a 5 °C por 4 horas.

Se realizó la medición de viscosidad aparente de las mezclas de helados refrigeradas en un rango de velocidad de cizalla entre 0,2 y 200 s<sup>-1</sup>, empleando un reómetro HR Nano (Malvern Instruments, Inglaterra) (FIG. 7). Para una velocidad de cizalla de 0,2 s<sup>-1</sup> la  
15 viscosidad de la mezcla de helado sin adición de calcio presentó una viscosidad de 18 Pa s, la cual aumentó a 30 Pa s y 33 Pa s para las mezclas de helado con adición de carbonato de calcio recubierto con proteína y maltodextrina a concentraciones de 0,25 y 1,5%, respectivamente. Este significativo aumento de viscosidad de las mezclas de helado con adición de calcio no afectó el proceso de aireación del helado, por el contrario disminuyó el  
20 tiempo de aireación en un 25%. Adicionalmente, la adición del carbonato de calcio recubierto con proteína y maltodextrina permitió controlar el derretimiento del helado como producto terminado. La prueba de derretimiento se realizó a 20 °C y tomando una bola de helado de masa cercana a 35 g soportada en una malla de acero inoxidable con 20 orificios por pulgada cuadrada. La masa derretida se colectó en un recipiente dispuesto sobre una  
25 balanza que permitió realizar el seguimiento de la masa de helado derretido por un periodo hasta de 110 minutos.

La FIG. 8 muestra las curvas de derretimiento de helados elaborados con grasa vegetal y de leche de vaca sin adición de carbonato de calcio y helados elaborados con grasa vegetal y  
30 adición de carbonato de calcio 2P3M a concentraciones de 0,25% y 1,5%. El perfil de derretimiento del helado de grasa de leche de vaca presentó un 35% de masa derretida luego de 60 minutos, en tanto el helado de grasa vegetal mostró un 70% de masa derretida. La adición de carbonato de calcio 2P3M a una concentración de 1,5% generó un perfil de derretimiento similar al observado para el helado de grasa vegetal. Sin embargo, al  
35 adicionar 0,25% de carbonato de calcio 2P3M se produjo un perfil de derretimiento similar al obtenido para el helado con grasa de leche de vaca, con un 34% de masa derretida luego de 60 minutos.

**EJEMPLO 5. Elaboración de tabletas con carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacáridos (95% CaCO<sub>3</sub>, 2% proteína, 3% maltodextrina)**  
40

El carbonato de calcio recubierto con proteína y polisacárido del Ejemplo 3 (i.e. 2P3M) fue empleado para la elaboración de tabletas de carbonato de calcio y se probó su propiedad de disolución en medio ácido.

5

Las tabletas se elaboraron en una tableteadora rotativa Rimek® de 36 estaciones. Se fijó la presión de tableteo en 25 MPa y un peso por tableta de 1390 mg con una velocidad de procesamiento de 500 tabletas/minuto. Las tabletas obtenidas por compresión directa presentaron una dureza de 15 kPa.

10

La prueba de disolución se realizó en un Disolutor DT8 (Erweka GmbH, Estados Unidos) a una temperatura de 37 °C y una agitación de 75 rpm. El medio ácido empleado fue una solución 0,1 M HCl.

15 La prueba de disolución mostró que la tableta de carbonato de calcio (98% 2P3M, 2% Poliplasdon) mostró un 84% de disolución en un tiempo de 30 minutos, indicando su viabilidad de uso como ingrediente activo de compresión directa para productos nutracéuticos y farmacéuticos.

20 **EJEMPLO 6. Elaboración de caolín recubierto con proteína (96% caolín, 4% proteína)**

Se prepararon 2000 g de una suspensión de caolín (5% p/p) a la cual posteriormente se le agregaron 4,2 g de caseinato de sodio mediante agitación continua a 500 rpm. Esta  
25 suspensión se mantuvo en agitación durante al menos 8 horas, para luego enfriar el sistema a una temperatura inferior a 8 °C. Posteriormente se adicionaron lentamente 6 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (5% p/p) para obtener la suspensión de partículas de caolín con recubrimiento proteico.

30 La suspensión de caolín con recubrimiento proteico fue secada posteriormente en un secador por aspersión en configuración de disco a una temperatura de entrada de 320 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 150 m<sup>3</sup>/h y bomba de alimentación con velocidad de 50 mL/minuto.

35 La medición de ángulo de contacto del mineral recubierto con 4% proteína, empleando el método de Washburn en un tensiómetro automático K-12 (Krüss) generó un valor cercano a 75°. En tanto microcápsulas de caolín con un contenido de proteína igual a superior a 10% presentaron ángulos de contacto cercanos a 90°. Las microfotografías electrónicas de barrido (FIG. 9A y FIG 9B) presentan una comparación de las partículas recubiertas con  
40 4% y 10% de proteína. Para el sistema con 4% se observaron aglomerados de partículas

con un tamaño cercano a 10  $\mu\text{m}$  y una morfología amorfa generada por las láminas de caolín unidas por la proteína. En tanto para el sistema con 10% de proteína, los aglomerados de partículas fueron de un tamaño cercano a 15  $\mu\text{m}$  y presentaron una morfología esferoidal con una superficie compacta y organizada de las láminas de caolín.

5

La medición de proteína libre mediante espectrofotometría ultravioleta-visible indicó un valor inferior a 5% para el sistema 96% Caolín y 4% proteína, en tanto, los valores obtenidos para el sistema 90% Caolín y 10% proteína, presentó valores de proteína libre entre 10 y 20%.

10

#### **EJEMPLO 7. Elaboración de caolín recubierto con proteína (96% fosfato tricálcico, 4% proteína)**

Se prepararon 35,7 g de una solución de caseinato de sodio (10% p/p) mediante hidratación durante al menos 2 horas y enfriamiento hasta 5 °C. Por otro lado, se prepararon 630 g de una suspensión de fosfato tricálcico (15% p/p), la cual luego se enfrió a 5 °C y se mezcló con la solución de caseinato de sodio mediante agitación a 450 rpm. Una vez terminada la mezcla, y conservando una temperatura inferior a 8 °C, se adicionaron lentamente 5,5 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (5% p/p) para obtener la suspensión de partículas de fosfato tricálcico con recubrimiento proteico.

20

La suspensión de fosfato tricálcico con recubrimiento proteico fue secada posteriormente en un secador por aspersión en configuración de disco a una temperatura de entrada de 300 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 160  $\text{m}^3/\text{h}$  y bomba de alimentación con velocidad de 60 mL/minuto.

25

La medición de ángulo de contacto del mineral recubierto con 4% proteína, empleando el método de Washburn en un tensiómetro automático K-12 (Krüss) generó un valor cercano a 63°. En tanto microcápsulas de fosfato tricálcico con un contenido de proteína igual a superior a 10% presentaron ángulos de contacto cercanos a 90°. Las microfotografías electrónicas de barrido (FIG. 10A y FIG. 10B) presentan una comparación de las partículas recubiertas con 4% y 10% de proteína. Para ambos sistemas el tamaño de partícula fue similar y cercano a 15  $\mu\text{m}$ , sin embargo, el sistema con 4% de proteína mostró una superficie esferoidal de mayor rugosidad que lo presentado para el sistema con 10% de proteína.

35

#### **EJEMPLO 8. Elaboración de carbonato de calcio recubierto con proteína (94% $\text{CaCO}_3$ , 6% proteína)**

Se prepararon 200 g de una solución de caseinato de sodio (10% p/p) mediante hidratación durante al menos 2 horas y enfriamiento hasta 5 °C. Por otro lado, se prepararon 700 g de una suspensión de carbonato de calcio (45% p/p), la cual luego se enfrió a 5 °C y se mezcló con la solución de caseinato de sodio mediante agitación a 450 rpm. Una vez terminada la  
5 mezcla, y conservando una temperatura inferior a 8 °C, se adicionaron lentamente 100 g de una solución de cloruro de calcio dihidratado (0,51% p/p) para obtener la suspensión de partículas de carbonato de calcio con recubrimiento proteico.

La suspensión de carbonato de calcio con recubrimiento proteico fue secada posteriormente  
10 en un secador por aspersión en configuración de disco a una temperatura de entrada de 320 °C, temperatura de salida de 90 °C, velocidad de ventilación de 150 m<sup>3</sup>/h y bomba de alimentación con velocidad de 50 mL/minuto.

El perfil de descomposición en medio ácido de una tableta de carbonato de calcio se realizó  
15 empleando un tensiómetro automático K-12 (Krüss) al colocarla en contacto con una solución de ácido clorhídrico 0,1 M. El tensiómetro registró la masa de las tabletas de carbonato de calcio en función del tiempo (FIG. 11). Inicialmente las tabletas presentaron una ganancia de masa debido a la hidratación de las tabletas hasta un valor máximo, para posteriormente mostrar pérdida de masa al iniciar el proceso de descomposición de la  
20 tableta de carbonato de calcio en dióxido de carbono. Para las tabletas de carbonato de calcio sin proteína y con 2% proteína se observó el inicio del proceso de descomposición luego de 50 s. Por lo tanto, recubrir el mineral con 2% proteína no generó una protección a la descomposición ácida. En tanto, las tabletas con 6% y 10% proteína presentaron la descomposición luego de 200 y 500 s, respectivamente. Esto indica que se requiere una  
25 concentración de proteína igual o superior a 10% proteína para lograr una alta estabilidad a la descomposición ácida del carbonato de calcio.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para recubrir sólidos insolubles en agua mediante gelación iónica, que comprende:

- 5           a) preparar una suspensión de sólidos insolubles en agua y una solución de macromoléculas cargadas negativamente;
- b) mezclar la solución de macromoléculas con la suspensión de sólidos insolubles en agua con agitación y a sub-temperatura;
- 10           c) adicionar una fuente de cationes polivalentes a la mezcla de la etapa (b) hasta formar una película que recubra el sólido insoluble;
- donde el contenido de macromoléculas es inferior al 10% (p/p) con respecto al peso total del sólido recubierto.

2. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde los sólidos insolubles en agua se seleccionan de óxidos de hierro, óxidos de calcio, óxidos de magnesio, óxidos de zinc, sales de calcio, sales de fosfato de calcio, sales de calcio insolubles, aluminosilicatos, partículas poliméricas, caolín y sólidos insolubles obtenidos vía síntesis, extracción o por bioprocesos o mezclas de los anteriores.

3. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, donde los sólidos insolubles en agua se seleccionan de aluminosilicatos, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio o mezclas de los anteriores.

4. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde en la suspensión de sólidos insolubles de la etapa (a) la concentración de sólidos insolubles está entre el 1% y el 80% (p/p).

5. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde las macromoléculas cargadas negativamente se seleccionan de proteínas lácteas, sales de proteína, gelatina, proteínas de fuentes vegetales, albúminas o mezclas de los anteriores.

6. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 5, donde las macromoléculas cargadas negativamente se seleccionan de caseína, caseinato de sodio, caseinato de calcio, proteínas de suero de leche, arveja, soya, goma arábica, xantan, sales de alginato, derivados de celulosa, almidones modificados, sales de pectinas, carrageninas, poliacrilatos, polisulfatos y polisulfonatos o mezclas de los anteriores.

7. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde en la etapa (b) la agitación es de al menos 200 rpm y la sub-temperatura es inferior a 15 °C.

8. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la fuente de cationes polivalentes es una sal soluble o ligeramente soluble en agua.
9. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la fuente de cationes polivalentes se encuentra en una concentración entre 0,2 M y 2 M.
10. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde adicionalmente ocurre una etapa de secado después del paso (c).
- 10 11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde adicionalmente ocurre una etapa (d) donde se adiciona un polisacárido neutro, catiónico y/o tipo azúcar reductor después de adicionar la fuente de cationes polivalentes a la mezcla de la solución de macromoléculas con la suspensión de sólidos insolubles en agua.
- 15 12. Un sólido insoluble en agua recubierto con macromoléculas obtenido a partir del proceso de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el recubrimiento es de menos del 10% del total en masa.

## RESUMEN

La invención se refiere a un proceso para recubrir sólidos insolubles en agua mediante gelación iónica empleando macromoléculas cargadas negativamente y una fuente de cationes polivalentes como materiales formadores de película. En donde el material de recubrimiento representa no más del 10% (p/p) con respecto al peso total del sólido recubierto. Los sólidos insolubles recubiertos pueden ser posteriormente secados para generar partículas secas modificadas superficialmente y emplearlas como principios activos y/o excipientes en la elaboración de composiciones farmacéuticas o productos alimenticios.

10

## FIGURAS

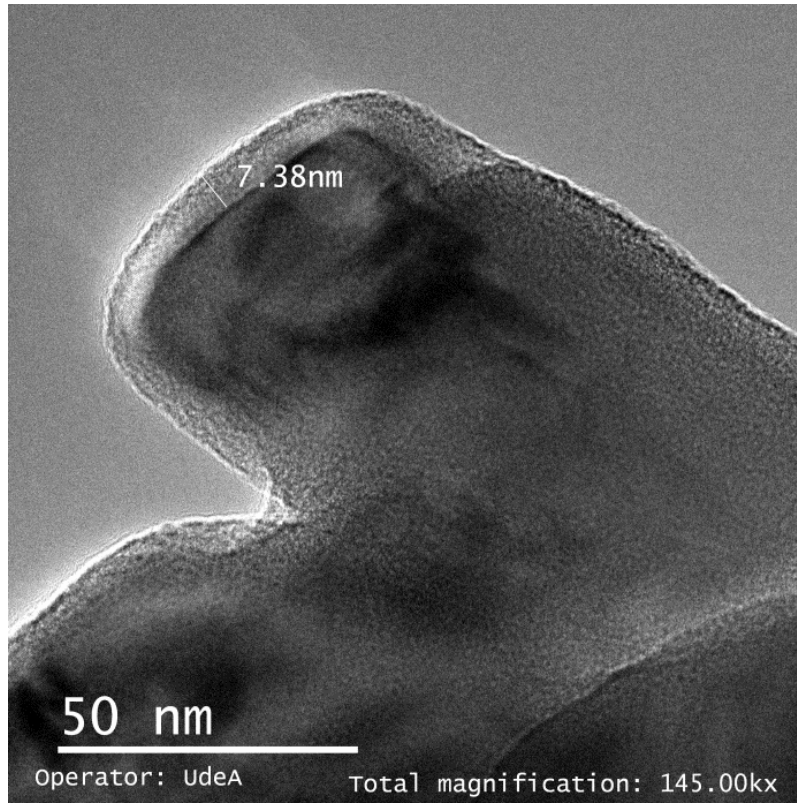
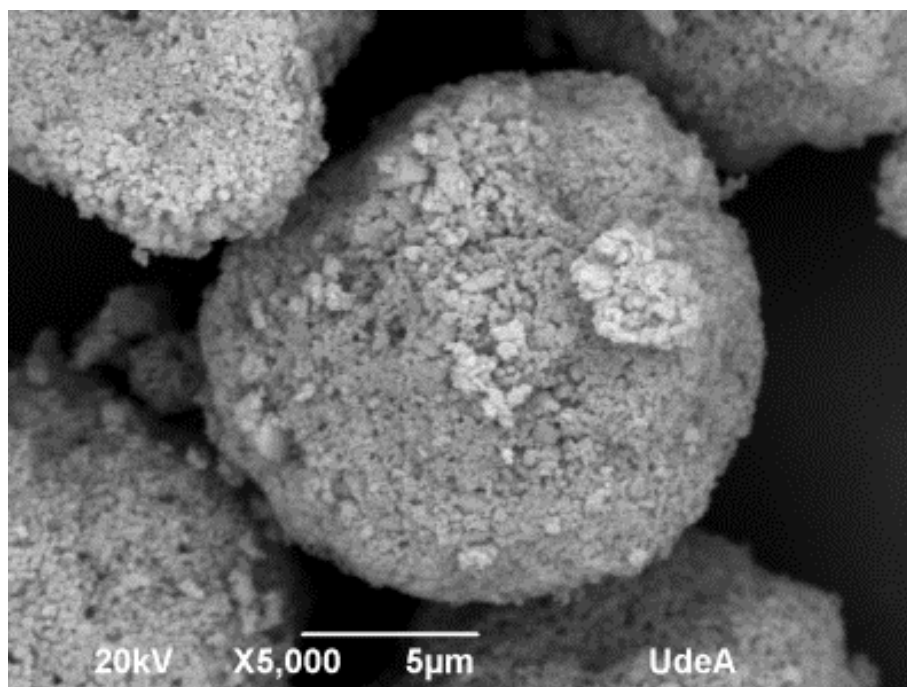
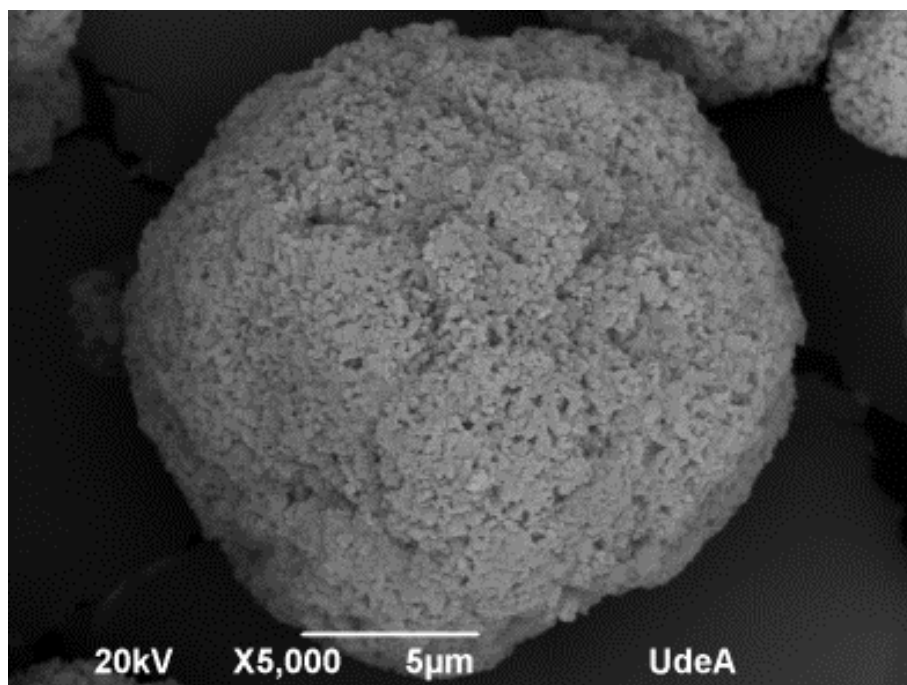


**FIG. 1**

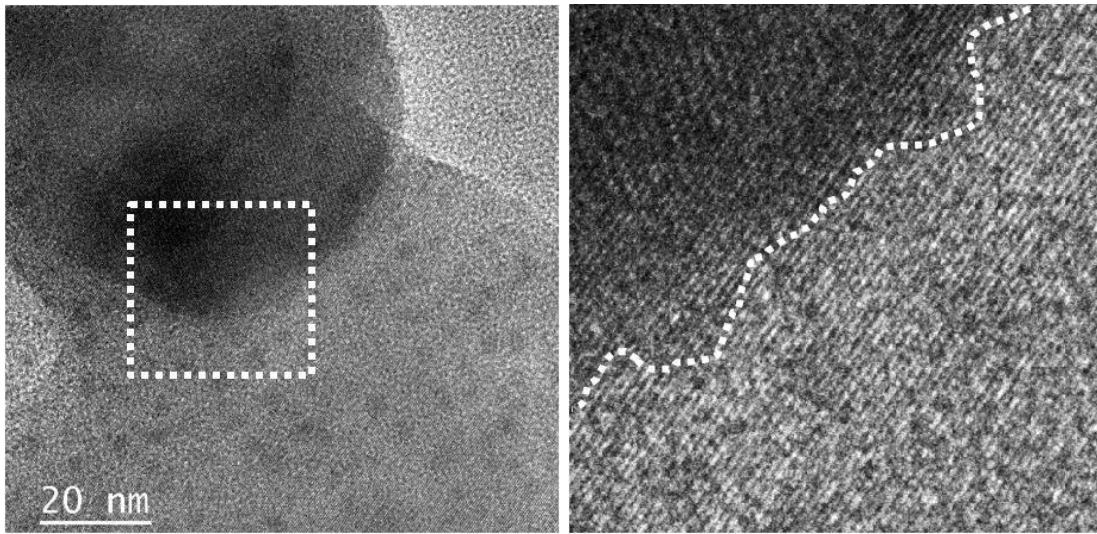


(a)



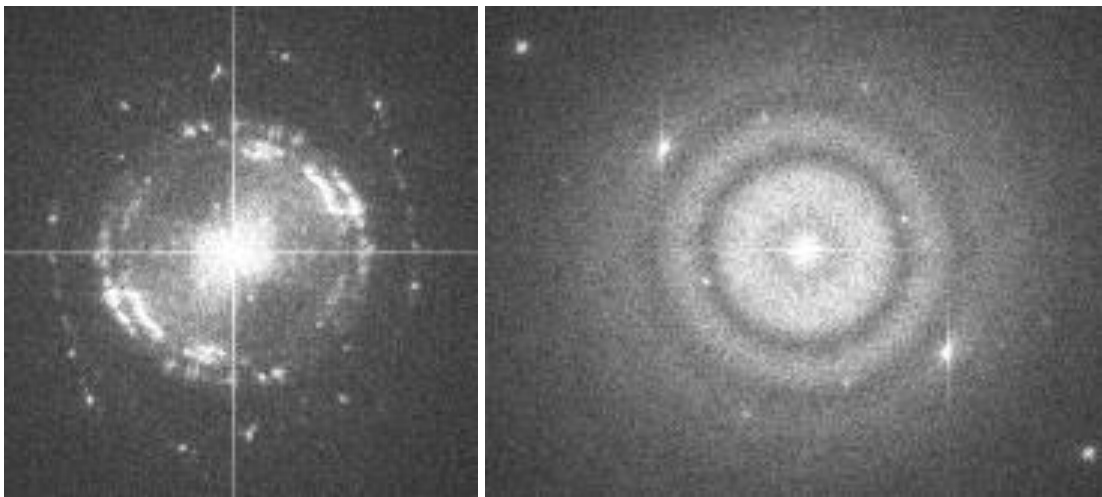
(b)

FIG. 2



(a)

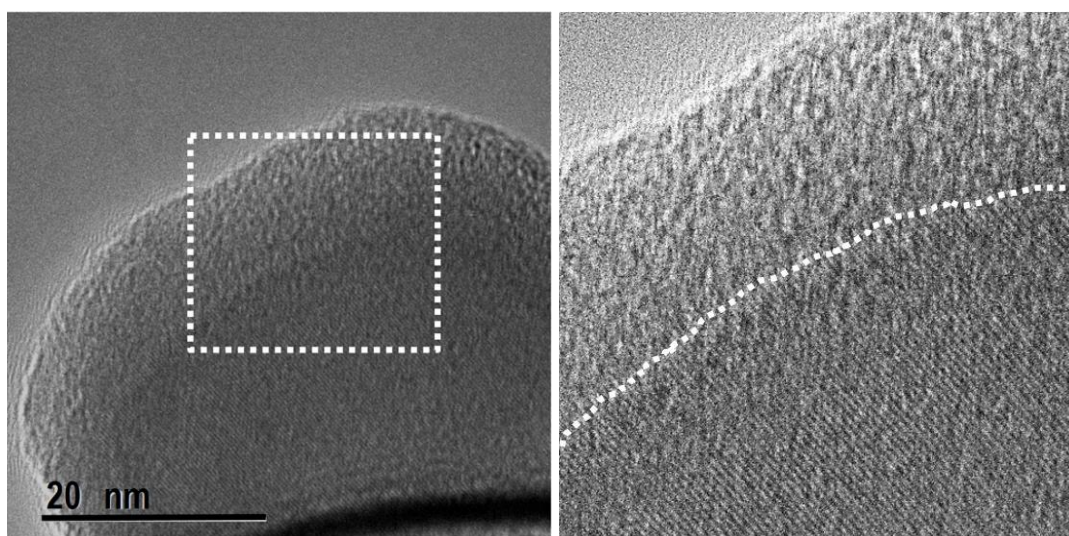
(b)



(c)

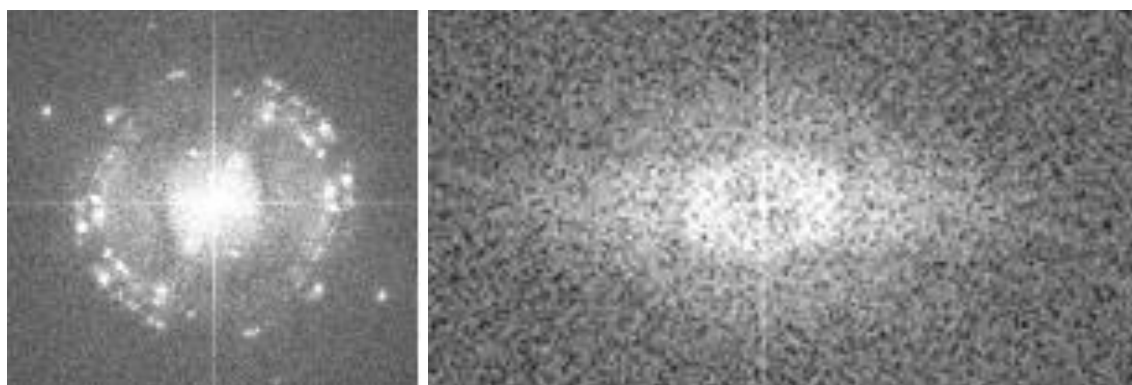
(d)

**FIG. 3**



(a)

(b)



(c)

(d)

**FIG. 4**

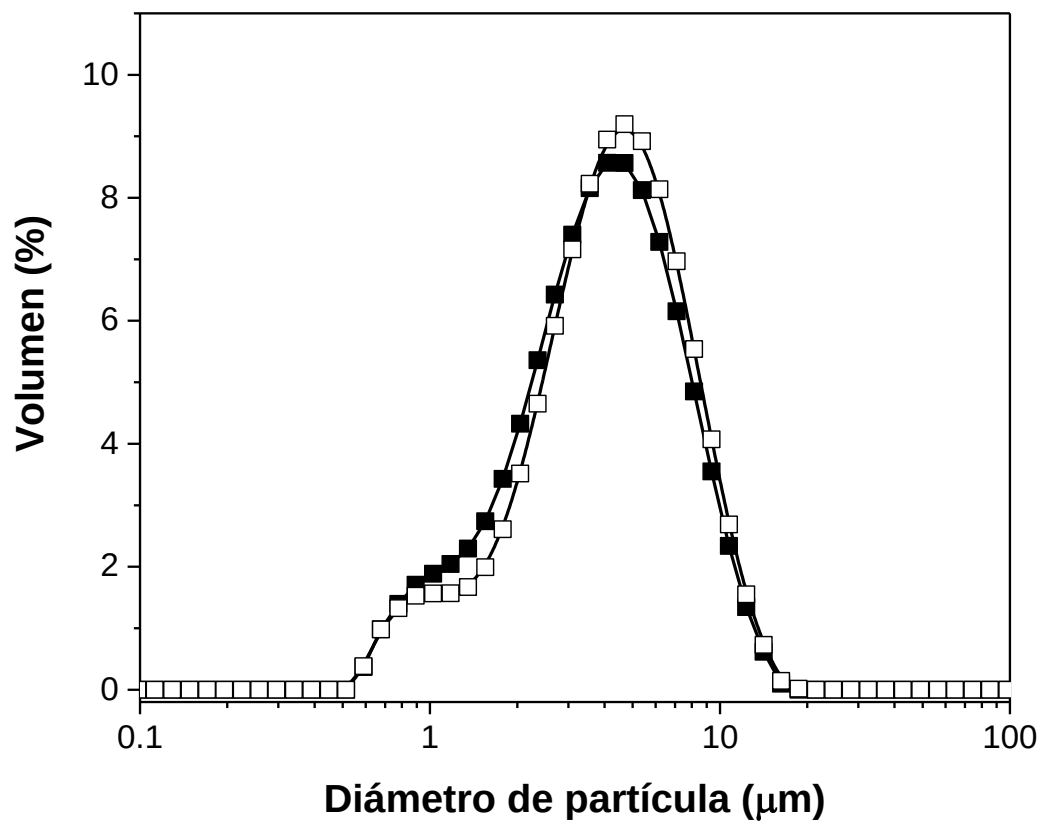


FIG. 5

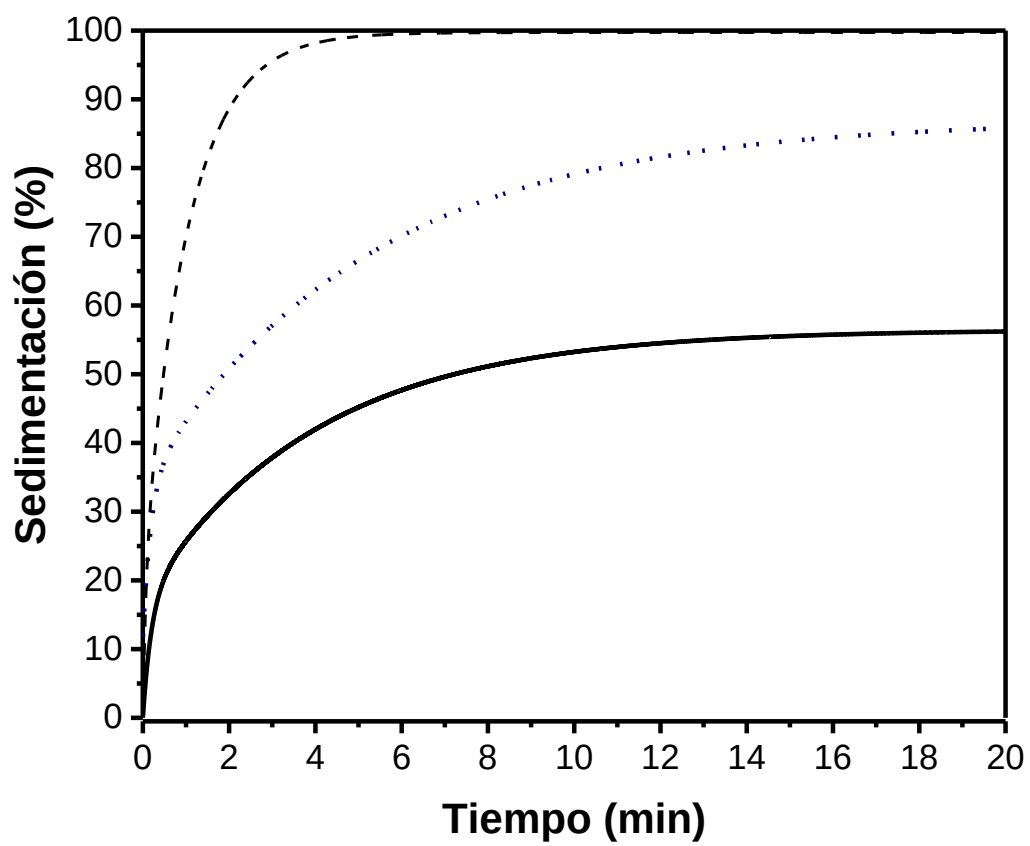


FIG. 6

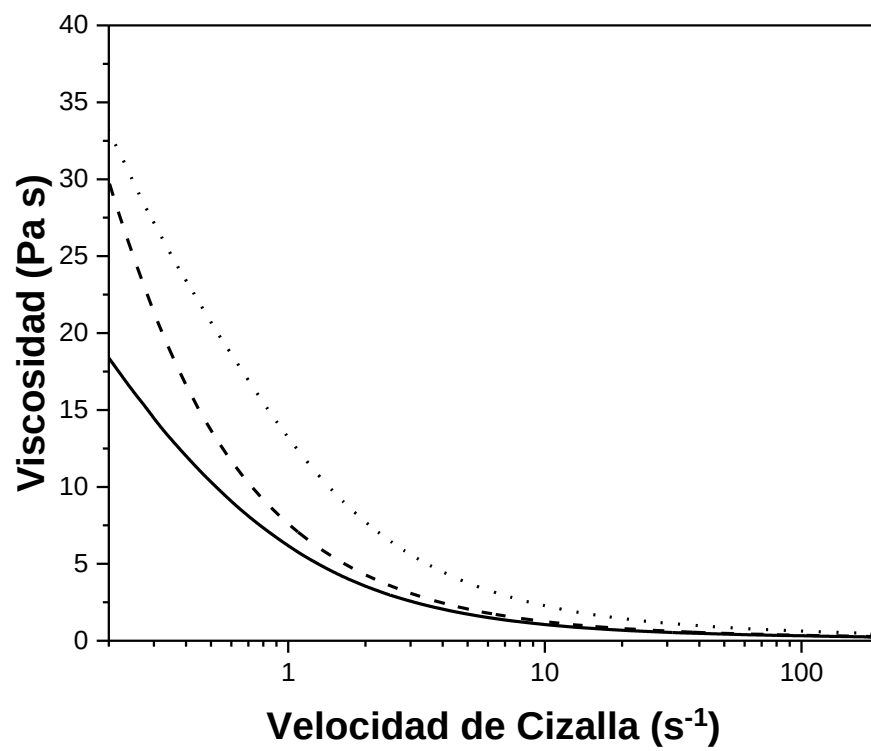


**FIG. 7**

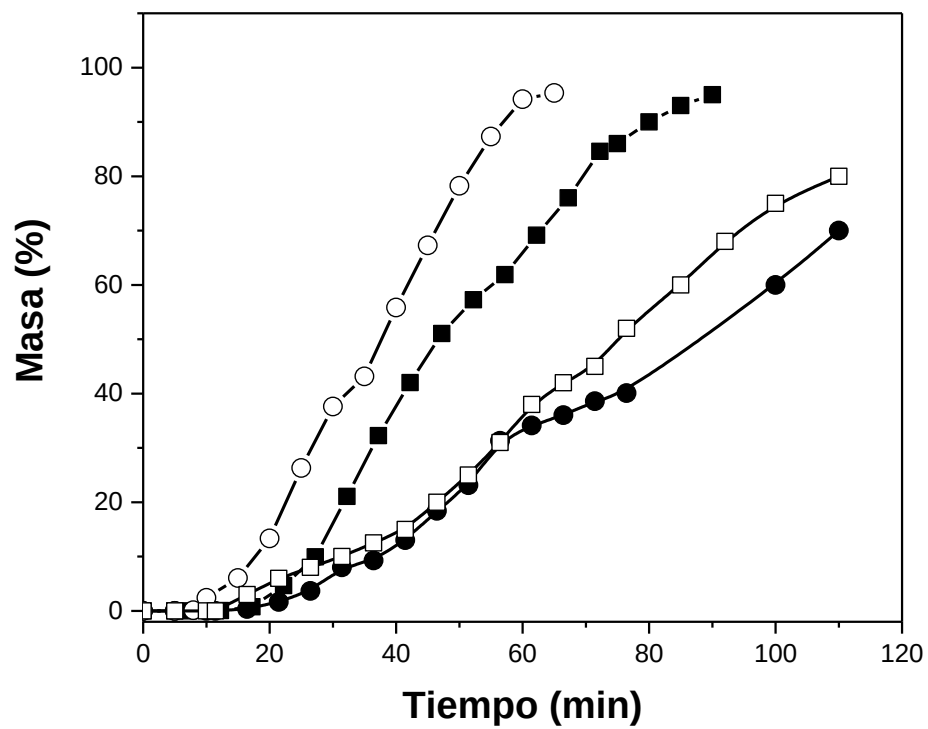
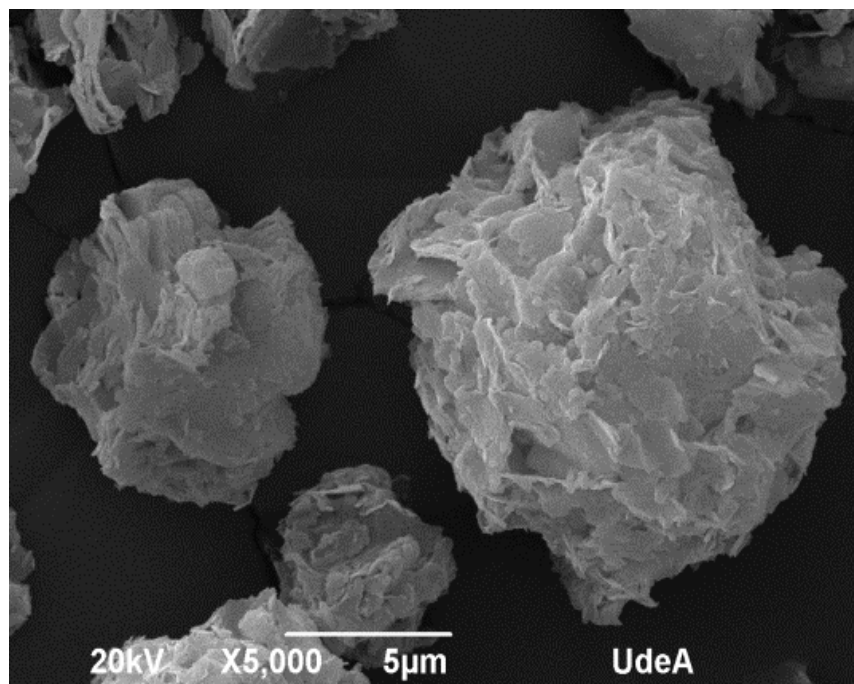
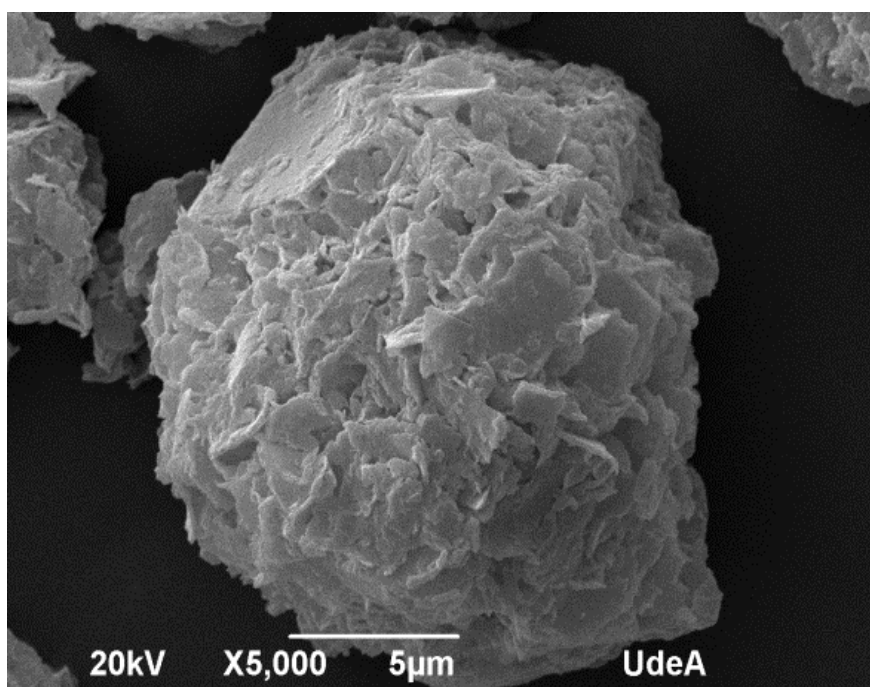


FIG. 8

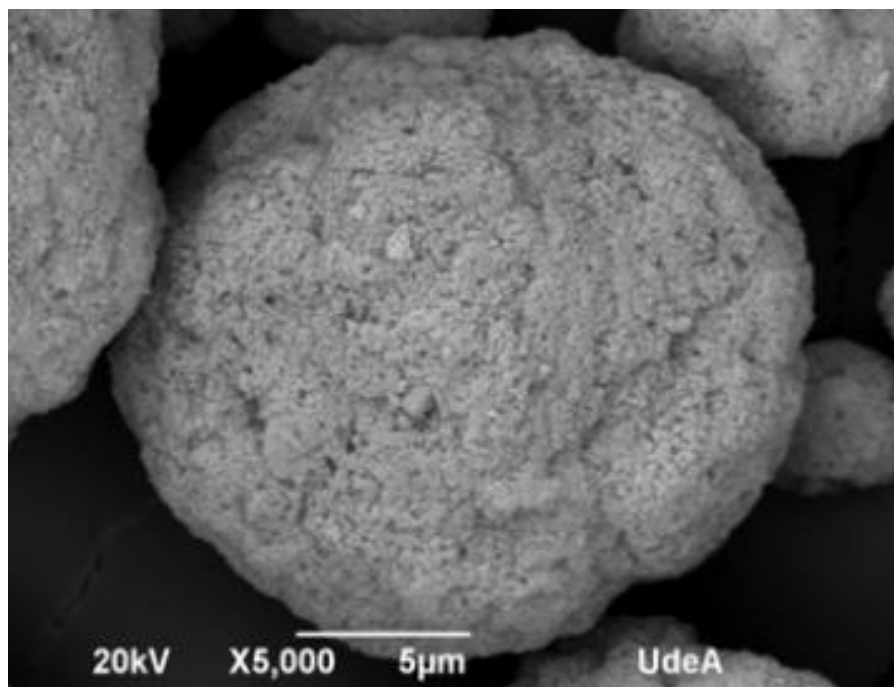


(a)

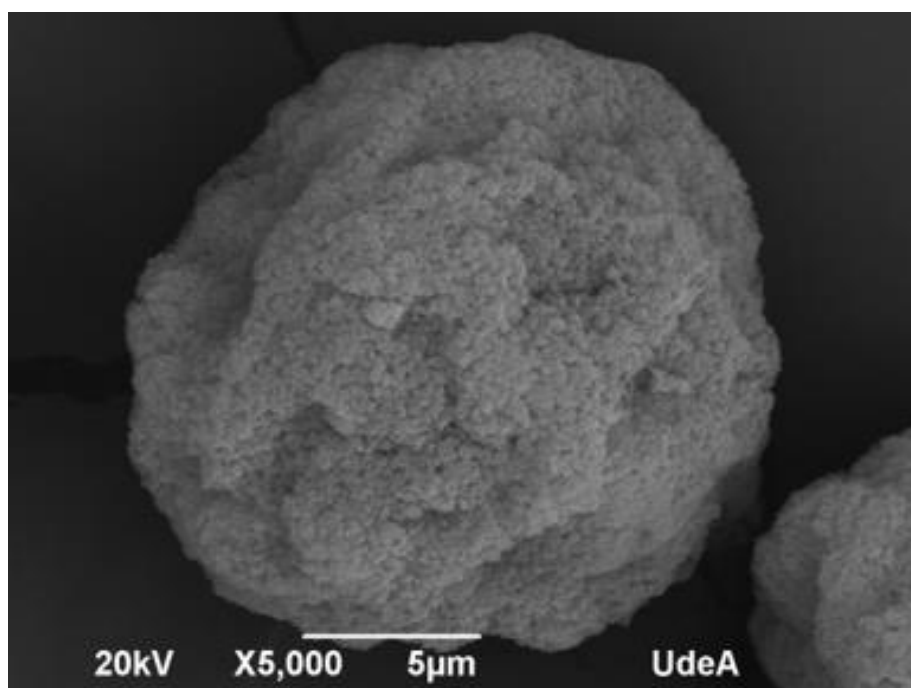


(b)

**FIG. 9**



(a)



(b)

FIG. 10

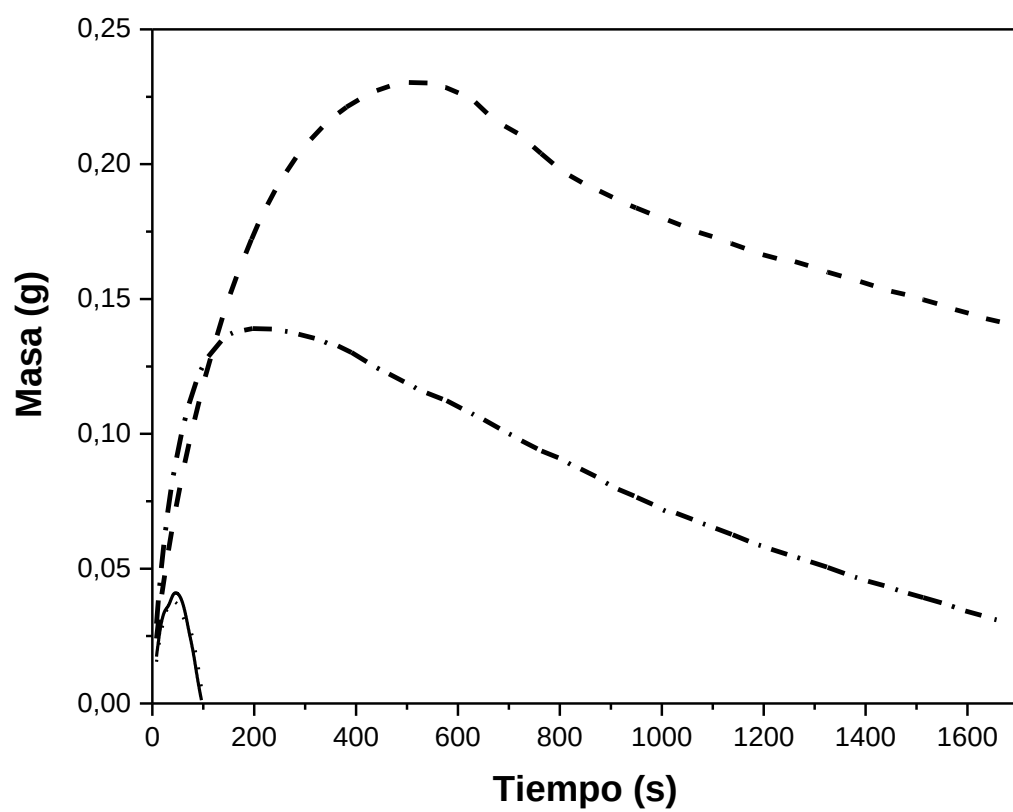


FIG. 11