



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 995**

51 Int. Cl.:  
**B01J 13/02** (2006.01)  
**B01J 13/14** (2006.01)  
**B01J 13/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02700482 .9**  
86 Fecha de presentación : **25.02.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1363730**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Procedimiento para producir microcápsulas que implica inversión de fase.**

30 Prioridad: **26.02.2001 GB 0104698**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2007**

73 Titular/es: **Syngenta Limited**  
**European Regional Centre Priestley Road**  
**Surrey Research Park**  
**Guildford Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es: **Casson, Brian, Derek;**  
**Dawson, Stephen;**  
**George, Neil y**  
**Shirley, Ian M.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 273 995 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 273 995 T3

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir microcápsulas que implica inversión de fase.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir microcápsulas que contienen un aceite, que están en dispersión en agua.

Se conocen microcápsulas que contienen aceite que están en dispersión en agua. Tienen amplia aplicabilidad comercial, por ejemplo como formulaciones para liberación lenta, o para proporcionar una barrera de polímero que reduzca el contacto físico entre un usuario y el material encapsulado.

10 Estas microcápsulas se producen típicamente por un procedimiento en el que el aceite se dispersa por medio de un dispersador de alta cizalladura en agua en presencia de un tensioactivo de modo que se forma una dispersión de gotas de aceite en agua, seguida de una etapa de encapsulación en la que, típicamente, se hacen reaccionar dos o más materiales precursores de polímero para formar una pared de cápsula polimérica alrededor de las gotas de aceite.

Un problema con este conocido procedimiento es que el uso de dispersores de alta cizalladura es relativamente intenso en energía y también requiere equipo algo especialista, particularmente para producción a gran escala. Otro problema es que resulta difícil hacer microcápsulas pequeñas, por ejemplo alrededor de 1 micrómetro o menos, sin cantidades excesivas de tensioactivo. Hasta cierto punto, es posible reducir la cizalladura requerida usando más tensioactivo, o usar menos tensioactivo usando una cizalladura más alta, pero ninguna de las alternativas es deseable. Un problema todavía adicional es que la distribución del tamaño de partícula de las microcápsulas puede ser relativamente amplia y, en particular, puede ser de un nivel indeseable de partículas muy finas que pueden conducir a problemas de toxicidad.

20 La presente invención permite la producción de microcápsulas de aceite que están en dispersión en agua por un procedimiento con un equilibrio mejorado de mezclado a cizalladura relativamente baja y niveles de tensioactivo relativamente bajos para un tamaño de microcápsula dado. El procedimiento también da una distribución de tamaño de microcápsula más estrecha que muchos procedimientos conocidos y permite la producción de microcápsulas pequeñas, por ejemplo en el intervalo nanométrico.

25 En el documento JP11188257 se describe la producción de una microcápsula que tiene un núcleo que se compone de un compuesto termoplástico insoluble en agua revestido con una cubierta de poliurea. La microcápsula se prepara formando en primer lugar una emulsión de agua en aceite usando un tensioactivo no iónico especificado y añadiendo posteriormente agua para inducir inversión de fases y formar una emulsión de aceite en agua.

30 En el documento WO 97/03657 se describe un procedimiento para la microencapsulación de un agente para formar un producto microencapsulado por medio de un procedimiento que se describe en el documento como "nanoencapsulación de inversión de fases" o "NIF". Se dice que NIF difiere de los procedimientos de encapsulación existentes en que es esencialmente un procedimiento en una etapa, es casi instantáneo y no requiere emulsión del disolvente. Se afirma que, en condiciones apropiadas, se pueden forzar las soluciones de polímero de baja viscosidad a invertir la fase en partículas de polímero esféricas fragmentadas cuando se añaden a no-disolventes apropiados.

Los autores de la presente invención han encontrado que se pueden obtener ventajas significativas si se usa inversión de fases inducida por temperatura para formar sistemas microencapsulados.

45 Según la presente invención se proporciona un procedimiento para hacer microcápsulas de un aceite que están en dispersión en agua que comprende las etapas de:

- 50 i) formar una dispersión inicial de aceite en agua en presencia de un tensioactivo,
- ii) calentar la dispersión inicial por encima de su temperatura de inversión de fases, para formar una composición de fase bicontinua,
- 55 iii) permitir o inducir que se enfríe la composición por debajo de la temperatura de inversión de fases de modo que se forme una emulsión de gotas de aceite en el agua.
- iv) encapsular las gotas de aceite.

60 El término "aceite" se usa para dar a entender un líquido que no es miscible con agua bajo las condiciones del procedimiento. Existirá una amplia diversidad de materiales adecuados para uso como aceite para un experto en la técnica. Ejemplos incluyen aceite diesel, isoparafina, disolventes aromáticos, particularmente bencenos sustituidos con alquilo tales como fracciones de xileno o propilbenceno, y fracciones mixtas de naftaleno y alquilnaftaleno; aceites minerales, aceites blancos, aceite de ricino, aceite de girasol, queroseno, dialquilamidas de ácidos grasos, particularmente dimetilamidas de ácidos grasos tales como ácido caprílico; hidrocarburos alifáticos y aromáticos clorados tales como 1,1,1-tricloroetano y clorobenceno, ésteres de derivados de glicol, tales como acetato de n-butil, etil, o metil éter de dietilenglicol, el acetato de metiléter de dipropilenglicol, cetonas tales como isoforona y trimetilciclohexanona (dihidroisoforona) y ésteres tales como acetato de hexilo o heptilo, oleato de metilo o cinamato de octil metilo. Aceites preferidos son ciclohexano, decahidronaftaleno, xileno, aceite diesel, isoparafinas y bencenos y naftalenos sustituidos

## ES 2 273 995 T3

con alquilo, tales como los que se venden bajo la marca registrada SOLVESSO por Multisol Ltd, particularmente preferidas son las mezclas de decahidronaftaleno y SOLVESSO 200. Una mezcla de aceites aromáticos y alifáticos da un equilibrio particularmente bueno entre ingredientes activos que se disuelven y al mismo tiempo que requieren un mínimo de tensioactivo para formar microcápsulas pequeñas.

5

El aceite preferiblemente lleva un ingrediente activo soluble en aceite disuelto en él o un ingrediente activo dispersable disperso en él. El ingrediente activo soluble o dispersable en aceite es preferiblemente insoluble en agua. La expresión "insoluble en agua" según se usa aquí, no se debería tomar para dar a entender que ninguna traza de ingrediente activo se transfiere a la fase acuosa. Es suficiente que el ingrediente activo tenga una solubilidad en agua suficientemente baja de tal manera que solamente una proporción menor del ingrediente activo se transfiere desde la fase oleosa y se disuelve con ello en la fase acuosa. Naturalmente, cualquier ingrediente activo que se transfiera a la fase acuosa no será encapsulado y una excesiva transferencia de ingrediente activo a la fase acuosa puede incluso interferir con el procedimiento de encapsulación. Preferiblemente, la solubilidad del ingrediente activo en agua a 25°C es menor que 10 mg/ml, por ejemplo menor que 1 mg/ml y en particular menor que 0,1 mg/ml. Los ingredientes activos dispersables en aceite generalmente se retendrán dentro de la fase oleosa durante la emulsión y la inversión de fases. Así, el ingrediente activo dispersable en aceite tiene adecuadamente una afinidad mayor por la fase de oleosa que por la fase acuosa de modo que o no se transfiere de la fase oleosa a la fase acuosa como una dispersión durante la emulsión o sólo se transfiere una proporción menor de la fase oleosa.

10

15

20

Se apreciará que el procedimiento de la presente invención no depende críticamente de la naturaleza del ingrediente activo que se retiene generalmente dentro del aceite tanto durante la inversión de fases como en el producto final microencapsulado. De modo similar, la utilidad del ingrediente activo no es crítica y la expresión "ingrediente activo" según se usa aquí incluye cualquier material que tenga una utilidad que sea coherente con una presentación en forma microencapsulada. Ingredientes activos particularmente adecuados son productos agroquímicos, cosméticos, fragancias, pantallas solares, colorantes de tintas de imprimir, pigmentos, bronceadores, biocidas y productos farmacéuticos y veterinarios que incluyen sistemas de liberación de fármacos, solubles en aceite. Productos agroquímicos adecuados incluyen uno o más herbicidas, reguladores del crecimiento de plantas, fungicidas, insecticidas o nematocidas. Ejemplos ilustrativos de productos agroquímicos adecuados incluyen los insecticidas teflutrin, abamectin, lambda cihalotrin, y sus componentes isómeros tales como gamma cihalotrin y la familia de fungicidas estrobilurin. Los expertos en la técnica serán conscientes de los numerosos productos agroquímicos adecuados para encapsulación en el procedimiento de la presente invención. Productos agroquímicos adecuados se enumeran en trabajos de referencia estándar tales como Pesticide Manual editado por British Crop Protection Council. Productos farmacéuticos adecuados incluyen compuestos farmacológicamente activos tales como agentes anti-cáncer, esteroides, agentes anti-hipertensores, bloqueadores beta, agentes hipolipidémicos, anticoagulantes, antitrombóticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales, antibióticos, agentes anti-bacterianos, agentes antipsicóticos, agentes antidepresivos, sedantes, anestésicos, agentes anti-inflamatorios, antihistaminas, hormonas, inmuno-modificadores, o agentes anticonceptivos. El procedimiento de la presente invención no se limita a materiales activos conocidos hasta la fecha actual y será capaz de ser aplicado a ingredientes activos que se puedan desarrollar posteriormente.

25

30

35

40

También es posible usar un ingrediente activo líquido como aceite sin dilución adicional por disolvente. Ejemplos de ingredientes activos líquidos adecuados que se pueden usar como aceite son un éster líquido del herbicida 2,4-D, ésteres líquidos de los herbicidas fluazifop o fluazifop-P. Ingredientes activos insolubles en agua que tienen un punto de fusión por debajo de la temperatura de inversión de fases relevante se pueden dispersar en forma de material fundido. Un ejemplo de un material adecuado insoluble en agua de bajo punto de fusión es el fungicida picoxistrobin.

45

En algunos casos, la velocidad de liberación del material activo puede ser afectada significativamente por la naturaleza de la fase oleosa. La fase oleosa también puede ejercer un efecto adyuvante, aumentando la bioeficacia del ingrediente activo contenido en las formulaciones. Ejemplos adecuados de aceites que pueden ejercer un efecto adyuvante incluyen aceites minerales, aceites parafínicos, aceites diesel, aceites vegetales y especialmente los aceites vegetales esterificados tales como oleato de metilo o colzato de metilo.

50

La relación en volumen de aceite a agua es preferiblemente 10:90 a 90:10, más preferiblemente 15:85 a 60:40, lo más preferiblemente 20:80 a 50:50.

55

La dispersión inicial se puede hacer usando un agitador convencional tal como un agitador de paletas o un agitador de alta velocidad, tal como un Ultraturax (marca registrada de IKA Labortechnik) o un dispersador Silverson. El tamaño de partícula de la dispersión inicial no es crucial para la invención porque el tamaño de partícula encapsulada final se determina por las etapas (ii) y (iii) y el tipo y el nivel de tensioactivo. Por ejemplo, la dispersión inicial puede tener un tamaño de partícula cualquiera hasta aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o más, aunque se prefieren las dispersiones iniciales de entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ . La dispersión inicial no necesita ser estable a largo plazo, sólo necesita permanecer estable el tiempo suficiente para llevar a cabo la etapa (ii).

60

Se pueden usar métodos por lotes o en la conducción para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención. Los métodos en la conducción permiten la formación de la emulsión bombeando las fases oleosa y acuosa a través de un mezclador en la conducción. La emulsión así formada se puede bombear a una velocidad apropiada a través de un tubo calentado de modo que se eleve la composición por encima de su temperatura de inversión de fases. La fase bicontinua se bombea a continuación a un recipiente agitado a una temperatura por debajo de la temperatura de inversión de fases y se lleva a cabo a continuación la reacción de encapsulación.

65

## ES 2 273 995 T3

El tensioactivo comprende una porción hidrófila y una porción hidrófoba. La porción hidrófila tiene que comprender un resto soluble en agua que tenga una solubilidad reducida en agua a temperatura elevada de modo que la dispersión inicial tenga una temperatura de inversión de fases.

- 5 Un ejemplo de resto soluble en agua que tiene una solubilidad reducida en agua a temperatura elevada es un polímero que comprende unidades de etilenglicol, esto es, unidades de fórmula:



- 10 en la que R puede ser H o alquilo C1-4, preferiblemente H o metilo y n puede ser 2 a 100, preferiblemente 5 a 50, más preferiblemente 8 a 40. A estos grupos se hace referencia comúnmente como grupos poli(óxido de etileno). La porción hidrófila también puede comprender otros glicoles, tales como propilenglicol, con la condición de que el etilenglicol sume al menos 50% en peso de la porción hidrófila, preferiblemente al menos 75% en peso, más preferiblemente al  
15 menos 90% en peso y lo más preferiblemente todo.

Ejemplos de otros restos solubles en agua que pueden estar presentes son grupos aniónicos tales como grupos carboxilo o grupos sulfato, y grupos catiónicos tales como grupos amina cuaternarios.

- 20 Los tensioactivos basados en poli(óxido de etileno) son bien conocidos y ampliamente comercializados. Ejemplos son condensados de alquilfenoles con óxido de etileno y opcionalmente óxido de propileno, tales como los polietoxilatos de nonilfenol y los polietoxilatos de octilfenol vendidos bajo la marca registrada SYNPERONIC por Uniqema, copolímeros de bloques de poli(óxido de etileno y poli(óxido de propileno) disponibles bajo la marca registrada PLU-  
25 RONIC de BASF, productos de condensación de ésteres de sorbitán y óxido de etileno disponibles bajo la marca registrada TWEEN, condensados de alcanoles C8 a C30 con 2 a 80 proporciones molares de óxido de etileno y opcionalmente óxido de propileno, y tensioactivos poliméricos tales como copolímeros acrílicos y vinílicos de acrilato o metacrilato de poli(etilenglicol) con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acrilato de butilo.

- La porción hidrófoba del tensioactivo comprende un resto que es soluble en el aceite. Por lo tanto, el tensioactivo se elige de modo que tenga una porción hidrófoba apropiada dependiendo del aceite que se está usando y, para los expertos en la técnica, existirán fácilmente restos hidrófobos adecuados. Por ejemplo, grupos alquilo generalmente son solubles en disolventes de hidrocarburos alifáticos y grupos aromáticos generalmente son solubles en disolventes aromáticos. También se pueden usar grupos mixtos alifáticos y aromáticos, tales como alquilfenoles, particularmente alquil C4-20 fenoles, tales como nonil u octil fenoles.

- 35 Tensioactivos particularmente útiles son los etoxilatos de alquilfenol, que tienen 2 a 100 unidades de óxido de etileno.

- Se pueden usar mezclas de tensioactivos. Por ejemplo, mezclas de tensioactivos basados en óxido de etileno o mezclas de tensioactivos basados en óxido de etileno y tensioactivos no iónicos, siempre con la condición de que la dispersión inicial tenga una temperatura de inversión de fases.

- La cantidad de tensioactivo es preferiblemente 0,5 a 30% en peso basada en el peso del aceite, más preferiblemente 5 a 25%, lo más preferiblemente 7 a 20%, particularmente 8 a 18%.

- En la etapa (ii), la temperatura de inversión de fases es la temperatura a la que la afinidad del tensioactivo por cada una de las fases es la misma. A esta temperatura, la tensión interfacial entre las fases está en un mínimo. Esto da como resultado la formación de una composición de fase bicontinua, en la que hay regiones de fase oleosa y fase acuosa, separadas por tensioactivo, pero estas regiones no tienen forma predeterminada y en particular no tienen la estructura típica de dispersión de gotas en una fase continua. La rotura de esta fase bicontinua es la que permite la formación de gotas muy pequeñas cuando la mezcla se enfría posteriormente.

- Por lo tanto, se ha de apuntar que mientras el procedimiento de la presente invención implica la formación de una fase bicontinua en la región de la temperatura de inversión de fases, tanto la dispersión inicial formada en la etapa (i) como la dispersión que se encapsula en la etapa (iv) después de enfriar por debajo de la temperatura de inversión de fases son dispersiones de aceite en agua. Mientras que el alcance de la presente invención no impide que haya un cambio en la relación de fases acuosa y orgánica, una característica de la presente invención es que la inversión de fases tiene lugar como resultado del cambio en la temperatura en la región de la temperatura de inversión de fases y en la mayoría de las realizaciones de la invención no habrá cambio en la relación de fases acuosa y orgánica.

- La temperatura de inversión de fases se puede determinar observando una muestra de la dispersión de la composición producida en la etapa (i) bajo un microscopio que está provisto de una placa de calentamiento. A medida que sube la temperatura y pasa por la temperatura de inversión de fases, se puede ver claramente que la emulsión inicial de aceite en agua se rompe en una fase continua. Este cambio tiene lugar sobre un intervalo de temperatura relativamente pequeño de alrededor de 0,5°C, cuyo extremo superior se considera como la temperatura de inversión de fases. Si la temperatura sube más, típicamente 2-10°C más, la fase continua se rompe una vez más en una emulsión compleja de agua en aceite. En la etapa (ii), no hay beneficio en calentar a temperaturas muy por encima de la temperatura de inversión de fases, y esto tiene el inconveniente de usar más energía y requiere más tiempo de proceso tanto en el

## ES 2 273 995 T3

calentamiento como en el enfriamiento posterior. Típicamente, la mezcla se calienta alrededor de 5 a 10°C por encima de la temperatura de inversión de fases. Típicamente, las temperaturas de inversión de fases están en la región de 30 a 90°C.

5 Preferiblemente la mezcla se agita cuando está por encima de la temperatura de inversión de fases. La agitación se puede aplicar usando un agitador sencillo de baja cizalladura, por ejemplo un agitador de paletas, a velocidades bajas, por ejemplo alrededor de 300 rpm. Se pueden usar agitadores de alta velocidad, pero no son necesarios, porque sólo es necesario mantener mezclada la composición y no hay requisito de romper físicamente las gotas.

10 En una modificación del procedimiento, se pueden combinar las etapas (i) y (ii) para que se pueda hacer la emulsión inicial a la temperatura de inversión de fases o por encima de ella. Por ejemplo, el aceite se puede verter y agitar en agua a una temperatura por encima de la temperatura de inversión de fases, si es necesario con calentamiento para mantener la temperatura por encima de la temperatura de inversión de fases.

15 Generalmente se continúa la agitación en la etapa (iii) cuando la mezcla se enfría por debajo de la temperatura de inversión de fases. Preferiblemente, la agitación se continúa hasta que las gotas de aceite han sido encapsuladas. Puede preferirse enfriar la mezcla rápidamente en la etapa (iii) porque esto puede minimizar la coalescencia de la emulsión antes de la encapsulación. Por ejemplo, se puede enfriar la mezcla a una velocidad de 1°C por minuto o más rápidamente. En una realización de la presente invención se puede conseguir un enfriamiento más rápido añadiendo  
20 agua fría a la dispersión, con lo que cambia simultáneamente la relación de fases acuosa y orgánica.

Si se desea, se pueden repetir las etapas (ii) y (iii) una o más veces antes de la encapsulación de las gotas de aceite en la etapa (iv). En algunas circunstancias, la realización de ciclos alrededor de la temperatura de inversión de fases puede producir de esta manera una dispersión más fina.

25 La etapa (iv) de encapsulación se lleva a cabo formando una pared de polímero alrededor de las gotas de aceite. Preferiblemente la pared de polímero se forma por la reacción de dos o más precursores de polímero. Son conocidos muchos precursores de polímero de este tipo y se pueden seleccionar adecuados precursores de polímero y condiciones de reacción por un experto en la técnica para proporcionar un espesor y una durabilidad de película de polímero  
30 que oscilan desde paredes de polímero relativamente transitorias que se pueden romper fácilmente hasta paredes de polímero relativamente duraderas que proporcionan liberación lenta a lo largo de un período de tiempo considerable. También se conocen precursores de polímero que proporcionan un material de pared de polímero que es degradado por factores externos. Así, por ejemplo, una vez que se diluye en agua una formulación de producto agroquímico para aplicación a una cosecha objetivo, el material de la pared de polímero se puede romper por el cambio en la presión  
35 osmótica dentro de las gotas encapsuladas o por ejemplo se puede degradar por la acción de la luz solar.

Un ejemplo adicional es la incorporación a la pared de grupos que pueden ser químicamente escindidos por reactivos apropiados. La incorporación de grupos de base escindible de este tipo en paredes de aminoplasto se describe en el documento WO 00/05951.

40 Precursores de polímero generalmente comprenden dos o más componentes que reaccionan entre sí para formar una pared de polímero reticulado. Se conoce una amplia gama de precursores de polímero para uso en encapsulación. Poliisocianatos que se pueden hacer reaccionar con poliaminas, con polioles o con politioles. Cloruros de ácidos poli-  
45 funcionales que se pueden hacer reaccionar con polioles o poliamidas. Resinas de aminoplasto, tales como melamina formaldehídos y fenol formaldehídos que se pueden hacer reaccionar con polioles o politioles.

Dependiendo de la solubilidad de los componentes que forman la pared en el aceite y en el agua, un componente se puede disolver en el aceite y el otro componente se puede disolver en el agua de modo que la reacción entre los dos para formar la pared de la cápsula se produzca en la interfase entre los dos.

50 Alternativamente, en un procedimiento preferido, en el caso en que la reacción entre los componentes es relativamente lenta en ausencia de catalizador, los componentes se pueden disolver conjuntamente en el aceite antes de hacer la dispersión inicial y se puede añadir al agua un catalizador de transferencia de fase soluble en agua en la etapa (iv) para inducir la reacción entre ellos para formar la pared de la cápsula en la superficie de la gota de aceite.

55 Este tipo de procedimiento se ilustra por aminoplastos que se pueden hacer reaccionar con un reticulador tal como un politiol según se describe por ejemplo en los documentos USP 4956129 y USP 5332584. La reacción entre los dos componentes es lenta en ausencia de catalizador y ambos componentes se pueden disolver conjuntamente en el aceite. La reacción que forma la pared se puede iniciar añadiendo al agua un catalizador de transferencia de fase soluble  
60 en agua. Por ejemplo, una resina de aminoplasto, tal como Beetle 80 (una urea formaldehído esterificada, marca registrada de American Cyanamid) se puede disolver en el aceite, conjuntamente con un reticulador, por ejemplo un politiol tal como tetraquis(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol previamente a la etapa (i), y luego se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como un alquilnaftaleno sulfonato sódico a la emulsión después de la etapa  
65 (iii) para inducir que se forme una pared de polímero en la interfase aceite/agua de modo que se encapsulen las gotas de fase oleosa.

Un tipo adicional de procedimiento por el que se pueden formar paredes de aminoplasto se describe en el documento WO 01/19509.

## ES 2 273 995 T3

Los principios químicos de los coacervatos también se pueden emplear con buen efecto para estas formulaciones. Se conocen muchas técnicas para producir un coacervato. Técnicas de este tipo incluyen sistemas de gelatina/goma arábica y los efectos de emparejamiento sintético de los sistemas poliméricos aniónicos/catiónicos.

5 Se apreciará que la presente invención proporciona microcápsulas que contienen el aceite, que contienen opcionalmente un material activo soluble en aceite y una fase acuosa continua distinta separada de la misma por las paredes de la microcápsula. Por lo tanto, es posible incluir en la fase continua un material activo soluble en agua. Dicho material activo soluble en agua puede ser un material que es incompatible con cualquier material activo soluble en aceite presente, por ejemplo un segundo producto agroquímico o un adyuvante agroquímico. Alternativamente, puede ser deseable incluir un segundo material activo en la fase acuosa continua para proporcionar una acción rápida que se sigue posteriormente por un efecto de liberación lenta del material encapsulado.

15 Las microcápsulas producidas por el procedimiento de la presente invención se pueden usar para una amplia gama de aplicaciones, dependiendo del ingrediente activo. Por ejemplo, productos agroquímicos encapsulados producidos según la presente invención se pueden aplicar a las plantas o al suelo tanto para exterminar o inhibir las plantas no deseadas en el caso de que el ingrediente activo sea un herbicida o para exterminar plagas tales como insectos, hongos o nematodos cuando el ingrediente activo es un insecticida, fungicida o nematocida respectivamente.

### Ejemplo 1

20 Este Ejemplo ilustra la preparación de microcápsulas de teflutrin. Una fase oleosa que era una mezcla de Solvesso 200 (un alquilnaftaleno de Multisol Ltd, Nantwich UK: 6,37 g), decahidronaftaleno (una mezcla de cis y trans, de Aldrich: 6,37 g), Beetle 80 (una resina urea-formaldehído esterificada de Cyanamid: 1,59 g), Q43 (tetraquis(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol de Aldrich: 0,68 g) y teflutrin (insecticida de Syngenta Agrochemicals: 1,5 g) se dispersó en una solución de Synperonic OP11 (tensoactivo de polietoxilato de nonilfenol que tiene un promedio de 25 once unidades de óxido de etileno de Uniqema, UK: 2,0 g) en agua desionizada (35 g) usando un dispersor Ultraturax (de IKA Labortechnik) a 9500 rpm durante 1 minuto para formar una dispersión inicial. La cantidad de tensoactivo fue de 12,1% en peso, basado en el peso de la fase oleosa. La dispersión inicial tenía una mediana de tamaño de partícula de 2,9  $\mu\text{m}$  (medida por dispersión de luz láser usando un Malvern Mastersizer).

30 Se transfirió una gota de esta dispersión inicial por medio de un tubo capilar a un cubre de microscopio y se cubrió esta muestra con un segundo cubre y se sellaron entre sí los bordes de los dos cubres usando "Superglue" (un adhesivo de cianoacrilato de acción rápida). La muestra sellada se colocó en una placa calentada de un microscopio y se hizo subir la temperatura lentamente (aproximadamente 4°C por minuto). Observando la muestra a través del microscopio (ampliación de 2000X) se pudo ver claramente a las gotas de la dispersión crecer y coalescer en regiones indistintas a 35 a 67°C o por encima, y volver a formar una dispersión por debajo de esta temperatura. La transición tuvo lugar con 0,5°C. Así, se midió que la temperatura de transición de fases de la dispersión fue 67°C.

40 Volviendo a la dispersión inicial principal, se hizo subir la temperatura a aproximadamente 2°C/min hasta 77°C mientras el dispersor Ultraturax se hacía funcionar a 9500 rpm y luego se hizo bajar la temperatura, a aproximadamente 2°C/min, hasta 57°C con el dispersor todavía funcionando. Finalmente se dejó enfriar la emulsión hasta 40°C. La emulsión tenía una mediana de tamaño de partícula de 377 nm (medida por dispersión de luz láser usando un Malvern Mastersizer).

45 Se retiró el dispersor Ultraturax y se agitó la emulsión a 100 rpm usando un agitador de paletas. Se hizo bajar el pH a 1,9 añadiendo ácido sulfúrico concentrado. Se añadió Petrobaf (catalizador de transferencia de fase de alquilnaftaleno sulfonato sódico de Witco: 0,5 G) y se agitó la mezcla a 40°C toda la noche para llevar a cabo la etapa de encapsulación. Se hizo subir el pH a 7 por adición de solución al 0,5% de hidrógeno carbonato sódico.

50 Las cápsulas resultantes de teflutrin en Solvesso 200/decahidronaftaleno tenían un diámetro de 100 nm a 1000 nm según se midió por microscopio electrónico de barrido.

### Ejemplo 2

55 Este Ejemplo ilustra el uso de baja cizalladura para formar la dispersión inicial. Una fase oleosa que era una mezcla de Solvesso 200 (un alquilnaftaleno de Multisol Ltd, Nantwich UK: 6,37 g), decahidronaftaleno (una mezcla de cis y trans, de Aldrich: 6,37 g), Beetle 80 (una resina urea-formaldehído esterificada de Cyanamid: 1,59 g), y Q43 (tetraquis(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol de Aldrich: 0,68 g) se dispersó en una solución de Synperonic OP11 (tensoactivo de polietoxilato de nonilfenol que tiene un promedio de once unidades de óxido de etileno de Uniqema, 60 UK: 2,0 g) en agua desionizada (35 g) usando un agitador de paletas a 150 rpm durante 1 minuto para formar una dispersión inicial. La cantidad de tensoactivo fue de 12,1% en peso, basado en el peso de la fase oleosa. La dispersión inicial tenía una mediana de tamaño de partícula de 6,7  $\mu\text{m}$  (medida por dispersión de luz láser usando un Malvern Mastersizer).

65 Se transfirió una gota de esta dispersión inicial por medio de un tubo capilar a un cubre de microscopio y se cubrió esta muestra con un segundo cubre y se sellaron entre sí los bordes de los dos cubres usando "Superglue" (un adhesivo de cianoacrilato de acción rápida). La muestra sellada se colocó en una placa calentada de un microscopio y se hizo subir la temperatura lentamente (aproximadamente 4°C por minuto). Observando la muestra a través del microscopio

## ES 2 273 995 T3

(ampliación de 2000X) se pudo ver claramente a las gotas de la dispersión crecer y coalescer en regiones indistintas a 67°C o por encima, y volver a formar una dispersión por debajo de esta temperatura. La transición tuvo lugar con 0,5°C. Así, se midió que la temperatura de transición de fases de la dispersión fue 67°C.

5 Volviendo a la dispersión inicial principal, se hizo subir la temperatura a aproximadamente 2°C/min hasta 77°C mientras el agitador de paletas se hacía funcionar a 150 rpm y luego se hizo bajar la temperatura, a aproximadamente 2°C/min, hasta 57°C con el agitador todavía funcionando. Finalmente se dejó enfriar la emulsión hasta 40°C. La emulsión tenía una mediana de tamaño de partícula de 626 nm (medida por dispersión de luz láser usando un Malvern Mastersizer).

10 Se continuó la agitación a 150 rpm. Se hizo bajar el pH a 1,9 añadiendo ácido sulfúrico concentrado. Se añadió Petrobaf (catalizador de transferencia de fase de alquilnaftaleno sulfonato sódico de Witco: 0,5 G) y se agitó la mezcla a 40°C toda la noche para llevar a cabo la etapa de encapsulación. Se hizo subir el pH a 7 por adición de solución al 0,5% de hidrógeno carbonato sódico.

15 Las cápsulas resultantes de Solvesso 200/decahidronaftaleno tenían un diámetro de 100 nm a 1000 nm según se midió por microscopio electrónico de barrido.

### Ejemplo 3

20 Este Ejemplo compara el uso de inversión de fase inducida por temperatura según la presente invención y la inversión de fase inducida por cambio de relación de fases oleosa/acuosa.

25 La inversión de fases inducida por temperatura se llevó a cabo como sigue:

30 El sistema contenía 28,8% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 12,2% peso/peso de disolvente de alquilnaftaleno (Solvesso 200), 12,2% peso/peso de decahidronaftaleno (decalina) y componentes de encapsulación 3,1% peso/peso de resina de urea formaldehído (Beetle-80) y 1,3% peso/peso de tetraquis(3-mercaptopropionato) de pentaeritritol reticulante (Q43); la fase acuosa contenía 3,8% peso/peso de tensioactivo de etoxilato de octilfenilo (OP11). La emulsión directa a cizalladura baja (agitador de paletas, 300 rpm) produjo una dispersión con una amplia distribución de tamaño de gota.

35 Después de la emulsión directa se suspendió la agitación y se calentó la emulsión por encima de la temperatura de inversión de fases (55°C) y luego se enfrió rápidamente con agitación. Se activó durante una hora la polimerización interfacial mezclando después de adición de ácido sulfúrico concentrado (para ajustar el pH a 1,9) y un catalizador de transferencia de fase de alquilnaftaleno sulfonato (Petro BAF (1% peso/peso)). La dispersión encapsulada resultantes consistía en partículas en las que 90% en volumen estaba por debajo de 1,9  $\mu\text{m}$  y con una gran proporción hacia 200 nm y el microscopio electrónico de barrido (SEM) confirmó que el diámetro primario de cápsula era de cerca de 200 nm.

40 En una comparación bajo las mismas condiciones químicas, la inversión de fases se llevó a cabo a por medio de un cambio en la relación de fases de agua a aceite (inversión de fases catastrófica). La adición de agua (35 g), a lo largo de un período de una hora, a una mezcla de Solvesso 12,2% peso/peso decalina 12,2% peso/peso) y tensioactivo (OP11, 3,8% peso/peso) produjo una dispersión aceite en agua de gotas de 10  $\mu\text{m}$  sin gotas submicrométricas. Este tamaño de gota es típico para un sistema de agitación de baja energía (agitador de paletas como anteriormente). Una muestra después de la encapsulación a 20°C tenía un tamaño de partícula en el que 90% en de las partículas estaban por debajo de 250  $\mu$  y un pico primario alrededor de 15-20  $\mu$  e indicaba la presencia de algunas partículas de 200  $\mu$ .

45 Se repitió la emulsión pero se añadió el agua a lo largo de un período de 1 minuto en un intento de reducir el tamaño de gota. La adición rápida de agua produjo esencialmente el mismo resultado.

La comparación de distribuciones de tamaño de partícula mostró que se produjeron gotas mucho más pequeñas por inversión de fases inducida por temperatura que por la ruta catastrófica de inversión de fases.

### 55 Ejemplo 4

60 Este Ejemplo ilustra que es innecesario usar alta cizalladura durante la inversión de fases. El sistema contenía 28,8% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 12,2% peso/peso de Solvesso 200, 12,2% peso/peso de decalina y componentes de encapsulación 3,1% peso/peso de Beetle-80 y 1,3% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía 3,8% peso/peso de tensioactivo OP11. La emulsión directa produjo una dispersión fina de gotas de 2  $\mu$ . El sistema se calentó (65°C) y se enfrió rápidamente (40°C) en la presencia de una mezcladora de alta cizalladura (9500 rpm). Se añadió ácido sulfúrico para reducir el pH a 1,9 simultáneamente con Petro BAF para catalizar la polimerización interfacial (reacción de 20 horas). El diámetro de cápsula final fue aproximadamente de 200 nm por SEM.

65 Se repitió el procedimiento anterior excepto que no se agitó el sistema durante el calentamiento y se aplicó baja cizalladura durante el enfriamiento. La mezcla se separó en fases formando dos capas distintas cuando se calentó por encima de la temperatura de inversión de fases. Se aplicó agitación suave (300 rpm, agitador de paletas) cuando la temperatura alcanzó 65°C y se continuó durante las etapas de enfriamiento y encapsulación de la reacción. La

## ES 2 273 995 T3

distribución de tamaño previamente a la encapsulación fue la misma que para alta cizalladura y la dispersión del encapsulado consistió en partículas primarias del mismo tamaño. La agregación de algunas de estas partículas durante la encapsulación condujo a un pico alrededor de 1,5  $\mu\text{m}$  en la distribución de tamaño en volumen. Se generaron así partículas finas y se encapsularon sin necesidad de alta cizalladura.

### 5 Ejemplo 5

Se repitió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3 (encapsulación por el procedimiento de inversión de fases inducida por temperatura), excepto que se usó mezcladura de alta cizalladura durante el calentamiento y el enfriamiento y que cinamato de octilmetilo reemplazó a Solvesso en la fase oleosa. El sistema se calentó por encima de su temperatura de inversión de fases (67°C) y se enfrió rápidamente a 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 horas. La dispersión de cápsulas resultante fue muy estable con un diámetro de partícula de 200 nm.

### 15 Ejemplo 6

Se repitió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3 excepto que el sistema contenía 30% peso/peso de Exxate900 (un éster de acetato C-9) y 9% peso/peso de tensioactivo OP11. La emulsión directa de la mezcla produjo gotas de 7  $\mu$ . El sistema se calentó por encima de su temperatura de inversión de fases (65°C) sin agitación. La mezcla se enfrió rápidamente (20°C) con agitación (300 rpm, agitador de paletas) y el diámetro de gota encapsulada final fue de 3  $\mu$ .

### 20 Ejemplo 7

Se repitió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3. El sistema contenía 23,2% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 10% peso/peso de cinamato de octilmetilo, 10% peso/peso de insecticida de picxistrobín y componentes de encapsulación 2,2% peso/peso de Beetle-80 y 1% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía una mezcla de dos tensioactivo de etoxilados de nonilfenol, 24% peso/peso de NP30 y 6% peso/peso de NP8. La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño 2-10  $\mu$ . El sistema experimentó la inversión de fases a 75°C. SEM mostró que el diámetro primario de cápsula era de cerca de 200 nm.

### 30 Ejemplo 8

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 7 excepto que el sistema contenía 29,9% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 24,3% peso/peso de Exxate1000 (un éster de acetato C-10) 1% peso/peso de picxistrobín y componentes de encapsulación 3,2% peso/peso de Beetle-80 y 1,40% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía una mezcla de tensioactivos de etoxilato de alcohol (14,8% peso/peso SYNPERONIC A9) y dodecilsulfato sódico (0,16% peso/peso). La emulsión directa de las dos fases usando un agitador de paletas (300 rpm) produjo una dispersión fina de gotas de tamaño de 2  $\mu$ . El sistema experimentó una inversión de fases cuando se enfrió a 74°C. SEM mostró que el diámetro del material encapsulado primario era aproximadamente 200 nm.

### 40 Ejemplo 9

Se repitió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3. El sistema contenía 30,5% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 12,7% peso/peso de Solvesso 200 y 12,7% peso/peso de Decalina; la fase acuosa contenía 0,4% peso/peso de octadecanol y 3,8% peso/peso de tensioactivo de etoxilato de octilfenol (OP10). La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño de 2-10  $\mu$ . El sistema se calentó (90°C) y se enfrió lentamente (40°C) en presencia de un agitador de paletas (300 rpm). Se produjo una fina dispersión de cápsulas de 200 nm.

### 50 Ejemplo 10

Se repitió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3. El sistema contenía 28,8% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 0,6% peso/peso de azoxistrobín, 12,2% peso/peso de Solvesso y 12,2% de Decalina; la fase acuosa contenía 3,8% peso/peso de tensioactivo OP11. La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño de 2-10  $\mu$ . El sistema se calentó (70°C) y se enfrió lentamente (20°C) en presencia de un agitador de alta cizalladura (9500 rpm). Se produjo una fina dispersión de cápsulas de 200 nm.

### 55 Ejemplo 11

Un sistema de emulsión contenía 30,9% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 2,8% peso/peso de teflutrin, 11,9% peso/peso de Solvesso 200, 11,9% de Decalina y componentes de encapsulación 3,0% peso/peso de Beetle-80 y 1,3% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía 3,7% peso/peso de tensioactivo OP11. La emulsión directa produjo una dispersión de gotas de 2-10  $\mu$ . El sistema se calentó (75°C) por encima de su temperatura de inversión de fases (67°C) y se enfrió rápidamente (20°C) en la presencia de una mezcladora de alta cizalladura (9500 rpm). Se añadió ácido sulfúrico concentrado para reducir el pH a 1,9 simultáneamente con Petro BAF para catalizar la polimerización interfacial. La dispersión encapsulada tenía una distribución de tamaño bimodal con picos en 180 nm y 1,5  $\mu$ . SEM confirmó el tamaño de gota; SEM mostró claramente que la mayoría de las partículas era de tamaño submicrónico.

## ES 2 273 995 T3

### Ejemplo 12

Se siguió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3. El sistema contenía 30,1% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 24,5% peso/peso de oleato de metilo, 1% peso/peso picoxistrobin y componentes de encapsulación 3,2% peso/peso de Beetle-80 y 1,4% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía 14,9% peso/peso de SYNPERONIC A9. La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño de 2-10  $\mu$ . El sistema experimentó una inversión de fases a 78°C. SEM mostró que el diámetro de cápsula primaria era cerca de 200 nm.

### Ejemplo 13

Se siguió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3. El sistema contenía 30% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 18,7% peso/peso de Solvesso, 4,7% peso/peso de Decalina, 2% peso/peso de Abamectin y componentes de encapsulación 3,2% peso/peso de Beetle-80 y 1,4% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía 14,9% peso/peso de tensioactivo SYNPERONIC OP11. La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño de 2-10  $\mu$ . El sistema experimentó inversión de fases a 41°C. La dispersión encapsulada tenía una distribución de tamaño bimodal con picos en 200 nm y 25  $\mu$ . SEM mostró claramente que la mayoría de las partículas era de tamaño submicrónico. Las partículas más grandes se fusionaron en agregados de partículas primarias.

### Ejemplo 14

Se siguió el procedimiento general de la primera parte del Ejemplo 3 excepto que en este caso se usó fungicida fundido de picoxistrobin como ingrediente activo y como fase oleosa. El sistema contenía 11,4% peso/peso de fase oleosa; que consistía en 10% peso/peso de picoxistrobin y componentes de encapsulación 1% peso/peso de Beetle-80 y 0,4% peso/peso de Q43; la fase acuosa contenía una mezcla de dos tensioactivos de etoxilatos de nonilfenol, 21% peso/peso de NP30 y 9% peso/peso de NP8. La emulsión directa produjo gotas en el intervalo de tamaño de gotas en el intervalo de tamaño de 2-10  $\mu$ . El sistema experimentó inversión de fases a 67°C. El sistema cristalizó durante el procedimiento de polimerización, pero SEM confirmó que la encapsulación con éxito de gotas submicrónicas en la suspensión final.

# ES 2 273 995 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para hacer microcápsulas de un aceite que está en dispersión en agua que comprende las etapas de:

- 10 i) formar una dispersión inicial de aceite en agua en presencia de un tensioactivo,
- 10 ii) calentar la dispersión inicial por encima de su temperatura de inversión de fases, para formar una composición de fase bicontinua,
- 15 iii) permitir o inducir que se enfríe la composición por debajo de la temperatura de inversión de fases de modo que se forme una emulsión de gotas de aceite en el agua y
- 15 iv) encapsular las gotas de aceite.

20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el aceite es uno o más de ciclohexano, decahidronaftaleno, xileno, aceite diesel, isoparafina o un benceno o naftaleno sustituido con alquilo, en el que el grupo alquilo contiene 1 a 20 átomos de carbono.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el aceite es una mezcla de decahidronaftaleno y un alquilnaftaleno, en el que el grupo alquilo contiene 1 a 20 átomos de carbono.

25 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aceite tiene disuelto o disperso en él un ingrediente activo insoluble en agua.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el ingrediente activo se selecciona entre productos agroquímicos, cosméticos, fragancias, pantallas solares, colorantes de tintas de imprimir, pigmentos, bronceadores, biocidas y productos farmacéuticos y veterinarios que incluyen sistemas de liberación de fármacos, solubles o dispersables en aceite.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación de aceite a agua es de 10:90 a 90:10.

35 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tensioactivo comprende una porción hidrófila y una porción hidrófoba, y la porción hidrófila comprende un resto soluble en agua que tiene solubilidad reducida en agua a temperatura elevada y exhibe un punto de enturbiamiento en solución acuosa.

40 8. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la porción hidrófila comprende una cadena de etilenglicol de fórmula:



45 en la que R es H o alquilo C1-4, y n es 2 a 100.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tensioactivo está presente en una cantidad de 0,5 a 30% en peso basado en el peso de la emulsión total.

50 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se combinan las etapas (i) y (ii) haciendo la dispersión inicial por encima de la temperatura de inversión de fases.

55 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se encapsulan las gotas de aceite formando una pared de polímero alrededor de las gotas, en el que la pared de polímero está formada por reacción de dos o más precursores de polímero.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que los precursores que reaccionan para formar la pared de la cápsula se disuelven en la fase oleosa antes de hacer la dispersión inicial y se añade un catalizador de transferencia de fase soluble en agua a la fase acuosa en la etapa (iv) de modo que induzca la reacción entre ellos.

60 13. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que los componentes son una resina de aminoplasto y un reticulador.

65