ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

OMPIC

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 46502 A1

(51) Cl. internationale :
A23P 10/30; B01J 13/04

(43) Date de publication :
31.03.2021

(21) N° Dépôt :
46502

(22) Date de Dépôt :
20.12.2017

(30) Données de Priorité :
30.12.2016 ES P 201631725

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/ES2017/070833 20.12.2017

(71) Demandeur(s) :
- **BIOINICIA,S.L, C/ Algepser, 65 - Nave 3 Pol. Ind. Tactica 46988 Paterna (Valencia) (ES)**
- **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFCAS(CSIC), C/ Serrano, 117 28006 Madrid (ES)**

(72) Inventeur(s) :
LAGARON CABELLO, JOSE MARIA ; CASTRO REINA, SERGIO ; VALLE, JOSE MANUEL ; GALAN NEVADO, DAVID

(74) Mandataire :
U.T.P.S.CO.LTD

(54) Titre : **INSTALLATION ET PROCÉDÉ D'ENCAPSULATION INDUSTRIELLE DE SUBSTANCES THERMOLABILES**

(57) Abrégé : L'invention concerne une installation pour le séchage et/ou l'encapsulation industrielle de substances thermolabiles qui comprend au moins un appareil d'injection (1), dans lequel sont introduits la substance thermolabile, une matière encapsulante lorsque l'installation est utilisée pour encapsuler, un dissolvant, des additifs et une source de gaz d'injection afin d'obtenir des microgouttes avec la substance thermolabile. Ladite installation comprend aussi un appareil de séchage (2) à travers lequel sont introduits les microgouttes et un gaz de séchage pour faire évaporer le dissolvant, ainsi qu'un appareil de collecte (3) qui est conçu pour séparer les microcapsules générées du gaz de séchage et est sélectionné parmi un collecteur de filtre à cartouche, un collecteur à cyclone ou une combinaison des deux. L'invention concerne également un procédé d'encapsulation industrielle de substances thermolabiles qui est effectué dans l'installation de la présente invention.

MA 46502A1

نظام وطريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا

الملخص

مرفق لتجفيف و/ أو تغليف المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا يشتمل على وحدة حقن واحدة على الأقل (1) حيث يتم إدخال المادة القابلة للتشكيل الحراري، مادة كبسلة عندما يتم استخدام المرفق للكبسلة، ومذيب، ومواد مضافة وتدفق غاز حقن للحصول على قطرات من المادة القابلة للتشكيل الحراري. ويشتمل أيضًا على وحدة تجفيف (2) يتم عبرها إدخال القطرات وغاز تجفيف لتبخير المذيب ويتضمن وحدة تجميع (3) مصممة لفصل الكبسولات الصغيرة المخلقة من غاز التجفيف حيث يتم اختيارها من مجمع ترشيح خرطوشي، مجمع إعصاري حلزوني أو إتحاد من الإثنين. كما يتم وصف طريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا والتي يتم إجرائها في المرفق المقدم.

نظام وطريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا

الوصف الكامل

خلفية الإختراع:-

يقع الاختراع الحالي ضمن القطاعات المتعلقة بالصيدلة، الطب البيولوجي، الزراعية، ومواد التجميل والأغذية. وبشكل أكثر تحديدًا، فإنه يصف مرفق وطريقة لتجفيف و/ أو تغليف (كبسلة) المواد القابلة للتشكيل الحراري مثل المكونات الوظيفية لأنواع من البروبيوتيك، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، ومضادات الأكسدة، إلخ.

التقنيات الصناعية المستخدمة في الكبسلة الدقيقة أو تشكيل الجسيمات الدقيقة للمنتجات الكيميائية، بشكل عام، والمكملات الغذائية، مستحضرات التجميل والأدوية بشكل خاص، عبارة عن التجفيف بالرش والتجفيف بالتجميد (التجفيد).

تتضمن تقنية التجفيف بالرش تطبيق تيار مضاد من الهواء الساخن على الرذاذ الجوي المتولد بواسطة بخاخ يحتوي على المنتج المراد خلطه مع مادة الكبسلة. بشكل عام، تتكون الوحدات الصناعية من نظام لتغذية المحلول المراد رشه، بخاخ، غرفة تجفيف عالية الحرارة ومجمع جزيئات دقيقة. في هذه الحالات، قد يكون المجمع عبارة عن مجمع إعصاري حلزوني، مجمع خرطوشي، إلخ. المشكلة التقنية الناتجة عن التجفيف بالرش هي أنه يقتصر على العمل مع منتجات ثابتة، حيث تعمل درجة الحرارة المرتفعة المستخدمة (أعلى بشكل عام عن 100°م) على تحلل المنتجات القابلة للتغير.

يعتبر التجفيد هو عملية تشمل التجميد في درجات حرارة منخفضة (-80°م) يليها عملية تسامي للمذيبات بالوضع في فراغ. تعمل هذه التقنية على إمكانية العمل مع المنتجات القابلة للتغير ولكنها تتطلب استخدام عوامل مناسبة للحماية من البرودة. بالإضافة إلى ذلك، هناك مشكلة تقنية أخرى مرتبطة بعملية تطويرها حيث تكون مكلفة للغاية نظرًا لاستهلاكها الكبير للكهرباء وصعوبة إدخالها في سلسلة إنتاج، حيث يتم إجرائها في شكل دفعة.

تقنيات التبريد بالرش، والتي تسمح بالعمل مع المنتجات القابلة للتغير، تعرف أيضًا في حالة المجال. تستخدم هذه التقنية زيوت نباتية ذات درجة انصهار منخفضة (32-42°م). تتضمن هذه التقنية تسخين الزيت أعلى من درجة انصهاره، وبعد توليد الرذاذ، يتم

تبريده. والهدف من ذلك هو تصلب المنتج في كبسولات صغيرة. يقلل انخفاض درجة انصهار هذه المواد من الضرر المحتمل للمواد القابلة للتشكيل الحراري. المشكلة المتعلقة بها أنها عملية قابلة للإنعكاس ويجب ترك المنتج ليتم تبريده. بالإضافة إلى ذلك، تقتصر هذه التقنية على نوع من المواد المستخدمة في الكبسلة، والتي يجب أن تكون عبارة عن زيت ذو درجة انصهار منخفضة. بالإضافة إلى ذلك، لديها مشكلات أخرى حيث أنها مزودة بحاجز صغير للجزيئات القابلة للذوبان في الزيت، حيث يمكن أن ينتج نكهات وروائح غير مرغوب فيها. كما يمكن للجزيئات القابلة للذوبان في الزيت أن تخترق الكبسولة (القدرة على بقائها مغلفة محدود). لذلك، فإن استخدامها الصناعي محدود حاليًا.

يستخدم محلول الإخماد المعروف بخاخات تقليدية، ولكن يطبق على تصنيع الألياف من البوليمرات. تم وصف الاختراع أيضًا حيث تختلف هذه الطريقة أيضًا بأنها تطبق مجال كهربائي للحصول على تحكم أكبر في قطر الألياف المخلقة. يتم تطبيق الفرق في الجهد بين النقاط المختلفة التي تولد مجال كهربائي يتفاعل مع البوليمر ليتم رشه.

يمثل التركيز على التدفق تقنية مماثلة حيث يتم استخدام مجال مائعي بدلاً من المجال الكهربائي للحصول على تحكم أكبر في الفيض الناتج، وبالتالي، على حجم القطرات والجسيمات الصغيرة. وهذا يتيح تحكم أكبر في حجم الجسيمات الدقيقة عن استخدام البخاخات التقليدية. يتكون من حاقن، بشكل عام أنبوب، يتم من خلاله حقن محلول العمل وتدفق الهواء محورياً والذي يقلل من حجم فيض المحلول، مما يعمل على إمكانية التحكم في حجم القطرة وبالتالي الجسيمات الدقيقة الناتجة. صغر حجم القطرة الناتجة بواسطة هذه التقنية يسهل عملية التجفيف في درجة الحرارة المحيطة، الحفاظ على سلامة المنتجات القابلة للتغير. ومع ذلك، فإن أكبر مشكلة فنية مرتبطة بهذه التقنية، كما هو الحال مع التقنيات التجريبية الأخرى (مثل الرش الكهربائي)، هي الإنتاجية المنخفضة المحدودة بسبب الأداء المنخفض لأداة الحقن.

وثيقة البراءة الأمريكية US2011171335 وعائلة البراءات المتعلقة بها، على سبيل المثال، التي تعرف في حالة المجال. تكشف عن نظام التمدد الكهربائي لتصنيع الألياف النانوية التي تتكون من البخاخات مع المجال الكهربائي وصينية التجميع حيث يتم تجميع

الألياف النانوية الناتجة. مع هذا النظام، يتم إنشاء ألياف نانوية سريعة التجفيف بسبب حجمها النانوي ويتم تجميعها لاحقًا في مجمع مسطح تلتصق به بشدة، مما يجعل تصنيعها أمرًا صعبًا.

يعرف أيضا في حالة المجال، على سبيل المثال، ما ذُكر من قبل

K. Leja et. al, *"Production of dry Lactobacillus rhamnosus GG preparations by spray drying and lyophilization in aqueous two-phase systems"* in Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria 8 4 (2009),

والذي يصف طريقة كبسلة ليتم كبسلة بكتيريا البروبيوتيك*Lactobacillus rhamnosus* باستخدام تقنية التجفيف بالرش وتقنية التجفيد. تمثل هذه الوثيقة دراسة علمية تثبت أن صلاحية الكبسولة تعتمد على محلول البوليمر المستخدم أكثر من طريقة الكبسلة المستخدمة. في المثال، يتم استخدام الحليب منزوع الدسم، PVP والدكسترين.

كما يعرف أيضاً ما ذُكر من قبل C. Jacobsen, *"Food Enrichment with Omega-3 Fatty Acids"* in Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition (2013)، الذي يصف تقنيات مختلفة لأحماض أوميجا-3 الدهنية ذات الكبسولات الصغيرة مع عوامل كبسلة مختلفة بما في ذلك، من بين، تقنية كبسلة التجفيف بالرش وبالمثل، كما ذُكر من قبل DY Ying, *"Microencapsulated Lactobacillus rhamnosus GG Powders: Relationship of Powder Physical Properties to Probiotic Survival during Storage"* in Journal of Food Science, 2010 Nov-Dec; 75 (9):E588-95 يقدم دراسة عن صلاحية كبسولات بكتيريا بروبيوتيك *Lactobacillus rhamnosus* مع نشا Hylon VII. تصف الوثيقة المذكورة، من بين، طريقة كبسلة باستخدام تقنية التجفيف بالرش.

تكشف وثيقة البراءة الأمريكية US20120263826A1 عن منتج قابل للشرب يشتمل على سائل مائي واحد على الأقل وكبسولات تشتمل على معلق بكتيريا بروبيوتيك بما في ذلك، من بين، *Lactobacillus rhamnosus*. كما يكشف عن بعض تقنيات وعيوب كبسلة البروبيوتيك الذي يمكن استخدامه.

تكشف وثيقة البراءة الدولية WO02060275 عن عملية لإنتاج كبسولات أو جسيمات ذات حجم دقيق وصغير باستخدام فيضات محورية مستقرة ومكثفة على الأقل من إثنين من السوائل غير القابلة للإمتزاج، على سبيل المثال، سائل أول محاط بسائل آخر، حيث يوفر السائل الثاني حاجز أو واقي تغليف. يمكن تنفيذ الطريقة في جو عازل، ويفضل أن يكون جو من الغازات الخاملة أو فراغ.

الوصف العام للاختراع:-

يقدم الاختراع الحالي مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري. علاوة على ذلك، يكشف عن طريقة تجفيف مع كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا والذي يعمل على إمكانية التغلب على العوائق الموصوفة للحلول المتعلقة بحالة المجال. يمكّن هذا الاختراع من تخليق جزيئات متناهية الصغر، ثانوية ونانوية في حالة استخدامها في التجفيف أو كبسولات متناهية الصغر، ثانوية ونانوية في حالة استخدامها للكبسلة. ومع ذلك، يتم الإشارة إلى كبسولات صغيرة خلال الوصف والتجسيم المفضل وفقاً للحجم الناتج في الأمثلة المحددة الموضحة.

يتيح هذا الاختراع كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، على سبيل المثال، لتسهيل وتجانس جرعة المنتج، لإخفاء النكهات، لحماية المنتج داخل الكبسولة الصغيرة، بشكل عام من الرطوبة، الضوء والأكسجين المحيط من أجل تحقيق إطلاق منضبط على المكون الفعال الذي يبقى داخل الكبسولة الصغيرة أو لزيادة توافره الحيوي.

من المفهوم أن "مادة الترمولابيل" هي مادة يجب الحفاظ عليها مغلفة من أجل استقرارها. الأمثلة على المواد المذكورة في الاختراع الحالي هي الكائنات الحية الدقيقة، الإنزيمات، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، مضادات الأكسدة، الفيتامينات، العناصر الأساسية وأي مركب أو جزيء مشتق.

ومن الأمثلة على هذه الوسائل كبسلة الزيوت الأساسية أو الإنزيمات في المركبات المختلفة، بما في ذلك المركبات الطبيعية مثل الزايين، بروتين مصل الحليب والبولولان، أو المركبات الاصطناعية مثل PEO (أكسيد البولي إيثيلين) أو PVP (بولي فينيل بيروليدون).

هدف من الاختراع هو مرفق للتجفيف و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا صناعيًا والذي يشتمل على:

- وحدة حقن، ويفضل أن تكون بخاخات أو بخاخ كهربائي،
- وحدة تجفيف، مرتبة بعد وحدة الحقن، و
- وحدة تجميع، مرتبة بعد وحدة التجفيف.

يمكّن المرفق من الحصول على كميات من الكبسولات الصغيرة للمادة القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا في درجة حرارة منضبطة، مما يحافظ على أو يزيد من الحماية (حماية محتوى المادة القابلة للتشكيل الحراري داخل الكبسولة الصغيرة)، التي توفرها تقنيات الإنتاج المنخفض الأخرى، مثل الرش الكهربائي وتركيز التدفق.

تشتمل وحدة الحقن على حاقن، عند مدخله حيث يتم إدخال محلول يشتمل على المادة القابلة للتشكيل الحراري ليتم كبسلتها، المادة المغلفة، ومذيب ومضافات ضرورية. خلال الوصف، عندما يتم الإشارة إلى المحلول المراد حقنه، يتم الإشارة بشكل غير واضح إلى سائل (خليط من السوائل أو مواد صلبة سائلة قابلة للامتزاج)، مستحلب (خليط من سوائل غير قابلة للذوبان) أو معلق (خليط من المواد الصلبة غير القابلة للذوبان في سائل).

تقوم وحدة الحقن برش قطرات يمكن تركيز حجمها أو التحكم فيه بشكل أكثر كفاءة من خلال تطبيق مجال كهربائي عند مخرج الحاقن (في هذا التجسيم النموذجي، يمكن أن تكون وحدة الحقن عبارة عن بخاخ كهربائي). تحقيقًا لهذه الغاية، في أحد التجسيمات النموذجية، تشتمل وحدة الحقن على قطب كهربائي، دائري نموذجيًا، يتم ترتيبه عند مخرج الحاقن.

في حالة إحتواء وحدة الحقن على مجال كهربي عند مخرج الحاقن، يتم شحن المحلول كهربائيًا أثناء الرش عند اختراق المجال الكهربائي المذكور والذي يتم تخليقه من خلال تطبيق الجهد العالي، سواء في التيار المتردد (AC) والتيار المباشر (DC). تُمكن إضافة المجال الكهربائي التحكم بشكل أفضل في الحجم والتوزيع الموحد لحجم القطرات المخلقة في وحدة الحقن. نظرًا لأنه سيتم كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري والهواء

الساخن لن يتم استخدامه للتجفيف، يجب أن تكون القطرات الناتجة صغيرة جدًا لتقليل زمن التجفيف اللاحق.

على عكس الحلول الأخرى في حالة المجال، في هذا المرفق لا يتم تطبيق الهواء الساخن عند مخرج الحاقن لوحدة الحقن. لذلك، يتم تحقيق أفضل نتائج للاستقرار والحماية من حيث كبسلة المركبات القابلة للتشكيل الحراري. وهذا يعتبر تحسن فيما يتعلق بالحلول المعروفة حاليًا القائمة على التجفيف بالرش. ويتميز أيضًا بمزايا التجفيد، حيث إنها عملية مستمرة يتم تنفيذها في خطوة واحدة في ظل ظروف درجة حرارة نموذجية منضبطة.

تشتمل وحدة الحقن على حاقن بخاخ من النوع البخاخ أو بخاخات الهواء، بما في ذلك الأجهزة الهوائية، أجهزة كهروضغطية، أجهزة الموجات فوق الصوتية، أجهزة الاهتزاز، إلخ. في أحد تجسيمات الاختراع الحالي، تشتمل وحدة الحقن على البخاخات الهوائية من النوع الذي يشتمل على مدخل لمحلول سائل ومدخلين لغاز الحقن. في هذا التجسيم النموذجي، تشتمل وحدة الحقن على مدخلين لغاز الحقن، حيث يتم ترتيب مدخل واحد لغاز الحقن بشكل محوري إلى مدخل المحلول ويتم ترتيب مدخل إضافي لغاز الحقن بدرجة معينة من الميل إلى مدخل المحلول.

وبالتالي، يتم ترتيب أحد مداخل غاز الحقن بحيث يتم توجيه تدفق غاز الحقن في اتجاه محوري لتدفق المحلول، كما هو الحال في أي بخاخ، ويتم ترتيب المدخل الآخر بحيث يتم توقع تدفق غاز الحقن عند زاوية معينة متعلقة بتدفق المحلول، مما يؤثر على تدفق فيض السائل. وهذا يتيح خفض أكبر في حجم القطرة. في هذه الحالة، يمكن استخدام المرفق مع تدفق الغاز والذي يمكن أن يكون الهواء، نيتروجين أو غازات أخرى ومخاليط منها. على سبيل المثال، سيتم استخدام غاز خامل للعمل في جو وقائي أو عند استخدام مذيب قابل للاشتعال.

كما هو موصوف، تعرض وحدة الحقن قطرات يكون حجمها قائم على نوع الحاقن، خاصةً في الحالة المفضلة التي تشتمل فيها وحدة الحقن على البخاخات كما هي موصوفة، يعتمد الحجم على معدل تدفق تيار المحلول، وعلى معدل تدفق تيار غاز الحقن وعلى خصائص المحلول، أي التوتر السطحي، التوصيل واللزوجة.

بالإضافة إلى ذلك، يقدم الاختراع الحالي استخدام مجال كهربائي خارجي للتحكم بشكل أكبر في حجم القطرات وتوزيعها بشكل موحد. تحقيقًا لهذه الغاية، في أحد التجسيمات النموذجية، تشتمل وحدة الحقن على قطب كهربائي، دائري، يتم ترتيبه مباشرةً عند مخرج الحاقن. يتم شحن السائل كهربائيًا، أثناء الرش، عند اختراق الإلكترود المذكور، والذي يعمل بجهد عالي، سواء في التيار المباشر أو المتردد.

في وحدة التجفيف، يتم تجفيف القطرات المشكلة في وحدة الحقن عند درجة حرارة منضبطة. أثناء تحرك القطرات عبر وحدة التجفيف، يتبخر مذيب المحلول الذي تكونت فيه الكبسولات الصغيرة. بعد الدوران الكامل خلال وحدة التجفيف، يتبخر المذيب تمامًا، مما يؤدي إلى تكون كبسولات صغيرة مطلوبة يتم تجميعها لاحقًا بواسطة وحدة التجميع. تجدر الإشارة أنه يمكن تجفيف الوحدة وكبسلتها في درجة حرارة منضبطة، عادة في درجة الحرارة المحيطة أو الثانوية للوسط المحيط، دون الحاجة إلى تطبيق حرارة في درجة حرارة عالية لتبخير المذيب. في حالة استخدام المواد القابلة للتشكيل الحراري عند درجة حرارة الوسط المحيط، فإن المرفق والطريقة يمكن أن يعمل في درجة الحرارة الثانوية للوسط المحيط، مثلا على سبيل المثال 5°م.

تشتمل وحدة التجفيف على إناء. تقع وحدة الحقن ومدخل غاز التجفيف في نهاية الوعاء المذكور. تكون وحدة التجميع في الطرف المقابل. يتم إدخال غاز التجفيف في وحدة التجفيف عند درجة حرارة منضبطة. قد يكون غاز التجفيف عبارة عن هواء، نيتروجين أو غاز آخر ومخاليط منها.

قد يكون ترتيب وحدة التجفيف مرتبط بوحدة الحقن بشكل محوري وفي أي زاوية ميل بينها. يقدم الاختراع الحالي ترتيب محوري بشكل مفضل. يتم إدخال غاز التجفيف في وحدة التجفيف عند درجة حرارة منضبطة، وعادة في درجة حرارة الغرفة. نظرًا لأن غاز التجفيف يتم إدخاله في وحدة التجفيف في اتجاه معين، فإنه يسحب القطرات المخلقة في وحدة الحقن معها. أثناء دورانه خلال وحدة التجفيف، يتبخر المذيب الموجود في القطرات، مما يؤدي إلى ظهور الكبسولات الصغيرة المطلوبة.

قد يكون الشكل الهندسي الدقيق لجهاز التجفيف المسبق يسمح بزمن بقاء مناسب لتجفيف القطرات. سيكون الشكل الهندسي النموذجي عبارة عن أسطوانة ذات مقطع دائري متغير، مع زيادة المقطع العرضي من المدخل إلى المخرج. يمكن ذلك سحب أكبر في المنطقة التي تكون فيها القطرات أكبر وهذا يتيح زمن بقاء أطول لمدة معينة.

في تجسيم نموذجي آخر، يشتمل المرفق على وحدة تجفيف تشتمل على مدخل ثانوي، منظم عموديًا على محورها الطولي. تشتمل وحدات التجفيف هذه على جلبة وتدفق غاز ثانوي. يتم حقن تدفق الغاز الثانوي هذا في اتجاه عمودي على سطح وحدة التجفيف من خلال ثقوب أو مسام مرتبة على سطح وحدة التجفيف. هذا يعمل على إمكانية تقليل فقد المواد التي يمكن أن تلتصق بجدران وحدة التجفيف. قد يكون الغاز الثانوي عبارة عن هواء، نيتروجين أو غاز آخر ومخاليط منها.

يجب أن يكون تدفق غاز التجفيف كافيا لامتصاص جميع المذيبات المحقونة من وحدة الحقن. عند استخدام المحاليل المائية، يكون الحد الأقصى لكمية المياه التي يمكن أن يمتصها غاز التجفيف أصغر من الرطوبة النسبية لغاز التجفيف المستخدم.

وبالتالي، على سبيل المثال، إذا تم استخدام الهواء من خارج المرفق كغاز تجفيف ويتم إجراء الطريقة في يوم ممطر، مع درجة عالية من الرطوبة، وستكون كمية غاز التجفيف اللازم لتبخر حجم مذيب ثابت أكبر مما لو تم إجراء الطريقة في يوم جاف (حيث سيكون للهواء الخارجي رطوبة نسبية أقل).

وبالمثل، يتم تحديد حجم المقطع العرضي لوحدة التجفيف الأصغر، والذي يحتوي عمومًا على تكوين أسطواني، عند الرغبة في تحقيق سحب أكبر وتجميع كبسولات صغيرة. وذلك لأن إذا تم الحفاظ على معدل تدفق غاز التجفيف مع تقليل المقطع العرضي لوحدة التجفيف، تزداد سرعة السحب عبر وحدة التجفيف المذكورة.

علاوة على ذلك، تجدر الإشارة إلى أن سرعات الغاز الأعلى (التي يتم الحصول عليها، على سبيل المثال، عن طريق تقليل حجم المقطع العرضي لوحدة التجفيف كما هو موضح سابقًا) تؤدي إلى فترات بقاء أقصر، وبالتالي أوقات جفاف أقصر. هذا يمكن أن يجعل من الصعب تجفيف الكبسولات الصغيرة. لذلك، تم تصميم المرفق بحيث يكون لديه

حل وسط محدد يتم فيه تحسين سرعة السحب ووقت بقاء كل محلول. سيتم تصميم المرفق للحفاظ على أبعاد متساوية لتحسين سرعة السحب ووقت التجفيف وفقًا للمحلول المستخدم للكبسلة. يُطلق على وقت التجفيف أيضًا وقت البقاء، حيث إنه يرتبط بالوقت الذي تبقى فيه القطرات في وحدة التجفيف.

يعتمد تصميم وحدة التجفيف على المذيب المستخدم وعلى المادة القابلة للتشكيل الحراري المراد كبسلتها، لأن كلا العاملين يؤثران بشدة على حجم القطرة الناتجة من وحدة الحقن وحركية تبخرها. تتراوح أقطار وأطوال وحدة التجفيف النموذجية التي تتيح سرعات وأوقات بقاء نموذجية، على سبيل المثال، مرفق ذات إنتاجية حوالي 1 كجم/ ساعة من المنتج الجاف أو المكبسل تتراوح عادة، على سبيل المثال لا الحصر، بين 2 و 200 سم في القطر وما بين 20 سم و 20 متر في الطول، على التوالي. قد تستخدم المرافق الصناعية الكبيرة أقطار وأطوال أكبر بشكل متوقع.

وبالتالي فإن المرفق المقدم يعتبر الأمثل للاستخدام الصناعي بسبب إنتاجه العالي ويعمل على إمكانية تنفيذ طريقة الحصول على كبسولات صغيرة من المواد القابلة للتشكيل الحراري بشكل مستمر وفي خطوة واحدة.

بهدف التحكم في تبخر المذيب بكفاءة أكبر، قد يعمل المرفق، وبشكل أكثر تحديدًا وحدة التجفيف، في ضغوط مختلفة، حتى في فراغ.

تمكن وحدة التجميع من الفصل الفعال للكبسولات الصغيرة المخلقة من غاز التجفيف. يمكن أن تشتمل وحدة التجميع على جهاز فصل إعصاري واحد على الأقل، جهاز ترشيح أو فصل بالطرد المركزي، مع أو بدون شحنة إلكتروستاتيكية. يفضل أن تكون وحدة التجميع عبارة عن مجمع ترشيح خرطوشي أو مجمع إعصاري حلزوني. في أحد التجسيمات النموذجية، تشتمل وحدة التجميع على مجمع إعصاري حلزوني ومرشح خرطوشي يتم ترتيبهم في سلسلة. هذا يعمل على إمكانية تجميع الكبسولات الدقيقة كبيرة الحجم في المجمع الإعصاري الحلزوني والكبسولات الدقيقة صغيرة الحجم في مجمع الترشيح الخرطوشي.

في حالة استخدام مذيب قابل للاشتعال، يفضل استخدام الغازات الخاملة، عادةً النيتروجين، ويجب أن يتم تصنيع المرفق الذي يتم فيه إجراء الطريقة من مواد ووحدات مصنفة في ATEX، ويتضمن أجهزة تهوية وإخماد.

في حالة استخدام الجهاز للحصول على منتج جاف أو كبسلة معقمة، فيجب ترشيح غاز الحقن وغاز التجفيف، ليمر عبر مرشح HEPA H14 أو ما شابه، أو يعقم، عادةً عن طريق التعرض لضوء الأشعة فوق البنفسجية، أكسيد الإيثيلين، الإشعاع، إلخ، أو إتحاد منها. في هذه الحالة، يتم إعداد كل من المحلول ومعالجة المنتج الذي تم جمعه في أداة معقمة في غرفة نظيفة أو ما شابه ذلك.

وبالمثل، في تجسيم مفضل، تشتمل وحدة التجميع على جهاز تكثيف مذيب، مرتب عند مخرج غاز التجفيف، في اتجاه وحدة التجميع. في تجسيم نموذجي آخر، يتم إعادة تدوير غاز التجفيف الذي تم جمعه في مخرج غاز التجفيف المذكور لإعادة تزويده إلى وحدة الحقن و/ أو وحدة التجفيف. عادةً ما يكون استعادة المذيب أو إعادة تزويد الحلقة المغلقة به ذو أهمية خاصة عندما يكون المذيب أو غاز التجفيف المستخدم باهظ التكلفة أو لأسباب تتعلق بالأمان أو التعقيم. قد يتضمن المرفق أيضًا جهاز للتجفيف المسبق للغاز الوارد لتسهيل تجفيف القطرات أو إعادة تدوير الحلقة المغلقة به. تكون هذه الحالة مفضلة عندما يكون غاز التجفيف هو الهواء المحيط.

كما هو موصوف أعلاه، هناك هدف آخر من الاختراع هو طريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا المنفذة في مرفق كما ذكر أعلاه. تشتمل الطريقة المذكورة على مرحلة واحدة على الأقل لتحضير محلول بوليمري يشتمل على تركيب قابل للتشكيل الحراري ليتم كبسلته، بديل كبسلة ومذيب عضوي أو مائي يُفضل اختيارهما من الإيثانول، الإيزوبروبانول، الماء واتحاد منهما.

تشتمل الطريقة أيضًا على مرحلة تكوين قطرات من محلول البوليمر الذي تم الحصول عليه مسبقًا في وجود تدفق غاز الحقن. بعد ذلك، تشتمل الطريقة على مرحلة تجفيف القطرات التي تم الحصول عليها في وحدة التجفيف عند درجة حرارة منضبطة

ومرحلة جمع الكبسولات الصغيرة المقابلة التي تم الحصول عليها بعد التجفيف عن طريق وحدة التجميع.

شرح مختصر للرسومات:-

تعتبر الرسومات مكملة للوصف، وتكون بغرض المساعدة لجعل خصائص الاختراع أكثر قابلية للفهم، وفقًا لمثال مفضل لتجسيم عملي منه، يُصحب الوصف المذكور بمجموعة من الرسومات والتي تشكل جزء متكامل منه، والتي، من خلال التوضيح وليس التقييد، تمثل ما يلي.

الشكل 1أ. يعرض تجسيم نموذجي لمرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري حيث يمكن أن يبين وحدة الحقن (1) ووحدة التجفيف (2) ووحدة التجميع (3).

الشكل 1ب. يعرض تجسيم نموذجي آخر لمرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري التي تشتمل على دائرة كهربائية (9) مرتبة عند مخرج القطرات (14) من وحدة الحقن (1)؛

الأشكال 2أ-2د. تعرض صور دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليها لتجسيم نموذجي حيث يتم كبسلة أوميجا-3 في مرفق يكون فيه وحدة الحقن عبارة عن بخاخ وفيه يتم استخدام الزايين والبولولان كبديل كبسلة؛

الشكل 3. يبين دراسة جدوى لمقارنة طبيعية عند 1 نتجت من خلال التحليل الطيفي لنفاذية الأشعة تحت الحمراء على كريات KBr للكبسولات الصغيرة وللأوميجا-3 الغير مكبسلة التي تم الحصول عليها وفقا للأمثلة الممثلة في الأشكال 2أ-2د؛

الأشكال 4أ-4ح. تعرض صور دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليها لأحد التجسيمات النموذجية حيث يتم كبسلة أوميجا-3 في مرفق يكون فيه وحدة الحقن عبارة عن بخاخ كهربائي ويستخدم فيها الإيثانول بنسبة 70% كمذيب ويستخدم الزاين كبديل كبسلة.

الأشكال 5أ -5ح. تعرض صور دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليها لأحد التجسيمات النموذجية حيث يتم كبسلة أوميجا-3 في مرفق تكون

وحدة الحقن فيه عبارة عن بخاخ كهربائي ويتم استخدام الماء فيه كمذيب، والبولولان كمادة كبسلة و ®Tego كعامل توتر سطحي؛

الأشكال 6أ-6و. تعرض صور دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليها من خلال طرق مختلفة لكبسلة أوميجا-3 المتوفرة تجارياً؛

الأشكال 7أ-7ب. تعرض صورة دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليه لتغليف *Lactobacillus rhamnosus* في مرفق تكون فيه وحدة الحقن عبارة عن بخاخ.

الأشكال 8أ-8ح. تعرض صور دقيقة لـ SEM ورسم بياني لحجم الجسيمات التي تم الحصول عليها لأحد التجسيمات النموذجية حيث يتم كبسلة *Lactobacillus rhamnosus* في مرفق تكون فيه وحدة الحقن عبارة عن بخاخ كهربائي ويتم فيها استخدام بروتين مصل الحليب كبديل كبسلة، كما يستخدم ®Tego كعامل توتر سطحي ويستخدم الحليب كامل الدسم كمركب سائل.

الشكل 9. يوضح دراسة جدوى تقدم مقارنة بين الجسيمات الدقيقة *Lactobacillus rhamnosus* التي تم الحصول عليها عن طريق التجفيد وفقا لطريقة قياسية باستخدام مالتوديكسترين كجهاز حماية بالتبريد، والجسيمات الدقيقة التي تم الحصول عليها باستخدام الطريقة الموضحة والمرفق عندما تكون وحدة الحقن عبارة عن جهاز بخاخ دقيق وعندما تكون عبارة عن بخاخ كهربائي.

الوصف التفصيلي:-

فيما يلي وصف للتجسيمات النموذجية لمرفق التجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري حيث يشير إلى مقياس تصنيع بمقدار 1 كجم/ ساعة من المنتج الجاف أو المكبسل. من المتوقع أن المرافق التي تخلق حجم إنتاج أعلى قد تتطلب تسهيلات ومعايير معالجة أكبر وأكثر قابلية للتوسعة لتلك الموصوفة، وبالتالي يجب ألا تعتبر المعايير المقترحة محدودة بطبيعتها. وبالمثل، تم وصف التجسيمات النموذجية لطرق كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا في المرفق المقدم.

كما هو مبين في الشكل 1، يتضمن المرفق على الأقل:

- وحدة حقن واحدة (1) تتضمن أداة حقن واحدة على الأقل بها مدخل واحد على الأقل للمحلول (6) (يتضمن بالفعل المادة القابلة للتشكيل الحراري المراد كبسلتها، مادة الكبسلة في حالة استخدامها لعملية كبسلة، مذيب ومضافات ضرورية)، ومدخل لغاز الحقن (8) ومخرج للقطرات (14) للمحلول الذي يخرج بالرش في صورة قطيرات.

- وحدة تجفيف واحدة (2) مرتبة بعد وحدة الحقن (1) وتتضمن مدخل غاز تجفيف واحد على الأقل (7) ومدخل للقطرات (11) الخارجة من وحدة الحقن (1)؛ وتشتمل على إناء طولي (12) ويفضل أن يكون له شكل أسطواني، ويتم ترتيبه في الاتجاه الطولي الأفقي وله طول كاف للسماح بالتبخر الكامل لمذيب القطرات؛ وبه مخرج صغير وغاز للتجفيف (13) تمر عبره كبسولات صغيرة (وهي القطرات التي لا تحتوي على المذيب، والتي تبخرت أثناء توزيعها خلال وحدة التجفيف)؛

- وحدة تجميع واحدة (3) مرتبة بعد وحدة التجفيف، والتي تم تشكيلها لفصل الكبسولات الصغيرة المخلقة من غاز التجفيف (تقوم بسحب المذيب الذي تبخر في وحدة التجفيف) وتتضمن مخرج للكبسولات الصغيرة المذكورة (4) ومخرج لغاز التجفيف (5).

في أحد التجسيمات النموذجية للاختراع، تشتمل وحدة التجميع كذلك على جهاز تكثيف للمذيب (10)، مرتب عند مخرج غاز التجفيف (5)، باتجاه وحدة التجميع (3). في تجسيم نموذجي آخر، قد يشتمل المرفق على جهاز لإعادة تدوير غاز التجفيف يعمل على إمكانية إعادة توجيه غاز التجفيف نحو وحدة الحقن (1) و/ أو وحدة التجفيف (2).

في أحد التجسيمات النموذجية، يكون حاقن وحدة الحقن عبارة عن بخاخ يتكون من بخاخ كما هو موضح أعلاه. يتراوح معدل تدفق غاز الحقن، في أحد التجسيمات النموذجية، بين 1 و 500 لتر في الساعة (LPM). يتراوح معدل تدفق السائل المحقون، والذي يمكن الحصول عليه في صورة محلول أو مستحلب أو معلق، بين 1 مل/ ساعة و 50 لتر/ ساعة.

في أحد التجسيمات النموذجية، يشتمل المرفق بالإضافة إلى ذلك على دائرة كهربائية عالية الجهد (9) عند مخرج وحدة الحقن (1). يعتمد الجهد المستخدم في الدائرة على معدل تدفق المحلول المحقون ويتراوح بين 100 كيلو فولت و 500 كيلو فولت. التأثير

الناتج هو شحن المحلول، تركيز اتجاه القطرة والإتحاد في شكل قطرات، تحسين التحكم في حجمها. كما أنه يؤثر على التشتت الأحادي للقطرات، لأنه يولد توزيعًا أكثر تجانسًا للأحجام. قد يكون التكتل الأحادي العالي أمرًا ضروريًا للمنتج النهائي، لأنه يتيح تجانس أكبر في حماية أو إطلاق المادة القابلة للتشكيل الحراري التي تم كبسلتها، وبالتالي زيادة التحكم في عملية الكبسلة.

في أحد التجسيمات النموذجية، يتراوح معدل تدفق غاز التجفيف بين 10 و 100.000 م^3/ ساعة. في حالة العمل باستخدام المحاليل المائية، يكون التجفيف أكثر تعقيدًا بسبب رطوبة غاز التجفيف، وبالتالي يستغرق الأمر وقتًا أطول لإزالة الماء من المحلول في وحدة التجفيف.

تحقيقًا لهذه الغاية، في هذه الحالات، قد يشتمل المرفق كذلك على جهاز للتجفيف المسبق لغاز التجفيف حتى يصبح غاز التجفيف المذكور الذي تم إدخاله في الوحدة المذكورة أكثر جفافًا، مما يزيد من إنتاجية المرفق. في تلك الحالات التي يستخدم فيها الإيثانول، الأيزوبروبانول وغيره من المحاليل المائية، يكون التجفيف أسهل لأن غاز التجفيف، والذي عادةً ما يكون الهواء، لا يشتمل على مذيب. لذلك، يكون غاز التجفيف خاليًا من الإيثانول، وبالتالي لا يؤثر على سرعة تبخر الإيثانول في وحدة التجفيف.

من أجل التحكم في تبخر المذيب في المرفق بشكل أكثر كفاءة، تتضمن وحدة التجفيف أيضاً، في أحد التجسيمات النموذجية، جهاز للتحكم في الضغط يعمل على إمكانية العمل عند ضغوط مختلفة، حتى في فراغ.

على نحو مفضل، تم تصميم المرفق للحصول على كبسولة صغيرة بحجم يتراوح بين 1 و 50 ميكرومتر. للتجفيف النموذجي بمعدلات تدفق تتراوح بين 10 و 100.000 م^3/ ساعة، تتراوح الأقطار والأطوال النموذجية لوحدة التجفيف ما بين 20 و 200 سم للقطر وبين 20 سم و 20 متر للطول. في أحد التجسيمات النموذجية المفصلة أدناه، تشتمل وحدة التجفيف على وعاء أسطواني يبلغ قطره 60 سم، وطوله 2 متر مع مداخل ومخارج مخروطية الشكل.

هدف آخر من الاختراع الحالي هو طريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا والتي يتم إجرائها في المرفق الموصوف سابقًا. تشمل هذه الطريقة المراحل التالية:

أ) تحضير محلول بوليمري يشتمل على:

- مادة غير مقاومة للحرارة قابلة للكبسلة،
- بديل كبسلة؛
- مذيب عضوي أو مائي يتم اختياره من الإيثانول، الأيزوبروبانول، الماء واتحاد منهما، و

ب) تشكيل قطرات من محلول بوليمري تم الحصول عليه في المرحلة (أ) في وجود تدفق غاز الحقن؛

ج) تجفيف القطرات التي تم الحصول عليها في المرحلة (ب) في وحدة التجفيف عند درجة حرارة الوسط واستخدام تدفق هوائي بمعدل يتراوح بين 10 م^3/ ساعة و 100.000 م^3/ ساعة للحصول على كبسولات صغيرة؛ و

د) جمع الكبسولات الصغيرة التي تم الحصول عليها في المرحلة (ج) عن طريق وحدة الجمع.

من خلال الوصف، من المفهوم أن محلول البوليمر في المرحلة (أ) قد يكون محلول مثلاً، أي خليط من السوائل أو خليط من المواد الصلبة السائلة القابلة للامتزاج؛ مستحلب، أي خليط من السوائل الغير القابلة للامتزاج؛ أو معلق، أي خليط من المواد الصلبة غير القابلة للذوبان في سائل.

على نحو مفضل، يتم اختيار بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) من البروتينات الحيوانية، النباتية والميكروبية. والأفضل من ذلك، يتم اختيار بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) من مصل الحليب، الكازيينات، الببتيدات الطبيعية أو التي تم الحصول عليها من التعديل الوراثي للكائنات الحية الدقيقة، الكولاجين، بروتين الصويا والزايين. والأكثر تفضيلاً هو اختيار بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) بين الزايين وبروتين مصل الحليب.

في تجسيم نموذجي آخر، فإن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) هي السكاريدات المختارة من اللاكتوز، السكروز، المالتوز وفركتو-أوليجوسكاريدات. والأفضل من ذلك، أن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) عبارة عن فركتو-أوليجوسكاريدات.

في تجسيم نموذجي آخر، يكون بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) هي البولي سكاريدات المختارة من الجينات، الجالاكتانومان، البكتينات، الكيتوزان، المطاط، الكاراجينات، بولولان، فوكوبول، النشا، ديكستران، المالتوديكسترين، السليلوز، الجليكوجين والكيتين. والأفضل من ذلك، يتم تحديد بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) من بولولان، ديكستران، مالتوديكسترين، نشا وأي مزيج منها.

اختياريا، في المرحلة (أ) تستخدم المواد المضافة لتحسين خصائص المحلول. في الاختراع الحالي، يُفهم أن المادة المضافة عبارة عن مادة مختارة من مادة تلدين، عامل شد، مستحلب أو عامل توتر سطحي، مضادات الأكسدة أو أي توليفة منها. من أمثلة المواد المضافة في الاختراع الحالي، فإن المسميات التجارية لعوامل التوتر السطحي هي Tween®، Span® و Tego®، والأكثر تفضيلاً هو Tego®، بسبب سماحية استخدامها في الغذاء.

على نحو مفضل، يتم إجراء المرحلة ب) لتشكيل قطرات من خلال تطبيق جهد يتراوح بين 0.1 كيلو فولت و 500 كيلو فولت على المحلول وتدفق غاز التجفيف عند مخرج وحدة الحقن. والأكثر تفضيلاً، أن يتم إجراء المرحلة ب) لتشكيل قطرات من خلال تطبيق جهد بين 5 كيلو فولت و 60 كيلو فولت على المحلول وتدفق غاز التجفيف عند مخرج وحدة الحقن. على نحو مفضل، يتراوح الجهد المطبق بين 5 كيلو فولت و 15 كيلو فولت.

في تجسيم نموذجي آخر، يتم إجراء المرحلة ب) لتشكيل قطرات باستخدام الجهد في التيار المتردد.

في أحد التجسيمات النموذجية، يتراوح معدل تدفق غاز الحقن للمرحلة (ب) بين 1 و 500 لتر في الساعة.

على نحو مفضل، في المرحلة (ج)، يتم استخدام تدفق غاز التجفيف بمعدلات تتراوح بين 10 م^3/ ساعة و 100.000 م^3/ ساعة للحصول على كبسولات صغيرة يتراوح قطرها بين 1 و 20 ميكرومتر.

من المفضل أن تكون المركبات القابلة للتشكيل الحراري المراد حمايتها هي الكائنات الحية الدقيقة، مضادات الأكسدة، الفيروسات، الإنزيمات، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، العناصر الأساسية أو أي جزيء مشتق أو مركب مشتق.

وفقًا لتجسيم آخر مفضل، يتم اختيار المركبات القابلة للتشكيل الحراري من المجموعة المكونة من مضادات الأكسدة (فيتامين C، فيتامين E، الكاروتينات، المركبات الفينولية مثل الفلافونويدات والريسفيراترول) والمركزات أو المواد المضادة للاكسدة الطبيعية أو الاصطناعية، الكائنات البيولوجية مثل الخلايا ذات القيمة للطب الحيوي والبروبيوتيكس (مثل *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*) والكائنات الحية الدقيقة الأخرى مثل *Cyanobacterium*، *Rhodobacterals* و *Saccharomyces*، المواد الحيوية (لاكتولوز، جالاكتو-أوليجوسكاريدات، فركتو- أوليجوسكاريدات، مالتو- أوليجوسكاريدات، زيلو- أوليجوسكاريدات وصويا- أوليجوسكاريدات)، المواد التخليقية، الألياف الوظيفية، حمض الأوليك، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (أوميجا- 3 وأوميجا-6) والزيوت البحرية الأخرى، فيتوستيرولات، فيتويستروجنز، مكونات البروتين (AON ومشتقاته، لاكتوفيرين، أوفوترانسفيررين، لاكتوبروكسيديز، ليسوزيم، بروتين الصويا، الغلوبولين المناعي، الببتيدات النشطة بيولوجيا) والمنتجات الصيدلانية مثل المغذيات وغيرها من المستحضرات والمواد ذات القيمة المضافة للصناعات الدوائية، والطبية، ومستحضرات التجميل، والمواد الغذائية والكيميائية التي قد تضطرب بسبب الظروف المحيطة، أو المعالجة أو التخزين في عرضها التجاري أو أي توليفة منها.

على نحو أكثر تفضيلاً، يتم اختيار المركبات القابلة للتشكيل الحراري من المجموعة المشكلة بواسطة:

- الكاروتينات والبوليفينول
- البروبيوتيكس (*Lactobacillus* و *Bifidobacterium*)

- الخلايا ذات الأهمية الطبية الحيوية لتجديد العظام والأنسجة
- الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (أوميجا -3 و أوميجا -6)
- الإنزيمات والبروتينات الأخرى ذات القيمة التقنية المختارة من لاكتوفيرين، أوفوترانسفيررين، لاكتوبروكسيديز، ليسوزيم، بروتين الصويا والجلوبولينات المناعية
- الببتيدات النشطة بيولوجيا المختارة من الببتيدات الخافضة للضغط ومضادات الميكروبات.

فيما يلي، يتم عرض العديد من الطرق النموذجية حيث تكون المواد القابلة للتشكيل الحراري المراد كبسلتها هي أوميجا- 3 والبروبيوتيكس. في تجسيم نموذجي محدد، البروبيوتيكس المحدد هو *Lactobacillus rhamnosus*.

في المثالين 1-1 و 1-2، تم توضيح الطرق غير المقيدة لكبسلة الأحماض الدهنية أوميجا-3 ووصف دراسات الجدوى المناظرة.

مثال 1-1: كبسلة أوميجا-3 باستخدام البخاخات كأداة حقن

في هذا المثال، تم استخدام البخاخات التقليدية كوحدة حقن. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام مرشحات مختلفة من البوليمر الطبيعي لكبسلة حمض أوميجا-3 الدهني وبالتالي منع أكسدته ونقل الروائح والنكهات إلى الطعام بالاتصال المباشر، مثل الزايين، البولولان، بروتين مصل الحليب و مالتوديكسترينات معدلة (Pineflow® و Nutriose®). يمكن أن تبين الكبسولات المخلقة باستخدام المواد ذات الإمكانات الأكبر، وهي الزايين والبولولان، في صورة دقيقة لـ SEM من الأشكال 2أ و 2ب، على التوالي. يمكن ملاحظة الأحجام النموذجية في الشكلين 2ج و 2د، في حدود 2-10 ميكرون، بحجم توزيع الرسومات البيانية، المقابلة على التوالي للرسومات الدقيقة للأشكال 2أ و 2ب. توضح المعايير التجريبية ومعدلات الاستخدام في الجدولين 1 و 2، على التوالي.

الجدول 1: المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لطريقة المثال 1-1 باستخدام زايين.

المعايير	القيمة الدنيا	القيمة القصوى
معدل تدفق المحلول	1 مل/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق غاز الحقن	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة

المحلول		
حمض دهني أوميجا-3	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
إيثانول 70%	مذيب	المذيب
زايين	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن

الجدول 2: المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لمعالجة المثال 1-1 باستخدام بولولان.

المعايير	**القيمة الدنيا**	**القيمة القصوى**
معدل تدفق المحلول	1 مل/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق الهواء	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة
المحلول		
أوميجا-3	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
المياة	المذيب	المذيب
بولولان	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
Tego	0.01% وزن/ وزن	10% وزن/ وزن

يوضح الشكل 3 دراسة جدوى حيث يمكن ملاحظة كيفية تحسين صلاحية المنتج (أوميجا-3) باستخدام الكبسلة عن طريق المرفق الخاص بالاختراع بشكل واضح في جميع ظروف درجة الحرارة والرطوبة النسبية التي تمت دراستها. تشير منحنيات الجدوى إلى أن المرفق والطريقة الموصوفة يوفران كبسولات صغيرة ذات قدرات أعلى بكثير من تلك الموجودة في المنتج الحُر.

مثال 1-2: كبسلة أوميجا-3 باستخدام بخاخ كهربائي كأداة حقن

في هذا التجسيم النموذجي، تم استخدام بخاخ كهربائي كوحدة حقن وتم استخدام نفس البوليمرات الطبيعية في المثال 1-2. في الأشكال من 4أ إلى 4د، يمكن ملاحظة تأثير المجال الفني على الشكل الهندسي الدقيق للكبسول. وبشكل أكثر تحديدًا، توضح الأشكال المذكورة الكبسولات الصغيرة عندما لا يتم تطبيق مجال كهربائي (الشكل 4أ)، عندما يكون المجال الكهربائي 1 كيلو فولت (الشكل 4ب)، وعندما يكون المجال الكهربائي 5 كيلو فولت (الشكل 4ج) وعندما يكون المجال الكهربائي 10 كيلو فولت (الشكل 4د). لذلك، يمكن ملاحظة كيف يتيح المجال الكهربائي المُحسّن تحكم أكبر في الشكل الهندسي

الدقيق للكبسول، حيث يسمح بشكل هندسي عالي الكروية، تشتت أحادي كبير والتحكم في الحجم. في حالة الزايين، حيث في المثال 1-1، يمكن ملاحظة أن الكبسولات تضعف، ويمكن الآن ملاحظة كيف تحافظ على تركيبها الكروي بسبب الشحنة التي يوفرها المجال الكهربائي، مما يمنع القطرات من التحطم أثناء تبخر المذيب. توضح الأشكال 4هـ-4ح توزيع حجم الجسيمات لكل الصور الدقيقة للأشكال 4أ-4د، على التوالي. توضح المعايير التجريبية ومعدلات الاستخدام في الجدول 3.

الجدول 3: المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لطريقة المثال 1-2 باستخدام محلول يشتمل على الإيثانول 70 % والزايين.

المعايير	القيمة الدنيا	القيمة القصوى
معدل تدفق المحلول	1 مل/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق غاز الحقن	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة
معدل تدفق غاز التجفيف	10 م^3/ساعة	100.000 م^3/ ساعة
الجهد االكهربى	0	500 كيلو فولت
المحلول		
حمض دهني أوميجا-3	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
الايثانول 70%	المذيب	المذيب
زايين	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن

في حالة استخدام المحلول الذي يتضمن، بالإضافة إلى المادة القابلة للتشكيل الحراري أوميجا-3، على الماء، بولولان و Tego®، يتم الحصول على النتائج مثل تلك الموضحة في الأشكال 5أ -5د، حيث تم تمثيل النتائج وفقًا للمجال الكهربائي (قيم المجال الكهربائي المذكور قد تم تغييرها كما هو موضح سابقًا: بدون مجال كهربائي، مع مجال كهربائي 1 كيلو فولت، مع مجال كهربائي 5 كيلو فولت ومع مجال كهربائي 10 كيلو فولت). توضح الأشكال 5هـ-5ح توزيع حجم الجسيمات لكل صورة دقيقة للأشكال 5أ-5د، على التوالي. توضح المعايير التجريبية ومعدلات الاستخدام للحصول على النتائج الموضحة في الجدول 4.

الجدول 4: المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لمعالجة المثال 1-2 باستخدام محلول يشتمل على الماء، البولولان، و ®Tego.

المعايير	القيمة الدنيا	القيمة القصوى
معدل تدفق المحلول	1 مل/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق غاز الحقن	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة
معدل تدفق غاز التجفيف	10 م^3/ ساعة	100.000 م^3/ ساعة
الجهد االكهربى	0 كيلو فولت	500 كيلو فولت
المحلول		
حمض دهني أوميجا-3	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
مياة	المذيب	المذيب
بولولان	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
تيجو	0.01% وزن/ وزن	10% وزن/ وزن

الأشكال 6أ-6و تبين صور دقيقة لـ SEM وتوزيع حجم الجسيمات المناظرة لطرق مختلفة للحصول على كبسولات صغيرة متوفرة تجارياً. توضح الأشكال 6أ -6د النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام طرق معروفة في حالة المجال. بشكل أكثر تحديدًا، يوضح الشكل 6أ النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام BASF (التجفيف بالرش في جو نيتروجيني)، يوضح الشكل 6ب النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام LIFE (التجفيف بالرش في الهواء)، ويوضح الشكل 6ج النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام MEG (التجفيف بالرش في الهواء) ويوضح الشكل 6د النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام STEPAN (التجفيف بالرش في جو نيتروجيني).

يوضح الشكلان 6هـ و 6و النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام طريقة الاختراع الحالي (يوضح الشكل 6هـ النتائج التي تم الحصول عليها عندما يتم إجراء الطريقة في مرفق تكون فيه وحدة الحقن عبارة عن بخاخات ويوضح الشكل 6و النتائج التي تم الحصول عليها عندما يتم إجراء الطريقة في مرفق حيث تكون وحدة الحقن عبارة عن بخاخ كهربائي). كما هو موضح في الأشكال المذكورة، لوحظ انخفاض كبير في حجم الكريات الدقيقة وتحسن في التشتت الأحادي عند استخدام طريقة ومرفق الاختراع الحالي.

وبالمثل، يُبين الجدول 5 دراسة أخذ عينات أجريت عن طريق خلط كمية ثابتة من كبسولات أوميجا-3 الدقيقة مع الحليب المجفف والماء. تم استخدام خليط من الحليب المجفف والماء كعينة مرجعية وجاءت التسمية لتقييم العينات على النحو التالي:

0: لا توجد اختلافات تتعلق بالعينة المرجعية.

1: اختلافات صغيرة تتعلق بالعينة المرجعية.

3: اختلافات واضحة تتعلق بالعينة المرجعية.

5: اختلافات رئيسية تتعلق بالعينة المرجعية.

الجدول 5: نتائج أخذ عينات كبسولة صغيرة من أوميجا-3.

العينة	عينة اللون (T= 0 يوم)	عينة اللون (T= 100 يوم)	رائحة زيت السمك (T= 0 يوم)	رائحة زيت السمك (T= 100 يوم)	نكهة زيت السمك (T = 0 يوم)	نكهة زيت السمك (T = 100 يوم)	تشتيت العينة (T= 0 يوم)	تشتيت العينة (T = 100 يوم)
BASF	0	0	0	1	0	1	0	0
LIFE	0	0	0	1	0	1	0	0
MEG	0	0	0	1	1	3	0	0
STEPAN	0	0	0	1	0	1	0	0
مثال 1-1	0	0	0	0	0	0	0	0
مثال 1-2	0	0	0	0	0	0	0	0

يصف المثالان 2-1 و 2-2 الطرق غير المحدودة لكبسلة بروبيوتيكس *Lactobacillus rhamnosus* ووصف دراسات الجدوى المناظرة.

مثال 2-1: كبسلة بروبيوتيك باستخدام البخاخات كأداة حقن

في هذا التجسيم النموذجي، تم استخدام البخاخات كوحدة حقن وبروتين مصل الحليب كبوليمر لكبسلة البروبيوتيك. يوضح الشكل 7أ صورة دقيقة لـ SEM تُظهر الكبسولات الصغيرة الناتجة ويوضح الشكل 7ب رسم بياني مع توزيع الحجم الناتج. يوضح الجدول 6 المعايير التجريبية ومعدلات استخدام هذا المثال.

الجدول 6: المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لمعالجة المثال 2-1 باستخدام محلول يحتوي على بروتين مصل الحليب، Tego® والحليب كامل الدسم.

المعايير	القيمة الدنيا	القيمة القصوى

معدل تدفق المحلول	1 مل/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق الهواء	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة
معدل تدفق غاز التجفيف	10 م^3/ ساعة	100.000 م^3/ ساعة
المحلول		
LR	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
WHS	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
Tego	0.01% وزن/ وزن	10% وزن/ وزن
حليب كامل الدسم	مذيب	مذيب

مثال 2-2: كبسلة بروبيوتيك باستخدام بخاخ كهربائي كأداة حقن

في هذه الحالة، تم استخدام بخاخ كهربائي كوحدة حقن وتم استخدام البوليمر الطبيعي نفسه (بروتين مصل الحليب) كما في المثال 2-1. تُظهر الأشكال 8أ إلى 8د صورة دقيقة لـ SEM من الكبسولات الصغيرة التي تم الحصول عليها من خلال تطبيق تيار كهربائي بقيم مختلفة (وبشكل أكثر تحديدًا، بدون تطبيق تيار كهربائي، تطبيق 1 كيلو فولت، 5 كيلو فولت، و 10 كيلو فولت، على التوالي). بالإضافة إلى ذلك، توضح الأشكال 8هـ-8ح قيمة حجم الكبسولات الدقيقة التي تم الحصول عليها في الحالات المذكورة. يوضح الجدول 7 المعايير التجريبية ومعدلات استخدام هذا المثال.

يبين الشكل 8 تأثير إضافة البكتيريا على حجم الكبسولة الصغيرة.

الجدول 7. المعايير التجريبية ومعدلات التشغيل لمعالجة المثال 2-2 باستخدام محلول يشتمل على بروتين مصل الحليب، Tego® والحليب كامل الدسم، بدون استخدام تيار كهربائي وباستخدام تيار كهربائي 10 كيلو فولت.

المعايير	**القيمة الدنيا**	**القيمة القصوى**
معدل تدفق المحلول	1 لتر/ ساعة	50 لتر/ ساعة
معدل تدفق الهواء	1 لتر في الساعة	500 لتر في الساعة
معدل تدفق غاز التجفيف	10 م^3/ ساعة	100.000 م^3/ ساعة
الجهد االكهربى	0 كيلو فولت	500 كيلو فولت
المحلول		

LR	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
WHS	0.05% وزن/ وزن	50% وزن/ وزن
تيجو	0.01% وزن/ وزن	10% وزن/ وزن
حليب كامل الدسم	مذيب	مذيب

وبالمثل، يقدم الشكل 9 دراسة جدوى توضح كيف أن عملية الكبسلة عن طريق مرفق الاختراع الحالي، في المثالين 2-1 و 2-2 باستخدام بخاخ كهربائي، لديه قدرة أفضل من الكبسلة باستخدام البخاخات.

بالإضافة إلى ذلك، كما يمكن ملاحظته في الشكل، فإن كلاً من الكبسلة باستخدام بخاخ كهربائي والكبسلة باستخدام البخاخات يُظهران نتائج أفضل من تلك التي تم الحصول عليها باستخدام التقنية المعروفة بالتجفيد، والتي تُمثل التقنية المرجعية.

النتائج المبينة متعلقة بكبسلة بروبيوتيك *Lactobacillus rhamnosus*، مع أخذ عينة نموذجية مجفدة لهذا النوع من البروبيوتيك (1%) ومالتودكسترين (10%) في محلول ملحي مخفف بالفوسفات كمرجع.

عناصر الحماية

1. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري يتميز بأنه يشتمل على الأقل على:

- وحدة حقن واحدة (1) بها على الأقل:
  - مدخل واحد للمحلول (6)؛
  - مدخل واحد لغاز الحقن (8)؛ و
  - مخرج واحد للقطرات (14) يتم خلاله إطلاق قطرات المحلول التي تم بخها،
- وحدة تجفيف واحدة (2) مرتبة بعد وحدة الحقن (1) وتشتمل على الأقل على:
  - مدخل واحد لتجفيف الغاز (7)؛
  - مدخل واحد للقطرات (11)؛
  - إناء طولي واحد (12) والتي تتحرك خلاله القطرات مع غاز التجفيف حتى يتبخر مذيب القطرات، مكونًا كبسولات صغيرة؛ و
  - مخرج واحد للكبسولات الصغيرة وغاز التجفيف (13) يتم من خلالها إطلاق الكبسولات الصغيرة وغاز التجفيف التي تسحب المذيب المتبخر معها من الإناء (12)؛
- وحدة تجميع واحدة (3) مرتبة بعد وحدة التجفيف (2)، والتي تم تصميمها لفصل الكبسولات الصغيرة المخلقة من غاز التجفيف.

2. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة التجميع (3) مختارة من مجمع ترشيح خرطوشي أو مجمع إعصاري حلزوني أو إتحاد من الإثنين.

3. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة الحقن (1) عبارة عن حاقن من النوع البخاخ.

4. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة الحقن (1) عبارة عن حاقن من نوع بخاخ كهربائي.

5. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة التجميع (3) بالإضافة إلى ذلك تتضمن جهاز تكثيف مذيب (10).

6. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 5، تتميز بأن جهاز تكثيف المذيب (10) يتم ترتيبه عند مخرج غاز التجفيف (5).

7. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة التجميع (3) تشتمل أيضًا على جهاز إعادة تدوير غاز التجفيف.

8. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة الحقن (3) تشتمل أيضًا على جهاز تجفيف مسبق لغاز التجفيف.

9. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة التجفيف (2) تشتمل أيضًا على جهاز للتحكم في الضغط.

10. مرفق للتجفيف الصناعي و/ أو كبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري، وفقًا لعنصر الحماية 1، يتميز بأن وحدة الحقن (1) تشتمل على مدخلين لغاز الحقن حيث:
- يتم ترتيب مدخل واحد لغاز الحقن (8) بشكل محوري إلى مدخل المحلول (6)؛ و
- يتم ترتيب مدخل إضافي لغاز الحقن بدرجة معينة من الميل إلى مدخل المحلول (6).

11. طريقة لكبسلة المواد القابلة للتشكيل الحراري صناعيًا تتميز بأنها تجرى في مرفق مثل الموصوف في أي من عناصر الحماية من 1 إلى 10 وتتميز بأنها تتضمن المراحل التالية:

أ) تحضير محلول بوليمري يشتمل على:

- مادة غير مقاومة للحرارة قابلة للكبسلة،
- بديل كبسلة؛
- مذيب عضوي أو مائي يتم اختياره من الإيثانول، الماء واتحاد منهما؛ و

ب) تشكيل قطرات من محلول بوليمري تم الحصول عليه في المرحلة (أ) في وجود تدفق غاز الحقن؛

ج) تجفيف القطرات التي تم الحصول عليها في المرحلة (ب) في وحدة التجفيف عند درجة حرارة منضبطة للحصول على كبسولات صغيرة؛ و

د) جمع الكبسولات الصغيرة التي تم الحصول عليها في المرحلة (ج) عن طريق وحدة الجمع.

12. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 11، تتميز هذه المرحلة ج) أنها تجرى في درجة حرارة الغرفة أو درجة الحرارة الثانوية للوسط المحيط.

13. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 11، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) يتم اختياره من البروتينات الحيوانية، النباتية والميكروبية.

14. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 13، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) يتم اختياره من مصل الحليب، بروتينات الجبن، البولي بيبتيدات الطبيعية أو ينتج من التعديل الوراثي للكائنات الحية الدقيقة، الكولاجين، بروتين الصويا والزايين.

15. الطريقة، وفقا لعنصر الحماية 14، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) يتم اختياره من الزايين وبروتين مصل الحليب.

16. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 11، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) عبارة عن أوليجوسكاريدات مختارة من اللاكتوز، السكروز، المالتوز وفركتو-أوليجوسكاريدات.

17. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 16، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) عبارة عن فركتو-أوليجوسكاريد.

18. الطريقة، وفقا لعنصر الحماية 16، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) عبارة عن البولي سكاريدات المختارة من بولولان، فكوبول، الجينات، بكتينات، كيتوزان، مواد مطاطية، كراجينات، النشا، ديكستران، مالتوديكسترين، سليلوز، جليكوجين والكيتين.

19. الطريقة، وفقًا لعنصر الحماية 18، تتميز بأن بديل الكبسلة الخاص بالمرحلة (أ) يتم اختياره من بولولان، ديكستران، مالتوديكسترين، النشا وأي مزيج منهم.

20. الطريقة، وفقًا لأي من عناصر الحماية 11 إلى 19، تتميز بأنه يتم استخدام مادة مضافة في المرحلة أ).

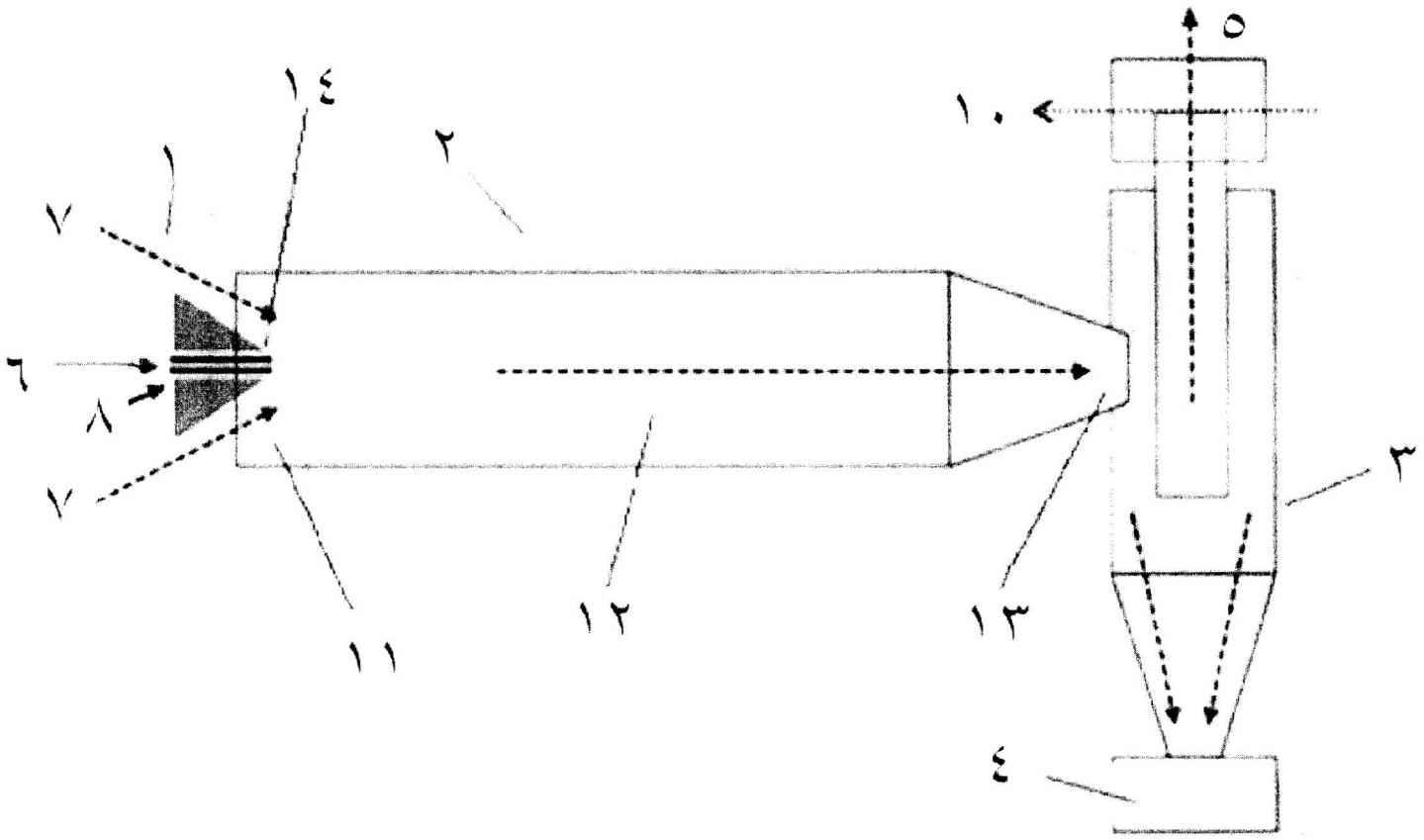
21. الطريقة، وفقا لعنصر الحماية 20، تتميز بأن المادة المضافة هي عامل توتر سطحي.

22. الطريقة، وفقًا لأي من عناصر الحماية 10 إلى 21، تتميز بأن تشكيل القطرات الخاصة بالمرحلة ب) تجرى بتطبيق جهد يتراوح بين 0.1 كيلو فولت و 500 كيلو فولت على المحلول وتدفق غاز الحقن عند مخرج وحدة الحقن.

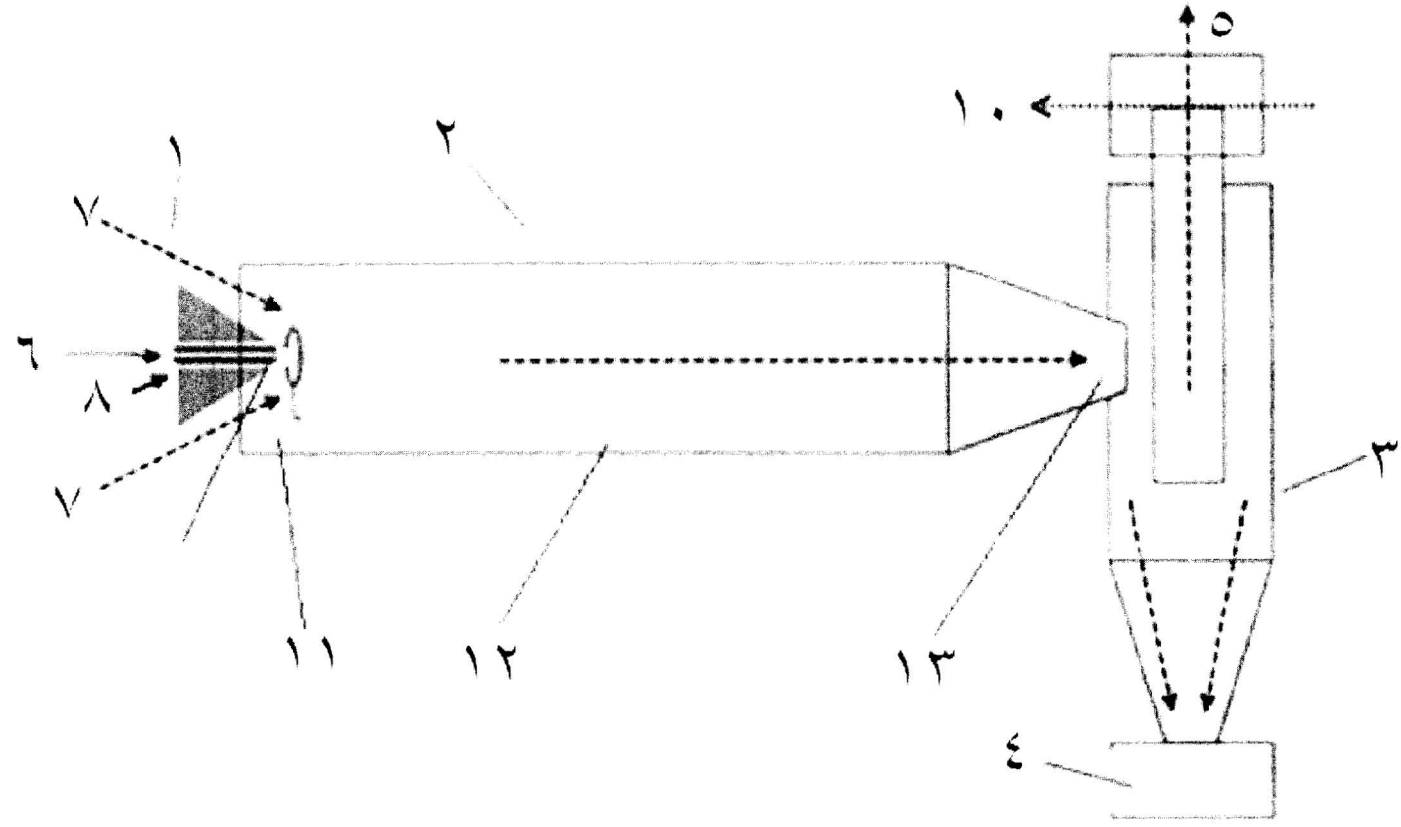
23. الطريقة، طبقًا للعنصر الحماية 22، تتميز بأن تشكيل القطرات الخاصة بالمرحلة ب) تجرى بتطبيق جهد يتراوح بين 5 كيلو فولت و 15 كيلو فولت على المحلول وتدفق غاز الحقن عند مخرج وحدة الحقن.

24. الطريقة، وفقًا لأي واحد من عناصر الحماية 10 إلى 23، تتميز بأن تشكيل القطرات الخاصة بالمرحلة ب) تجرى بتطبيق جهد في التيار المتردد.

الشكل. ١أ



الشكل. ١ب



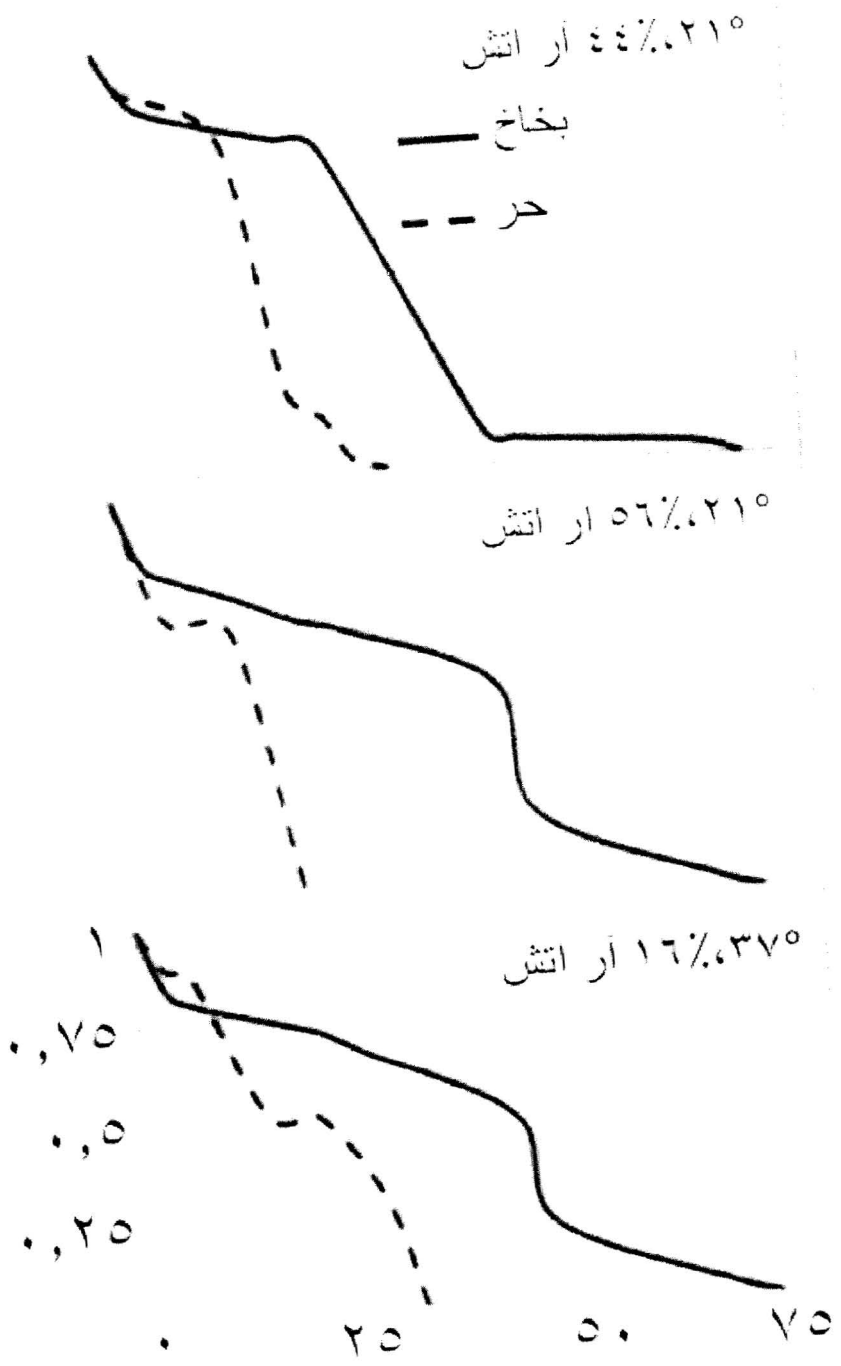
الشكل ٢أ

الشكل ٢ب

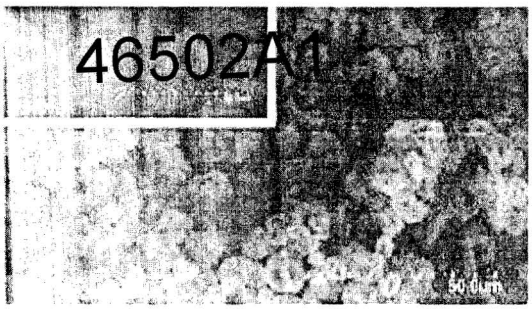
الشكل ٢ج

الشكل ٢د

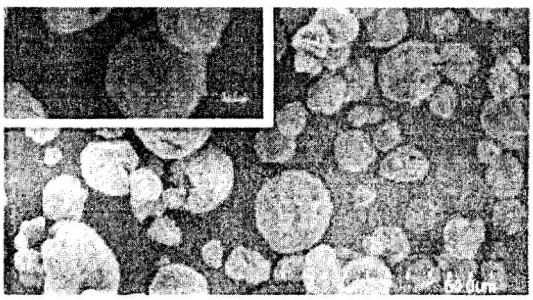
الشكل.٣


٢١٠°،٤٤٪ آر اتش
بخاخ
حر
٢١٠°،٥٦٪ آر اتش
٣٧٥°،١٦٪ آر اتش
١
٠,٧٥
٠,٥
٠,٢٥
٠
٢٥
٥٠
٧٥

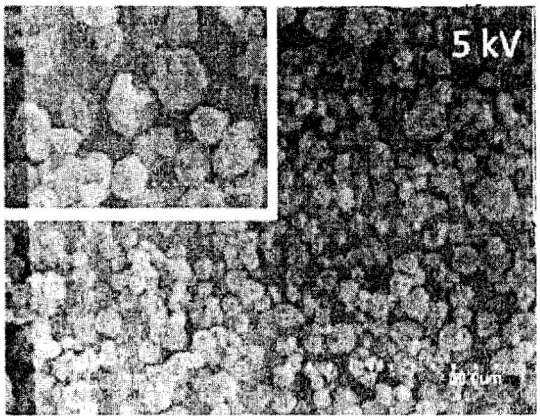
MA



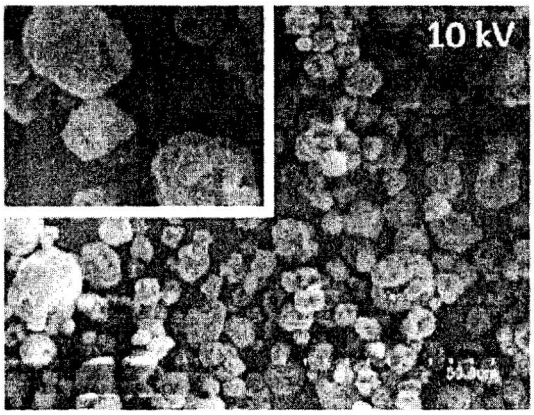
الشكل ٤أ



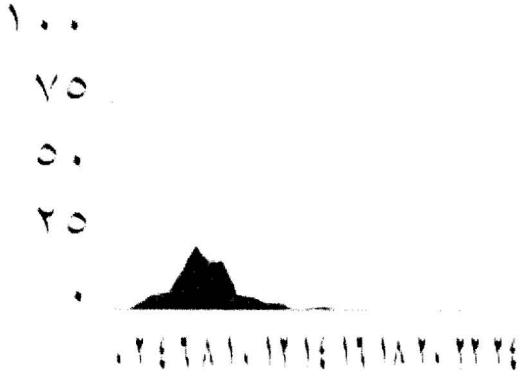
الشكل ٤ب



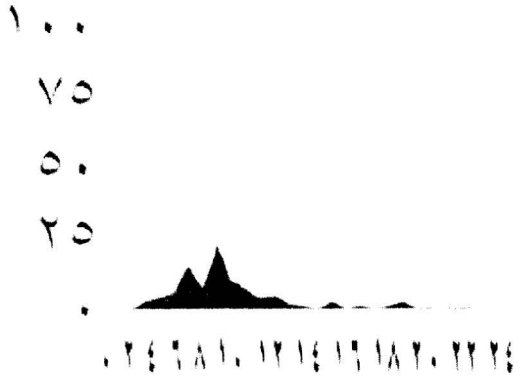
الشكل ٤ج



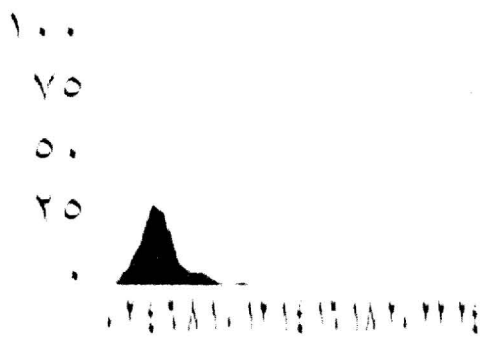
الشكل ٤د



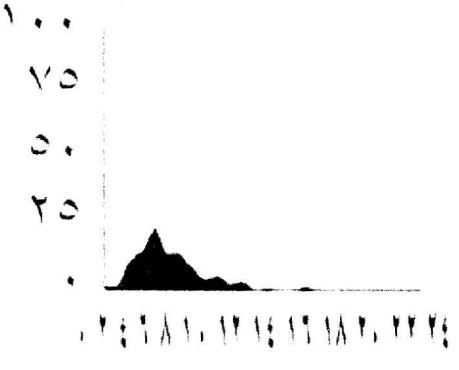
الشكل ٤ه



الشكل ٤و

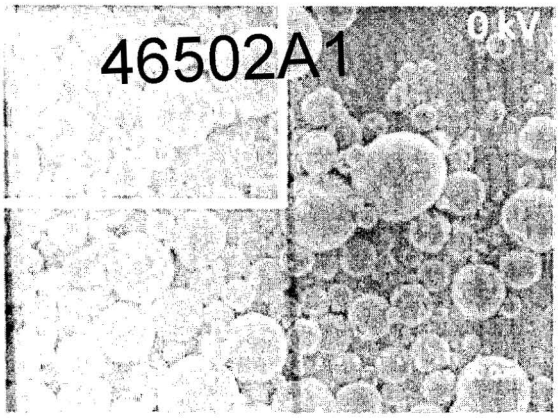


الشكل ٤ز

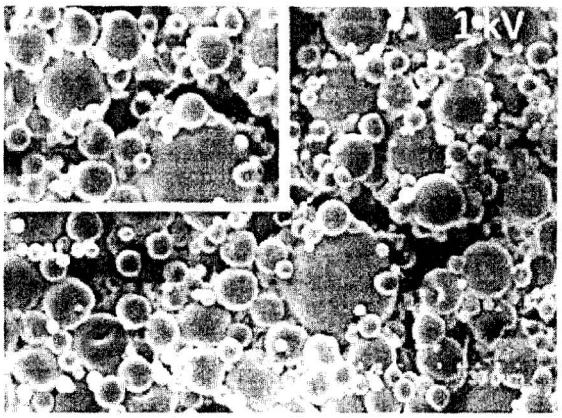


الشكل ٤ح

MA



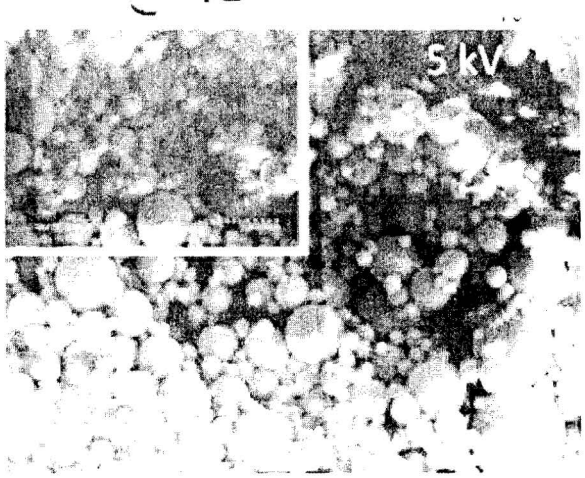
الشكل ٥ا

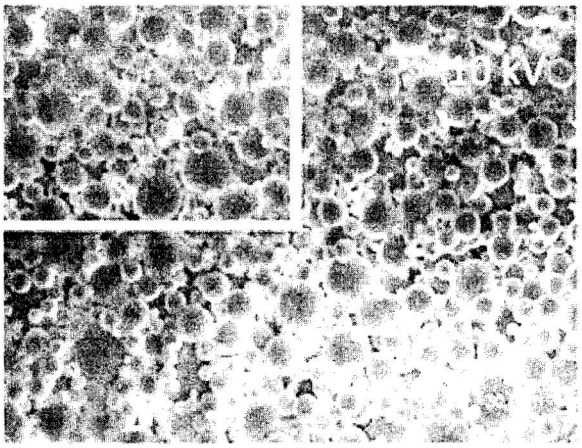


الشكل ٥ب

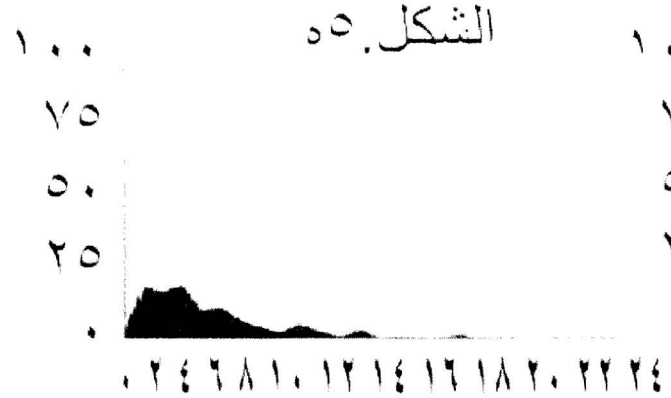
الشكل ٥ج

الشكل ٥د

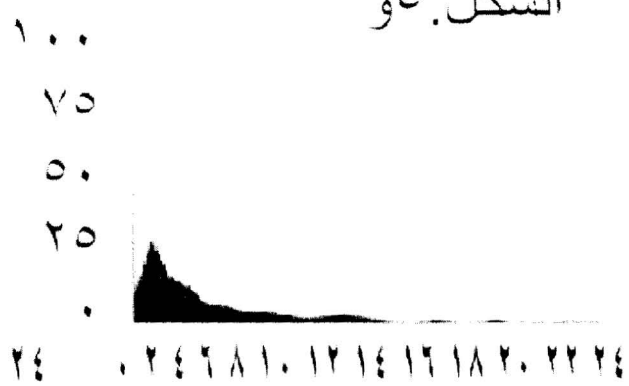




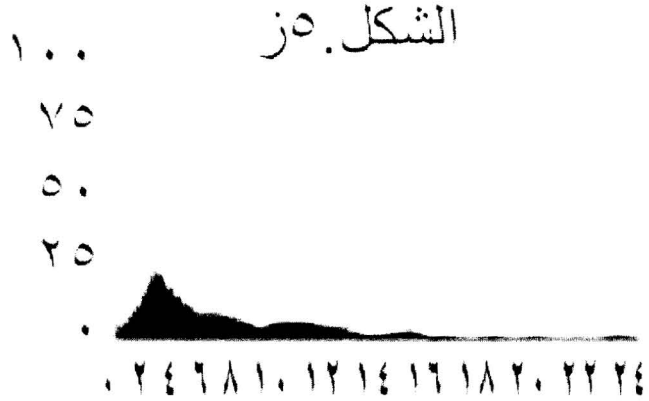
الشكل ٥ه



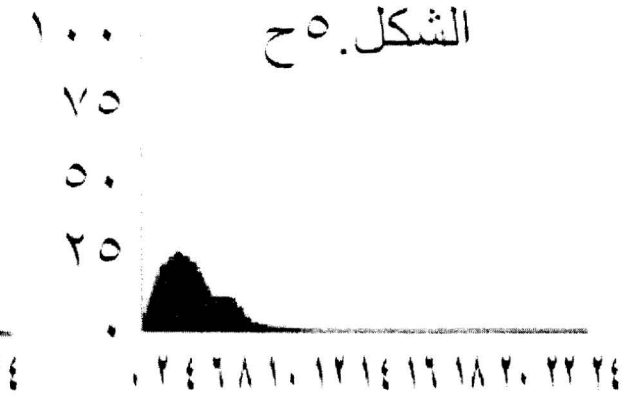
الشكل ٥و



الشكل ٥ز



الشكل ٥ح



الشكل ١٦

الشكل ٦ب

الشكل ٦ج

الشكل ٦د

الشكل ٦ه

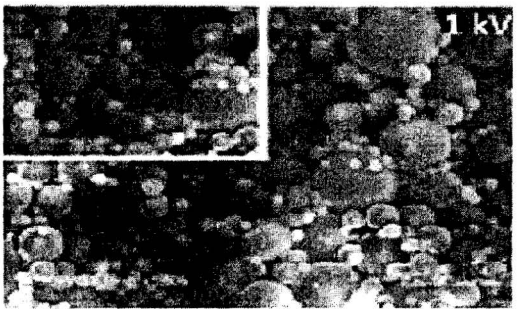
الشكل ٦و

الشكل ٧ب

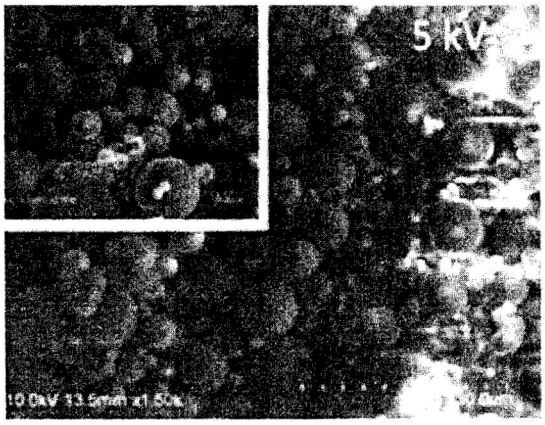
الشكل ١٧أ

MA 46502A1

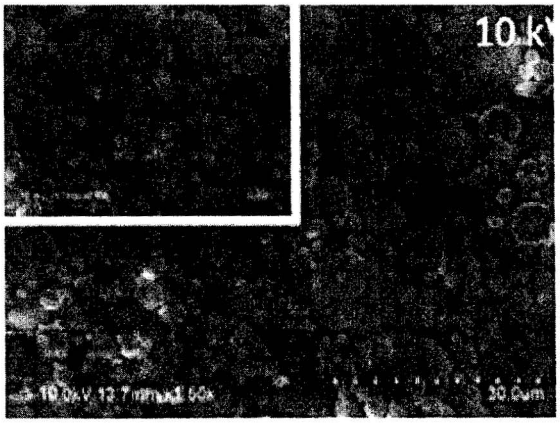
الشكل ٨ب



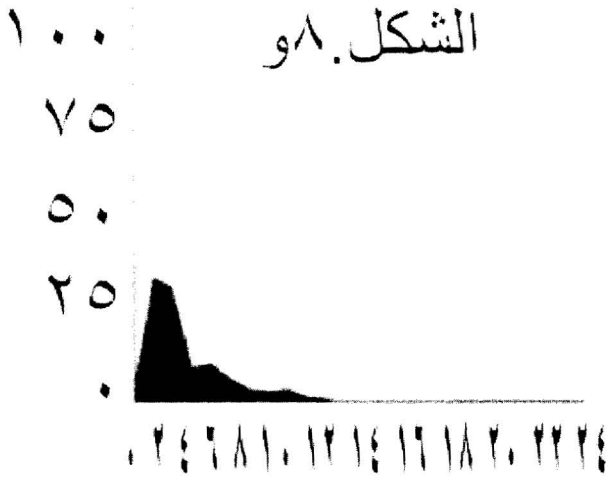
الشكل ٨ج



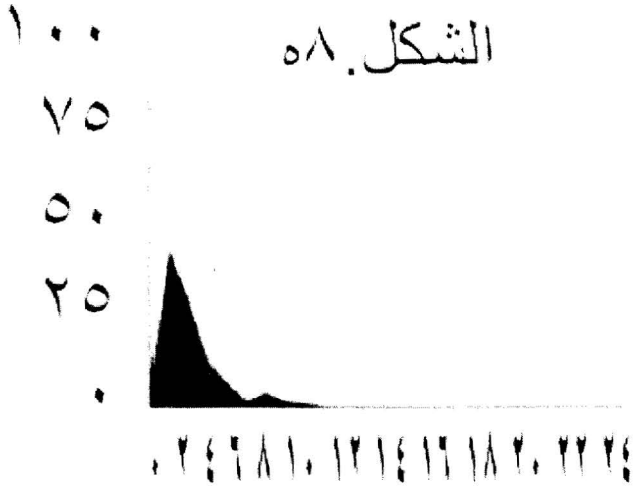
الشكل ٨د



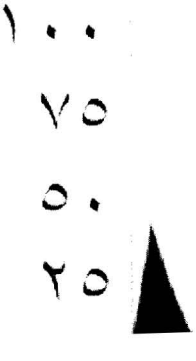
الشكل ٨و



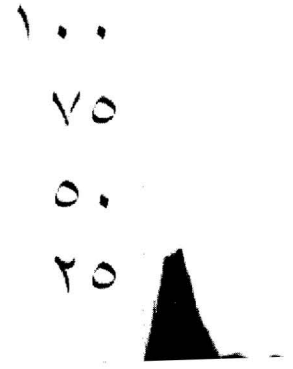
الشكل ٨ه



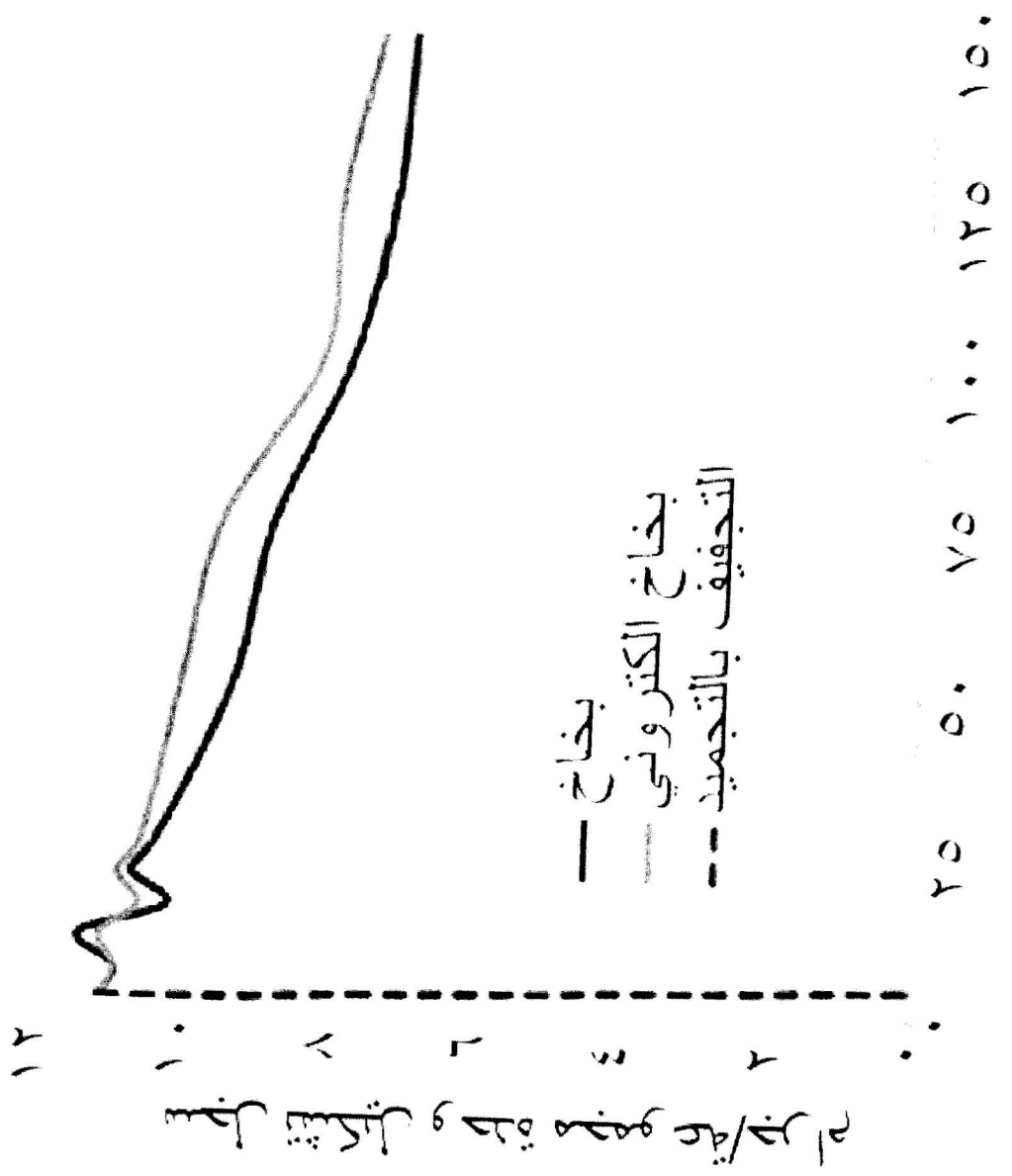
الشكل ٨ح



الشكل ٨ز



الشكل ٩



MA 46502A1

ROYAUME DU MAROC
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

OMPIC

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 46502	Date de dépôt : 20/12/2017 Date d'entrée en phase nationale : 26/07/2019 Date de priorité: 30/12/2016
Déposant : BIOINICIA,S.L and CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFCAS(CSIC)	
Intitulé de l'invention : INSTALLATION ET PROCÉDÉ D'ENCAPSULATION INDUSTRIELLE DE SUBSTANCES THERMOLABILES	

Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com, et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales
- ☒ Cadre 1 : Base du présent rapport
- ☐ Cadre 2 : Priorité
- ☐ Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité
- ☐ Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté
- ☐ Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention
- ☐ Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité
- ☒ Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Examinateur: Abdelfettah EL KADIRI	**Date d'établissement du rapport** : 02/02/2021
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

ROYAUME DU MAROC OFFICE MAROCAIN de la PROPRIETE INDUSTRIELLE et COMMERCIALE CASABLANCA

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
  25 Pages
- Revendications
  24
- Planches de dessin
  9 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : B01J13/04, A23P10/30
CPC : A23P10/30, A61K2035/128, A61K9/1652, A61K9/1658, A61K9/1664, A61K9/1694

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X Y	**WO 0066256 A1 (ACUSPHERE INC [US]) (2000-11-09)** page 3, lignes 1-2 page 5, ligne 8 - ligne 18 page 9, ligne 18 - page 14, ligne 21	1-3, 5-21 4, 22-24
X	**WO 2012058575 A2 (VELICO MEDICAL INC [US]; HUBBARD DENNIS BRIAN [US]; HALEY MICHAEL [US]) (2012-05-03)** page 8, paragraphe [0046]; figure 3 page 9, paragraphe [0050] - page 11, paragraphe [0055]; figure 7 page 18, paragraphe [0082] - page 19, paragraphe [0084]; figures 11, 12	1-3,5-10
Y	**EP 2724775 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]) (2014-04-30)** colonne 5, paragraphe [0027] - page 9, paragraphe [0029]; revendication 1, 10; figures; exemples	4,22-24
X	**WO 2010039036 A1 (FRIESLAND BRANDS BV [NL]; VOS HENDRIK [NL]; POORTINGA ALBERT THIJS [NL) (2010-04-08)** page 6, ligne 15 - ligne 20; exemple 1 page 10, ligne 15 - page 11, ligne 2	1
A	**US 2003230819 A1 (PARK KINAM [US] ET AL) (2003-12-18)** page 7, paragraphe [0083]; figure 8 page 4, ligne [0047] - page 5, ligne [0054]	1-24

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« **X** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« **Y** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« **A** » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« **P** » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« **E** » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté

- Remarques de clarté

La demande ne satisfait pas aux exigences de l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13, car l'objet de la revendication 10 n'est pas clair. En effet, l'expression «un certain degré d'inclinaison» dans la revendication 10 est vague et englobe également une entrée qui est sensiblement parallèle à l'autre.

Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 4, 10, 15-24 Revendications 1-3, 5-9, 11-14	Oui Non
Activité inventive	Revendications aucune Revendications 1-24	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-24 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO 0066256 A1
D2 : WO 2012058575 A2
D3 : EP 2724775 A1
D4 : WO 2010039036 A1

1. Nouveauté

1.1. Le document D1 (page 3, lignes 1-2; page 5, ligne 8 - ligne 18; page 9, ligne 18 - page 14, ligne 21, décrit un procédé et un appareil pour sécher des particules thermolabiles à basse température. Dans un mode de réalisation préféré, les particules peuvent consister en un matériau d'encapsulation comprenant de plus petites particules d'agent diagnostique ou thérapeutique dispersées dans le matériau solide de chaque particule. L'agent d'encapsulation peut être des protéines ou des polysaccharides. L'appareil comprend une unité d'injection, une unité de séchage et une unité de collecte. L'unité d'injection comprend une entrée de gaz d'atomisation, une entrée de solution et une sortie pour les gouttelettes. On décrit des températures de séchage inférieures à 40 ° C. La température de sortie est même inférieure à 12 ° C. Ces gouttelettes sont introduites dans une unité de séchage longitudinale qui comprend également une entrée pour un gaz de séchage. Des températures de séchage inférieures à 40 ° C sont décrites. La température de sortie est même inférieure à 12 ° C. Par la sortie de l'unité de séchage, les particules se déplacent vers la collection u nit et le gaz de séchage est évacué.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-3, 8, 9, 11-14 manque de nouveauté conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

1.2. Le document D2 (page 8, paragraphe [0046]; figure 3; page 9, paragraphe [0050] - page 11, paragraphe [0055]; figure 7; page 18, paragraphe [0082] - page 19, paragraphe [0084]; figures 11, 12) décrit un appareil de séchage comprenant une tête de séchage par atomisation pouvant être fixée à un fournisseur de gaz d'injection et un échantillon liquide. La tête de séchage par atomisation fournit un écoulement aérosol d'échantillon liquide qui est introduit dans une unité de séchage allongée et exposé à un gaz de séchage. Via la sortie de l'unité de séchage, les particules sont collectées dans l'unité de collecte. L'humidité (= solvant) dans le gaz de séchage est condensée et le gaz de séchage est recyclé. Le gaz est également préchauffé avant injection. L'entrée d'injection de gaz peut également être un collecteur.

D2 anticipe donc l'objet des revendications 1-3, 5-9. Et ainsi l'objet des revendications 1-3, 5-9 manque de nouveauté conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

1.3. Le document D4 (page 6, ligne 15 - ligne 20; exemple 1; page 10, ligne 15 - page 11, ligne 2) décrit un appareil comprenant une entrée pour un gaz qui est injecté dans une émulsion avant atomisation, une entrée pour un flux d'air co-coulant avec le jet de gouttelettes atomisées dans une tour de séchage et une unité de collecte. L'appareil décrit dans ledit document divulgue toutes les caractéristiques de l'appareil de la présente revendication 1.

1.4. Aucun document de l'état de l'art ne divulgue les mêmes caractéristiques techniques contenues dans les revendications 4, 10, 15-24, par conséquent, l'objet des revendications 4, 10, 15-24 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

2.1. Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche pour l'objet de la revendication 10.
L'utilisation de 2 entrées pour l'injection de gaz est considérée comme une caractéristique de construction. La présente demande ne fournit aucun exemple montrant l'importance de ladite caractéristique. De plus, la portée de ladite revendication n'est pas claire (voir).

Par conséquent, l'objet de la revendication 10 est dépourvu d'activité inventive au regard de D1 ou D2.

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche pour l'objet des revendications 15 à 21.
L'objet de ces revendications diffère de D1 en ce que le précurseur d'encapsulation est un (poly) saccharide ou une protéine particulière.
D1 (p. 14, l. 3) décrit déjà des protéines et des polysaccharides en tant que polymères d'encapsulation appropriés.
Aucun effet technique particulier n'est associé à la sélection des composants selon les revendications 15 à 21.
Par conséquent, l'objet de ces revendications doit être considéré comme un choix arbitraire parmi les protéines et (poly) saccharides connus.

Par conséquent, l'objet des revendications 15 à 21 manque d'activité inventive au regard de D1, conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2.2. D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche pour l'objet de ces revendications.

L'objet de la palourde 4 diffère de celui de D1 en ce qu'un électro-nébuliseur est utilisé à partir des gouttelettes. Les revendications 22 à 24 concernent des caractéristiques relatives à la tension.

L'effet technique est que de très petites gouttelettes peuvent se former. L'utilisation d'un électro-nébuliseur a déjà été employée dans le même but (pour former des nano-capsules en utilisant du lait de sérum comme précurseur d'encapsulation) dans un procédé similaire (voir D3 (colonne 5, paragraphe [0027] - page 9, paragraphe [0029]); revendications 1, 10; figures; exemples). Le document D3 souligne également que les températures élevées sont évitées. Une tension comprise entre 12 et 14 kV est utilisée dans les exemples de D3.

Du paragraphe [0027], il s'ensuit qu'une étape de séchage ultérieure est également implicite. Il serait évident pour l'homme du métier, à savoir lorsque le même résultat doit être obtenu, d'appliquer ces caractéristiques avec l'effet correspondant à l'appareil et au procédé selon D1, en arrivant ainsi à un appareil et un procédé selon les revendications 4 et 22-24.

Par conséquent, l'objet des revendications 4, 22 à 24 est dépourvu d'activité inventive au vu de D1 en combinaison avec D3, conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.