

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 838 009**

51 Int. Cl.:

**B01J 2/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009 PCT/EP2009/051137**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009 WO09100995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09709542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 2254690**

54 Título: **Sistemas de producto estables en almacenamiento para formulaciones de premezcla, producción y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**13.02.2008 DE 102008000290**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.07.2021**

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)  
Rellinghauser Straße 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**TSCHERNJAEW, JURI;  
STENNER, PATRIK;  
PISULA, WOJCIECH;  
DREXEL, CLAUS-PETER;  
GOTTHEIS, MARTINA;  
SEITZ, TANJA y  
HITZLER, MARTN G.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 838 009 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).

## DESCRIPCIÓN

Sistemas de producto estables en almacenamiento para formulaciones de premezcla, producción y uso de los mismos

5 La presente invención se refiere a sistemas de producto estables en almacenamiento con alta latencia y buena estabilidad mecánica que son adecuados, entre otros, para formulaciones de premezcla. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de las formulaciones según la invención, así como a su uso.

10 La formulación de principios activos para dar sistemas de producto, que posibilita la liberación retardada en el tiempo de principios activos, presenta, con respecto a la administración convencional de principios activos, ventajas considerables. Así, pueden controlarse la dosificación de los principios activos y el sitio de la liberación y entregarse de manera continua los principios activos a lo largo de un periodo de tiempo más largo. De este modo puede conseguirse con frecuencia un aprovechamiento mejorado y una reducción de la cantidad de principio activo necesaria, lo que a su vez reduce los efectos secundarios, reduce el impacto medioambiental y protege los recursos naturales.

También se conocen por la bibliografía sistemas de producto para la liberación controlada de principios activos sensibles. Estos sistemas se utilizan para evitar la transformación o descomposición no deseada y mejorar la capacidad de almacenamiento de principios activos sensibles. Por lo demás, en algunas aplicaciones, por ejemplo, en el campo de los productos químicos para la construcción o en el caso de los adhesivos, pueden conseguirse ventajas de manipulación.

En el campo de los productos farmacéuticos se desea a menudo una liberación dirigida de los principios activos en una zona predeterminada del cuerpo. Para estos objetivos se desarrollaron igualmente sistemas de producto. 25 Sistemas de producto con liberación de principio activo retardada se utilizan igualmente con frecuencia en el campo farmacéutico. En este caso es importante administrar un principio activo de la manera más uniforme posible a lo largo de un periodo de tiempo más largo o liberar el principio activo en determinados puntos del cuerpo humano o animal. Un informe completo a este respecto se encuentra, por ejemplo, en "Modified-Release Drug Delivery Technology" (M.J. Rathbone, J. Hadgraft, M.S. Roberts, editors), Marcel Dekker Inc., Nueva York, 2003. Sistemas de producto similares se desarrollaron también para la liberación controlada de pesticidas y productos fitosanitarios adicionales. 30 Un resumen completo sobre este tema se encuentra en Park *et al.*, "Controlled release of pesticides from microparticles", páginas 89-136 en: Controlled-Release Delivery Systems for Pesticides (H.B. Scher, editor). Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1999.

35 Un concepto usado con frecuencia para la liberación de principio activo dirigida se basa en la incorporación del principio activo en una matriz adecuada, siendo la matriz en la mayoría de los casos una sustancia polimérica orgánica. La matriz puede estar diseñada de tal manera que el principio activo, mediante la difusión a través de la matriz o mediante la erosión o disolución de la matriz, llegue lentamente a su superficie, donde se pone en contacto con un disolvente adecuado. En otra variante, el material de matriz está diseñado de tal manera que un disolvente difunda a través del material de matriz y por consiguiente llegue al principio activo. Ambos sistemas tienen la desventaja de que la difusión es un proceso relativamente lento y que no pueden liberarse cantidades grandes de principio activo de una sola vez. Por consiguiente, ambos sistemas son adecuados solo para campos de utilización en los que es importante una liberación de principio activo uniforme, de larga duración. Además, en el caso de una estructura de partícula de este tipo, una parte considerable del principio activo se encuentra directamente sobre la superficie, lo que muy a menudo 45 puede conducir tanto a la descomposición de principios activos sensibles durante el almacenamiento como a la liberación inmediata no deseada del principio activo. Este problema es especialmente pronunciado cuando el sistema de producto se constituye en forma de micropartículas con un diámetro medio por debajo de 200 µm.

Ejemplos de sistemas con matriz orgánica son los productos descritos en los documentos WO 2004/072153 y WO 50 03/033027. A este respecto, resulta desventajosa la reducida estabilidad, en particular la reducida capacidad de carga por presión de estos sistemas, pudiendo provocar esta reducida capacidad de carga problemas durante el almacenamiento. Por lo demás, la utilización de estos productos está limitada a menudo a principios activos químicamente poco agresivos.

55 Otro sistema comprende la integración de un principio activo en un material portador poroso, por ejemplo, un óxido inorgánico, y el cierre de partes de los poros mediante un sistema de protección. De este modo se consigue que solo una parte de los poros sean accesibles para un disolvente y por consiguiente se ralentiza la liberación de principio activo. Sin embargo, en este sistema resulta desventajoso que el sistema libera el principio activo en cuanto entra en contacto con el disolvente, es decir en el caso de principios activos solubles y formulaciones de premezcla con al menos un disolvente correspondiente, tales sistemas de producto no son adecuados para una liberación dirigida del principio activo en el sitio de aplicación, dado que el principio activo entra en contacto con el disolvente y se libera ya durante el mezclado previo.

60 Un perfeccionamiento del sistema de producto mencionado anteriormente comprende el revestimiento completo de un material portador poroso que contiene principio activo con una capa protectora, de modo que todos los poros estén cerrados mediante la capa protectora. La liberación de principio activo puede tener lugar entonces o bien mediante la

5 difusión del principio activo a través de la capa protectora, lo que es a su vez un proceso lento y por regla general conduce a una liberación de principio activo incompleta. Alternativamente, el principio activo puede en tales sistemas tras la disolución de la capa protectora. Dado que la capa protectora se aplica por fuera del material portador, estos sistemas son muy sensibles a las cargas mecánicas durante la producción, el transporte o el uso de los sistemas de producto. Es decir, debido a la influencia mecánica se produce una destrucción al menos parcial de la capa protectora, de modo que de este modo se desencadena una liberación de principio activo no deseada. Por consiguiente, tales sistemas pueden utilizarse solo en campos especiales. Ejemplos de tales sistemas se encuentran, entre otros, en los documentos WO 02/098998, WO 00/51724, WO 2006/004481, CH 573212, EP-A-0 454 881 y CA 2 438 438.

10 Los productos dados a conocer en la publicación WO 02/098998 comprenden una matriz inorgánica, que se generan mediante un proceso de sol/gel. A este respecto se compleja en primer lugar un principio activo con una molécula portadora y el producto así obtenido se deposita en una matriz, que se genera mediante un proceso de sol/gel. Estos procedimientos son laboriosos y complejos en la manipulación, teniendo lugar la liberación de producto a través de las cavidades generadas durante la formación de la matriz. De este modo no se posibilita una liberación activa de los componentes, más bien se fijan las sustancias en una matriz y se liberan en presencia de un disolvente, sin que pueda controlarse el momento de la liberación. Así, la liberación del principio activo tiene lugar directamente mediante la adición de disolvente. Una liberación en un momento posterior no es posible.

20 La publicación WO 2006/004481 da a conocer un aditivo para pienso, que presenta propiedades antimicrobianas. El aditivo comprende un portador poroso, así como ácidos, que se incorporaron al portador como principios activos. Para el control de la liberación, el sistema comprende un núcleo con un ácido fuerte y una capa externa, que comprende un ácido, que presenta un valor de pH mayor, que el ácido del núcleo. A este respecto, el control de la liberación tiene lugar a través de un control de difusión, pudiendo ser la capa externa porosa, para posibilitar una difusión del ácido del núcleo hacia fuera.

25 Por lo demás, el documento WO 00/51724 describe un sistema para la liberación controlada de principios activos, que comprende una matriz inorgánica. La liberación del principio activo puede controlarse mediante la difusión. Esto significa que a través del tamaño de poro puede influirse en la velocidad de liberación. Sin embargo, por tanto, tales sistemas no pueden almacenarse junto con un líquido, en el que sea soluble el principio activo, dado que a este respecto el principio activo difunde obligatoriamente a la disolución. Aunque en el documento WO 00/51724 se expone también la posibilidad de una liberación controlada del principio activo, describiéndose diferentes señales de control, no se describe una solución concreta para el problema de una liberación controlada mediante una señal externa.

30 Además, la publicación CH 573212 describe una composición, que puede utilizarse en particular en agricultura. Esta composición comprende un material portador poroso, por ejemplo, tierra de diatomeas, un principio activo y una capa protectora, por ejemplo, a partir de compuestos orgánicos, que provoca un retardo de la liberación de principio activo. A este respecto, la capa protectora es soluble en un disolvente, en particular agua. En caso de contacto con agua, la capa protectora se disuelve tras un tiempo determinado por la solubilidad de la capa protectora. Tras la disolución de la capa protectora tiene lugar la liberación del principio activo bajo control de difusión. Sin embargo, en este sistema resulta desventajosa una mala manipulación, que dificulta un procesamiento de estos sistemas. En el caso de contacto con humedad, estos sistemas tienden a menudo a la agregación, por la que se dificulta una distribución controlada. De este modo, en el caso de una mezcla de esta composición con sustancias adicionales también están asociados problemas con el mantenimiento de las relaciones de la mezcla.

45 La solicitud EP-A-0 454 881 describe una composición, que comprende un material portador poroso, que está cargado con un ácido. Por lo demás, la composición presenta varias capas, que posibilitan una liberación controlada del ácido, pudiendo comprender la capa más externa compuestos ("anticoalescentes"), que pueden impedir una aglomeración de las partículas. La liberación del ácido puede tener lugar a través de diferentes procedimientos, que van acompañados en cada caso de una disolución o una destrucción de las capas protectoras. A este respecto resulta desventajosa en particular la procesabilidad o manipulación de las partículas. Así, los ácidos pueden liberarse involuntariamente en el caso de un tratamiento indebido de la composición. Esto es crítico en particular para las instalaciones en las que se procesan estas composiciones, dado que los ácidos pueden conducir a una corrosión de las instalaciones. Sin embargo, las instalaciones de materiales resistentes a los ácidos son caras. Si se utilizan tales instalaciones, entonces los ácidos también pueden procesarse directamente.

55 El documento CA 2 438 438 da a conocer partículas de silicato porosas, que están cargadas con principio activo. Las partículas están dotadas de una capa, que posibilitan una liberación controlada del principio activo. Las partículas descritas en este documento presentan los mismos problemas que también muestran las partículas según los documentos CH 573212 y EP-A-0 454 881.

60 Además, por el documento US 4414005 se conoce un sistema, en el que, compuestos, elementos o iones están encerrados en zeolitas, estrechándose o cerrándose los poros, por ejemplo, con silanos o boranos.

65 Por el documento WO 03/082360 se conocen partículas poliméricas esféricas con un reservorio interno, que contiene agentes terapéuticos.

Por el documento EP 0005302 se conoce un procedimiento para la impregnación de partículas porosas, teniendo lugar la liberación a través de una membrana porosa.

Por consiguiente, sigue existiendo una gran demanda de sistemas de producto adecuados, que presenten una alta estabilidad frente a cargas mecánicas y permitan una liberación de principio activo rápida y lo más completa posible en un determinado sitio o a partir de un determinado momento. Es decir, estos sistemas de producto no deben liberar durante el almacenamiento o durante el transporte al sitio de acción en la medida de lo posible nada de principio activo, pero liberar en el sitio de acción de la manera más rápida y más completa posible todo el principio activo.

Por tanto, el objetivo de la presente invención era producir sistemas de producto novedosos, que no presenten o solo en una medida reducida las desventajas mencionadas anteriormente de los sistemas de producto del estado de la técnica. Además, pretende ponerse a disposición un procedimiento para la producción de tales sistemas de producto.

Objetivos adicionales no mencionados explícitamente se obtienen del contexto general de la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones de la presente invención.

El objetivo mencionado anteriormente se alcanza sorprendentemente mediante sistemas de producto novedosos, tal como se definen y caracterizan en las reivindicaciones de la presente invención, así como en la siguiente descripción. Estos sistemas de producto novedosos se caracterizan porque un material portador se carga con al menos un principio activo y al menos un sistema de protección, estando dispuesto el sistema de protección en la mayor medida posible en los poros del material portador y no sobre su superficie. Además, se garantiza que todos o en su mayor parte todos los poros del material portador estén llenos de tal manera con el sistema de protección, que ningún disolvente pueda entrar en contacto con el principio activo. A diferencia de los sistemas de producto del estado de la técnica, los sistemas de producto según la invención presentan la ventaja de que no se producen liberaciones de principio activo no deseadas.

El sistema de protección de los sistemas de producto según la invención está diseñado además de tal manera que puede desactivarse de manera dirigida, de modo que se libere espontáneamente todo el principio activo o al menos una gran parte de todo el principio activo. Por consiguiente, los sistemas de producto según la invención presentan una latencia muy buena. Esta latencia puede diseñarse de tal manera que antes de la desactivación no pueda tener prácticamente ninguna o ninguna liberación de principio activo, pero después pueda tener lugar espontáneamente una liberación de principio activo.

Dado que el sistema de protección está dispuesto en su mayor parte o completamente en los poros y no como envuelta alrededor del material portador, los sistemas de producto según la invención son insensibles a las cargas mecánicas. Esto significa que las formulaciones según la invención pueden incorporarse a premezclas, sin que se libere el principio activo. Durante la producción de premezclas actúa por un lado fuerzas mecánicas sobre las partículas (debido al mezclador), pero por otro lado las formulaciones según la invención también entran en contacto con los componentes adicionales de la formulación de premezcla. Los sistemas de producto según la invención pueden incorporarse a tales formulaciones sin o en su mayor parte sin que se libere el principio activo. Sin embargo, en cuanto un determinado aporte de energía o una variación del entorno químico actúa sobre la premezcla, el principio activo se libera espontáneamente. Influencias ambientales tales como, por ejemplo, la humedad del aire y el contacto con disolventes no conducen a una liberación de principio activo prematura, es decir los sistemas de producto según la invención muestran una latencia muy buena. Por ejemplo, principios activos, que deben estar contenidos en alimentos, por ejemplo, yogur, pero no deben liberarse hasta llegar al estómago, pueden encapsularse con los sistemas de producto según la invención de tal manera que aguanten la incorporación al yogur y el almacenamiento, sin que se libere el principio activo. Solo tras el contacto con el ácido gástrico se libera entonces espontáneamente el principio activo. Los sistemas de producto convencionales con estructura de "núcleo-envuelta" no son adecuados para alcanzar un objetivo de este tipo, dado que, durante la incorporación del sistema de producto al yogur, es decir la producción de la premezcla, debido a las influencias mecánicas se destruyen al menos partes de la envuelta, de modo que en el transcurso del almacenamiento de la premezcla se disuelve poco a poco principio activo fuera de la formulación.

El procedimiento según la invención es además económico y eficiente, dado que materiales portadores económicos tales como, por ejemplo, ácidos silícicos precipitados, pueden cargarse en aparatos convencionales con el material portador y el sistema de protección, sin que para ello sean necesarios aparatos especiales. También durante el envasado y el transporte puede prescindirse de medidas especiales, lo que conlleva ventajas económicas. Finalmente es posible, según la elección del sistema de protección y del mecanismo de disolución, cumplir con cualquier escenario de liberación en el tiempo. Así, por ejemplo, puede producirse una mezcla de dos sistemas de producto, en la que una parte de las partículas están equipadas con un sistema de protección, que libera el principio activo tras alcanzar una determinada temperatura, pero la otra parte de las partículas no libera el principio activo a esta temperatura, sino que el principio activo se libera mediante una variación del valor de pH. Por consiguiente, pueden liberarse principios activos también de manera dirigida en diferentes sitios.

Finalmente, también es posible posibilitar una liberación de principio activo retardada en el tiempo a lo largo de un periodo de tiempo más largo, que sin embargo no empieza hasta un momento muy determinado, es decir al que precede un tiempo de latencia. En esta forma de configuración de la presente invención, por ejemplo, el principio activo

podría incorporarse a un portador en una matriz, de la que tiene que difundir, y adicionalmente dotarse los poros de un sistema de protección, que no posibilita el contacto del principio activo con un disolvente hasta después de una influencia dirigida. Mediante la liberación de principio activo dirigida de las formulaciones según la invención en combinación con la latencia pueden evitarse además efectos secundarios no deseados. Así, es posible producir sistemas de producto según la invención, que no presenten nada de principio activo en la superficie y además no posibiliten ningún contacto entre el principio activo y el entorno. Este no es el caso en sistemas del estado de la técnica con un mecanismo de difusión o cierre de poros incompleto.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención son sistemas de producto según la reivindicación 1.

La descripción da a conocer además sistemas de producto que comprenden

- al menos un portador poroso inorgánico y/u orgánico,
- al menos un principio activo, que está incorporado en el portador poroso, y
- al menos una sustancia adicional de la que al menos una parte de toda la cantidad presente en el sistema de producto está incorporada en los poros del material portador,

caracterizados porque esta(s) sustancia adicional y/o sustancias adicionales configura(n) un sistema de protección para el principio activo/los principios activos, que está diseñado de tal manera que mediante una desactivación del sistema de protección debido a un aporte de energía y/o una transformación química y/o una disolución del sistema de protección, se modifica el sistema de protección de tal manera que se libera, preferiblemente de manera espontánea, al menos el 50% en peso del principio activo/de los principios activos.

Igualmente es objeto de la presente invención un procedimiento según la reivindicación 11.

Finalmente, es objeto de la presente invención el uso de la composición en forma de partículas según la invención para la producción de alimentos, piensos, fármacos, productos para la agricultura y silvicultura, cosméticos, componentes para formulaciones de recubrimiento y de pegado, componentes para equipamiento deportivo y ropa deportiva, así como dichos productos en sí. Los objetos de la presente invención se describen a continuación en detalle. Los términos utilizados en la descripción, los dibujos, las reivindicaciones y el resumen de la presente invención se definen tal como sigue.

En forma de partícula o partícula en el sentido de la presente invención designa un cuerpo tridimensional a partir de al menos un material inorgánico y/u orgánico con una forma externa definida, que - según el tamaño de la partícula - puede establecerse por medio de procedimientos microscópicos (microscopio óptico, microscopio electrónico, etc.). Las partículas según la invención pueden ser porosas, es decir presentar poros y/o espacios huecos internos.

El sistema de producto según la invención se describe en la reivindicación 1.

Es esencial que una parte lo más grande posible de la superficie externa del sistema de producto según la invención esté configurada por el material portador. A diferencia de sistemas del estado de la técnica, en los sistemas según la invención la mayor parte de la cantidad total de principio(s) activo(s) y sustancia(s) protectora(s) se encuentra en los poros del portador. De este modo, el sistema de protección no puede dañarse debido a influencias mecánicas, tal como es el caso en sistemas del estado de la técnica, en los que los poros están llenados completamente con principio activo, es decir hasta la capacidad de absorción máxima, y la sustancia protectora forma una envuelta autónoma, como en una cáscara de cebolla, alrededor del soporte llenado con principio activo.

Los materiales portadores según la invención son por regla general estables en el caso de cargas mecánicas tales como transporte y trasvase. De este modo, el material portador protege el principio activo/sistema de sustancias protectoras integrado en el mismo. En los sistemas del estado de la técnica, en el caso de la destrucción de la envuelta de sustancia protectora externa, los poros, que están llenos hasta el borde con principio activo, se liberan y el principio activo puede escapar, es decir ya no es posible una liberación de principio activo dirigida.

Por consiguiente, los sistemas de producto según la invención se caracterizan porque su superficie externa se forma al menos en parte por el material portador. Según la invención, al menos el 10%, de manera especialmente preferible al menos el 15%, de manera muy especialmente preferible al menos el 20% de la superficie externa de los sistemas de producto según la invención, tras la medición de la capa atómica más externa por medio de XPS, se forma por el material portador o no por las moléculas de principio activo/principios activos y/o sustancia protectora/sustancias protectoras.

Para aplicaciones especiales resulta además ventajoso que la superficie externa de los sistemas de producto según la invención esté libre de principio(s) activo(s), para que estos porcentajes de principio activo no desencadenen ninguna reacción no deseada prematura. En una forma de realización especial de la presente invención, sobre la superficie externa de los sistemas de producto según la invención, tras la medición de la capa atómica más externa

por medio de XPS, no se encuentra nada principio activo o como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 5%, de manera especialmente preferible como máximo el 1% de la superficie externa se cubre por principio activo.

El sistema de producto contiene al menos un material portador poroso con principio(s) activo(s) adsorbido(s) o absorbido(s) en el mismo. El material portador en sí es preferiblemente insoluble o solo poco soluble en agua. Según la invención se trata de ácidos silícicos de precipitación o geles de sílice en forma de polvos, granulados o microgranulados con un diámetro medio  $d_{50}$  mayor de o igual a 3  $\mu\text{m}$ . Se prefieren en particular los ácidos silícicos portadores que pueden obtenerse en el mercado de la empresa Evonik Degussa GmbH, por ejemplo, Sipernat® 2200, Sipernat® 22, Sipernat® 50, MagSilica, de la empresa Rhodia Chimie, por ejemplo, Tixosil 38X o Tixosil 68 o de la empresa PPG, por ejemplo, HiSil SC 72 o HiSil SC 60. Sin embargo, ácidos silícicos portadores comparables de otras empresas son igualmente adecuados.

El material portador poroso inorgánico y/u orgánico no cargado presenta preferiblemente una absorción de DBP (según la norma DIN 53601) de al menos 180 g/100 g. Los poros accesibles para DBP son también accesibles para el principio activo y las sustancias del sistema de protección, por tanto, una alta DBP es importante para conseguir una alta carga de los poros del portador con principio activo y sustancia protectora. Por consiguiente, una absorción de DBP demasiado baja según el principio activo puede ser inefectiva, dado que tiene que usarse demasiado material portador. La absorción de DBP del material portador se encuentra preferiblemente en el intervalo de desde 180 hasta 600 g/(100 g), de manera especialmente preferible desde 180 hasta 500 g/(100 g), de manera muy especialmente preferible desde 200 hasta 500 g/(100 g) y de manera particularmente preferible desde 240 hasta 500 g/(100 g), de manera muy especialmente preferible de 240 a 400 g/(100 g) y de manera especialmente preferible de 240 a 350 g/(100 g).

Además, ha demostrado ser ventajoso que el material portador y preferiblemente también todo el sistema de producto esté en forma de partículas. De manera especialmente ventajosa, las partículas del material portador y/o del sistema de producto presentan un tamaño medio de partícula  $d_{50}$  en el intervalo de desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 5000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 5  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de manera especialmente preferible desde 5 hasta 500  $\mu\text{m}$ , de manera muy especialmente preferible desde 5 hasta 150  $\mu\text{m}$  y de manera particularmente preferible desde 10 hasta 100  $\mu\text{m}$ . Si las partículas son demasiado pequeñas, entonces puede producirse una formación de polvo no deseada. Además, la superficie externa se vuelve tan grande en comparación con la superficie interna, que se vuelve difícil o incluso imposible impedir que el principio activo se absorba en la superficie externa. Las partículas demasiado grandes tienen a su vez la desventaja de que a menudo son mecánicamente inestables e inadecuadas para un procesamiento adicional. Además, a menudo no son compatibles con la formulación final y presentan poros demasiado profundos, de modo que las velocidades de absorción y de desorción pueden volverse demasiado lentas o partes del principio activo absorbido ya no pueden desorberse.

Ha demostrado ser ventajoso que la relación de peso de sistema de protección con respecto a principio activo se encuentre en el intervalo de desde 10:1 hasta 1:10. La relación ideal depende de la naturaleza química y las propiedades fisicoquímicas del principio activo y del material portador, así como de la sustancia protectora y puede determinarse para cada combinación de materiales mediante series de ensayo sencillas. Una carga mayor del material portador puede conducir a que ya no pueda incorporarse suficiente sustancia protectora a los poros, de modo que ya no se garantice la latencia. Una carga demasiado reducida no es razonable económicamente. De manera especialmente preferible la relación de peso de sistema de protección con respecto a principio activo se encuentra en el intervalo de desde 10 a 1 hasta 1 a 10, de manera muy especialmente preferible en el intervalo de desde 5 a 1 hasta 1 a 5 y de manera particularmente preferible en el intervalo de desde 2 a 1 hasta 1 a 3.

Además de la relación de peso, según la combinación de materiales puede ser ventajoso mantener una determinada relación de absorción de DBP y cantidad absorbida de principio activo. Sin restringirse a una determinada teoría, los inventores son de la opinión que DBP, los principios activos que deben absorberse y las sustancias protectoras tienen con frecuencia una demanda de espacio similar en los poros del material portador y también penetran en poros de tamaño similar. Por consiguiente, esta relación proporciona información sobre cuánto espacio hay todavía en los poros accesibles para la sustancia protectora y por consiguiente puede garantizar que pueda incorporarse una cantidad suficiente de principio activo, así como de sustancia protectora a los poros. Así, ha demostrado ser ventajoso que la carga del portador poroso con principio activo ascienda a al menos del 10% en peso al 90% en peso, preferiblemente del 10% en peso al 80% en peso, de manera especialmente preferible del 20 al 70% en peso y de manera muy especialmente preferible del 30% en peso al 60% en peso con respecto a la absorción de DBP del portador poroso. En una forma de realización especial, la carga del portador poroso con principio activo asciende a del 1% en peso al 9% en peso con respecto a la absorción de DBP del portador poroso.

Como ya se ha explicado, una característica esencial de los ácidos silícicos según la invención es que la mayor cantidad de sustancia protectora esté dentro de los poros del material portador y no absorbida en la superficie del material portador. De este modo puede impedirse que el sistema de protección se dañe e inactive, por ejemplo, mediante abrasión. Por el mismo motivo ha demostrado ser ventajoso indicar la cantidad absorbida de sustancia protectora en relación con la absorción de DBP del material portador. Ha demostrado ser especialmente ventajoso que la carga del portador poroso con sustancia protectora ascienda a al menos del 10% en peso al 90% en peso, preferiblemente del 10% en peso al 80% en peso, de manera especialmente preferible del 20 al 70% en peso y de manera muy especialmente preferible del 20% en peso al 50% en peso con respecto a la absorción de DBP del

portador poroso. Si la carga es demasiado baja, entonces según la estructura de poros del material portador puede producirse un empeoramiento de la acción del sistema de protección. Una cantidad demasiado alta de sistema de protección puede tener un efecto desventajoso sobre la desactivación dirigida o es económicamente inefectivo, dado que debe absorberse tanto principio activo como sea posible y tan poca sustancia protectora como sea posible.

5 Por principios activos se entienden en la presente invención compuestos químicos o sustancias naturales, que presenta una solubilidad y/o reactividad y/o inestabilidad tan alta en las condiciones de procesamiento previo, almacenamiento o aplicación que, sin medidas de protección adecuadas, no pueden mezclarse con otros  
10 componentes de la formulación final y/o almacenarse y/o transportarse al sitio de acción, es decir el sitio en el que debe desplegarse su reactividad, o fijarse al sitio de acción hasta el momento de liberación deseado. Sin embargo, también puede tratarse de sustancias químicas, que son espesas y menos fluidas y de ese modo tienen que hacerse fluidas mediante la absorción en un material portador, teniendo que tener lugar sin embargo la desorción del material portador en la medida de lo posible, de manera preferible exclusivamente, en un determinado momento de manera rápida y completa. Los principios activos pueden encontrarse en principio como líquido, aceite, resina, disolución,  
15 dispersión, suspensión o como masa fundida. La única condición previa es que el principio activo pueda penetrar en los poros del material portador.

A los principios activos preferidos pertenecen, entre otros, endurecedores o iniciadores, agentes reticulantes, catalizadores, principios activos farmacéuticos, principios activos cosméticos, agentes de limpieza y/o cuidado,  
20 sustancias saborizantes, aromáticas u odoríferas, piensos o aditivos para piensos tales como, por ejemplo, aminoácidos, vitaminas, sustancias minerales, alimentos o aditivos para alimentos, colorantes y/o pigmentos, aminoácidos, agentes oxidantes o blanqueantes, aditivos con acción microbiciocida, en particular fungicida o bactericida, productos agroquímicos y/o aditivos para hormigón.

A estos pertenecen, entre otros, sustancias odoríferas; aceites tales como aceites esenciales, aceites perfumantes, aceites de cuidado, aceites odoríferos y aceites de silicona; principios activos antibacterianos, antivirales o fungicidas; sustancias de acción desinfectante y antimicrobiana; desodorantes; antioxidantes; sustancias biológicamente eficaces y principios activos biogénicos; vitaminas y complejos vitamínicos; enzimas y sistemas enzimáticos tales como amilasas, celulasas, lipasas y proteasas; sustancias cosméticamente activas tales como componentes para  
30 cosméticos y agentes de cuidado corporal; sustancias activas para el lavado y la limpieza tales como tensioactivos de todo tipo, ácidos inorgánicos y orgánicos activos para el lavado y/o la limpieza, principios activos que repelen la suciedad y que desprenden la suciedad, oxidantes y blanqueantes, activadores de blanqueantes, adyuvantes y coadyuvantes, aditivos de antirredeposición, inhibidores del agrisado y del cambio de coloración, sustancias activas para la protección del color, sustancias y aditivos para el cuidado de la colada, blanqueadores ópticos, inhibidores de  
35 la espuma, agentes de ajuste de pH y sustancias tampón de pH; sustancias protectoras frente a UV, absorbentes de UV, agentes fluorescentes y fosforescentes; colorantes, composiciones colorantes, pigmentos de color y otras sustancias colorantes tales como solvatocromos y colorantes indicadores, iniciadores y endurecedores; catalizadores y productos farmacéuticos de todo tipo; así como mezclas de los compuestos expuestos anteriormente.

40 Los sistemas de producto según la invención pueden contener sustancias odoríferas, aromáticas y olorosas. Tales sustancias se conocen en general y están disponibles comercialmente. Sustancias odoríferas adecuadas se describe, por ejemplo, en el documento U.S. 5.500.138.

Tal como se usa en el presente documento, las sustancias odoríferas comprenden sustancias de olor agradable  
45 naturales (es decir, por ejemplo, sustancias obtenidas mediante extracción de plantas, tales como, por ejemplo, flores, hierbas aromáticas, hojas, raíces, cortezas, maderas, floraciones, etc., o de productos animales), artificiales (es decir, una mezcla de los diferentes aceites naturales o componentes de aceite) y sintéticas (es decir producidas de manera sintética) o mezclas de estas sustancias. Tales materiales se usan con frecuencia junto con compuestos adicionales, tales como agentes de fijación, extendedores, estabilizadores y disolventes. Estas sustancias auxiliares o aditivos  
50 están abarcados en el marco de la presente invención por el significado del término "sustancia odorífera". Por tanto, las sustancias odoríferas son habitualmente mezclas complejas de un gran número de compuestos orgánicos.

A los compuestos naturales pertenecen no solo sustancias volátiles; estos comprenden también sustancias de volatilidad media y de volatilidad moderada. Una recopilación de sustancias odoríferas a modo de ejemplo comprende,  
55 entre otros, los siguientes compuestos:

sustancias naturales, tales como musgo de árbol absoluto, aceite de albahaca, aceites de cítricos (tales como aceite de bergamota, aceite de mandarina, etc.), mastix absoluto, aceite de mirto, aceite de palmarosa, aceites de pachulí, aceite de petitgrain, en particular de Paraguay, aceite de ajenojo; alcoholes, tales como farnesol, geraniol, linalool, nerol,  
60 alcohol feniletílico, rodinol, alcohol cinámico; aldehídos, tales como citral, helional,  $\alpha$ -hexil-cinamaldehído, hidroxicitronelal, lilial (p-terc-butil- $\alpha$ -metildihidrocinamaldehído), metilnonilacetaldehído; cetonas, tales como alilionona (1-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-1,6-heptadien-3-ona),  $\alpha$ -ionona,  $\beta$ -ionona, isometil-alfa-ionona, metilionona; ésteres, tales como fenoxiacetato de alilo, salicilato de bencilo, propionato de cinamilo, acetato de citronelilo, etoxolato de citronelilo, acetato de decilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, butirato de dimetilbencilcarbinilo, acetoacetato de etilo, acetato de etilacetilo, isobutirato de hexenilo, acetato de linalilo, dihidrojasmonato de metilo, acetato de estiralilo, acetato de vetiverilo, etc.; lactonas, tales como gamma-undecalactona; diferentes componentes, que se utilizan con

frecuencia para la producción de perfumes, tales como cetona de almizcle, indol, p-mentano-8-tiol-3-ona y metileugenol; y acetales y cetales tales como metil- y etilacetales y -cetales, así como los acetales o cetales, que se basan en benzaldehído, que contienen grupos feniletilo, o acetales y cetales de las oxotetralinas y oxoindanos (véase el documento US-A-5.084.440).

5 Por lo demás, las sustancias odoríferas, que pueden usarse según la invención, comprenden acetato de geranilo, acetato de dihidromircenilo (acetato de 2,6-dimetil-oct-7-en-2-ilo), acetato de terpinilo, acetato de triclodecenilo (CAS 5413-60-5), propionato de triclodecenilo (CAS 17511-60-3), acetato de 2-feniletilo, acetato de bencilo, benzoato de bencilo, acetato de estiralilo, salicilato de amilo, isobutirato de fenoxietilo, acetato de nerilo, fenilcarbinilacetato de trichlorometilo, ciclohexilacetato de p-terc-butilo, acetato de isononilo, acetato de cedrilo, alcohol bencílico, 10 tetrahidrolinalool, citronelol, dimetilbencilcarbinol, dihidromircenol, tetrahidromircenol, terpineol, eugenol, vetiverol, 3-isocanfil-ciclohexanol, 2-metil-3-(p-terc-butilfenil)-propanol, 2-metil-3-(p-isopropilfenil)-propanol, 3-(p-terc-butilfenil)-propanol,  $\alpha$ -n-amilcinamalaldehído, 4-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-ciclohexenocarbaldehído, 4-(4-metil-3-pentenil)-3-ciclohexenocarbaldehído, 4-acetoxi-3-pentiltetrahidropirano, 2-n-heptilciclopentanona, 3-metil-2-pentil-15 ciclopentanona, n-decanal, n-dodecanal, hidroxicitronelal, fenilacetaldéhidó-dimetilacetel, fenilacetaldéhidó-dietilacetel, geranonitrilo, citrionelitrilo, cedrilmethyl éter, isolongifolanona, aubepinonitrilo, aubepina, heliotropina, cumarina, vanilina, óxido de difenilo, ionona, metilionona, isometilionona, cis-3-hexenol and éster de cis-3-hexenol, compuestos de almizcle, que pueden presentar, entre otras, una estructura de indano, tetralina o isocromano, cetonas macrocíclicas, compuestos de macrolactona-almizcle, brasilato de etileno, compuestos de nitroalmizcle aromáticos. 20 Dichas sustancias odoríferas pueden utilizarse individualmente o como mezcla.

Las sustancias aromáticas, que pueden usarse para su utilización como principio activo, comprenden aceite de gaulteria, aceite de orégano, aceite de hoja de laurel, aceite de menta piperita, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de salvia, aceites de sasafrás, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de anís, benzaldehído, aceite de almendras 25 amargas, alcanfor, aceite de hoja de cedro, aceite de mejorana, aceite de citronela, aceite de lavanda, aceite de mostaza, aceite de pino, aceite de agujas de pino, aceite de romero, aceite de tomillo, aceite de hoja de canela así como mezclas de estas sustancias.

Como principio activo pueden usarse pigmentos orgánicos y/o inorgánicos. Por lo demás, la denominación "pigmento" 30 en el marco de la presente invención comprende materiales, que provocan una atenuación del color o brillo, tales como sustancias que conducen a un mateado de superficies o una dispersión de la luz. Ejemplos de los pigmentos que pueden usarse son óxidos de hierro, azul ultramarino, colorantes D y C, carmín y mezclas de estas sustancias. Los pigmentos pueden tratarse. A los agentes de tratamiento pertenecen, por ejemplo, aminoácidos, siliconas, aceites de lecitina y de éster.

35 A las enzimas que pueden usarse como principios activos pertenecen, entre otras, celulasas bacterianas y de tipo fúngico tales como Carezyme y Celluzyme (Novo Nordisk A/S); peroxidases; lipasas tales como Amano-P (Amano Pharmaceutical Co.), M1 Lipase® y Lipomax® (Gist-Brocades) y Lipolase® y Lipolase Ultra® (Novo); cutinasas; proteasas, tales como, por ejemplo, Esperase®, Alcalase®, Durazym® y Savinase® (Novo) y Maxatase®, Maxacal®, Properase® y Maxapem® (Gist-Brocades); y  $\alpha$ - y  $\beta$ -amilasas tales como Purafect Ox Am® (Genencor) y Termamyl®, Ban®, Fungamyl®, Duramyl® y Natalase® (Novo); y mezclas de estas enzimas entre sí así como con principios activos 40 adicionales.

Los principios activos cosméticos, en particular como componente de cosméticos para la piel y el cabello, comprenden, 45 entre otras, vitaminas y diferentes sustancias lipófilas o hidrófobas, que tienen una acción de dispensación de humedad (función hidratante) o una acción de reblandecimiento (función emoliente), en particular líquidos, geles, ceras, sólidos en forma de partículas, etc. A las sustancias lipófilas o hidrófilas que pueden usarse pertenecen, entre otros, ácidos grasos tales como ácido láurico y oleico; ésteres de alcoholes grasos o ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; éteres y alcoholes insolubles en agua, tales como alcohol laurílico, 50 alcohol hexadecílico y alcohol oleílico, parafinas y aceites minerales, siliconas y mezclas de estos compuestos entre sí, así como con principios activos adicionales. Estos materiales se describen, entre otros, en los documentos US-A4.053.851, US-A-4.065.564, US-A-4.073.880, US-A-4.278.655 y GB-A-2.018.590.

A estas sustancias pertenecen en particular también compuestos, que se utilizan en relación con aplicaciones de 55 cosmética capilar, tales como compuestos alcalinos, en particular Na-OH, KOH, que se usan en particular para la producción de permanentes.

A los agentes oxidantes y blanqueantes pertenecen, entre otros, compuestos que liberan cloro u oxígeno, tales como, 60 por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos y peróxidos orgánicos.

Los peróxidos inorgánicos comprenden, entre otros, perboratos, percarbonatos, perfosfatos, persulfatos y persilicatos, pudiendo utilizarse en particular las sales de metal alcalino.

El perborato de sodio puede utilizarse, por ejemplo, en forma del monohidrato de fórmula molecular NaBO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o 65 del tetrahidrato según la fórmula molecular NaBO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O. Los percarbonatos de metal alcalino, en particular el percarbonato de sodio, son a menudo complejos de carbonato de metal alcalino y peróxido de hidrógeno. Por ejemplo,



por percarbonato de sodio se entiende un compuesto complejo con la fórmula molecular  $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$ , pudiendo obtenerse comercialmente. El peroximonopersulfato de potasio puede utilizarse igualmente como agente blanqueante u oxidante.

- 5 Los peróxidos orgánicos comprenden, por ejemplo, arilperoxiácidos, tal como, por ejemplo, ácido perbenzoico, alquilperoxiácidos, tales como, por ejemplo, ácido peracético y ácido pernonanoico, peroxiácidos catiónicos y peroxiácidos sustituidos con amida, que se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-0 170 386. Los peroxiácidos orgánicos adicionales comprenden peróxidos de diacilo y de tetraacilo, por ejemplo, ácido diperoxidodecanoico, ácido diperoxitetradecanoico y ácido diperoxihexadecanoico. Los peróxidos de dibenzoílo pertenecen a los peroxiácidos orgánicos preferidos. El ácido mono- y diperazelaico, el ácido mono- y dipererúico y el ácido N-ftaloilaminoperoxiproico son igualmente adecuados.

Además, los endurecedores y/o iniciadores representan una clase importante de principios activos. Estos compuestos pueden utilizarse, entre otros, en adhesivos, así como en productos químicos para la construcción.

- 15 A estas sustancias pertenecen en particular los iniciadores de radicales, que se utilizan en gran número de aplicaciones. A estos iniciadores pertenecen, entre otros, los iniciadores azoicos ampliamente conocidos en el mundo técnico, tales como AIBN y 1,1-azobisciclohexanocarbonitrilo, así como peroxi-compuestos, tales como peróxido de metiltilcetona, peróxido de acetilacetona, peróxido de dilaurilo, hexanoato de terc-butilper-2-etilo, peróxido de cetona, peroxoato de terc-butilo, peróxido de metilisobutilcetona, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dibenzoílo, peroxibenzoato de terc-butilo, peroxiisopropilcarbonato de terc-butilo, 2,5-bis(2-etilhexanoil-peroxi)-2,5-dimetilhexano, peroxi-2-etilhexanoato de terc-butilo, peroxi-3,5,5-trimetilhexanoato de terc-butilo, peróxido de dicumilo, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, hidroperóxido de cumilo, hidroperóxido de terc-butilo, peroxidicarbonato de bis(4-terc-butilciclohexilo), mezclas de dos o más de los compuestos mencionados anteriormente entre sí así como mezclas de los compuestos mencionados anteriormente con compuestos no mencionados, que pueden formar igualmente radicales.

- Una clase adicional de principios activos la representan los catalizadores. Los catalizadores se utilizan para acelerar un gran número de diferentes reacciones químicas. La presente invención posibilita en particular la utilización muy específica de catalizadores en un determinado momento, haciéndose posible una distribución especialmente uniforme del catalizador en la mezcla de reacción también en el momento de inicio de la reacción.

- A los catalizadores preferidos pertenecen en particular catalizadores que comprenden metal, que se utilizan para la hidrogenación, por ejemplo, para el endurecimiento de ácidos grasos, nitrilos y la hidrogenación de polioles, hidrogenación de resinas, compuestos aromáticos y aceites blancos; la hidrogenación selectiva de acetilenos y dienos, así como la hidrogenación selectiva de AMS para dar cumol.

- Por lo demás a estos pertenecen los catalizadores que se utilizan para la oxidación, por ejemplo, para la oxidación selectiva en la producción de óxido de etileno y monómeros de acetato de vinilo.

- Estos catalizadores comprenden en general metales, por ejemplo, níquel, cobalto, cobre, molibdeno, cromo, hierro, así como metales de platino, por ejemplo, rodio, paladio, platino. Tales catalizadores son en sí conocidos y se describen, por ejemplo, en Römpp Chemie Lexikon 2ª edición en CD-ROM, así como Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª ed. en CD-ROM.

- Además, los sistemas de producto pueden contener principios activos, que pueden utilizarse en agricultura. Estos comprenden, por ejemplo, herbicidas, fungicidas, antibióticos, fertilizantes y aditivos para pienso, por ejemplo, vitaminas, sustancias minerales y hormonas, así como productos farmacéuticos de medicina veterinaria, por ejemplo, antibióticos y vacunas.

- Por lo demás, los productos farmacéuticos son una clase de principios activos, que pueden estar contenidos igualmente en los sistemas de producto según la invención como principio activo. Por productos farmacéuticos se entiende en general una sustancia, que muestra *in vivo* una acción deseada, en particular una acción terapéutica. Por consiguiente, los productos farmacéuticos son en particular sustancias, que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o para conseguir otra acción biológica. Por consiguiente, una sustancia farmacológicamente activa puede ser un compuesto orgánico o uno inorgánico, así como un organismo vivo o muerto. A estos pertenecen, entre otros, proteínas, polipéptidos, polisacáridos (por ejemplo, heparina), oligosacáridos, mono- o disacáridos, compuestos orgánicos, compuestos organometálicos o inorgánicos, que pueden comprender cualquier elemento conocido; células vivas o muertas, bacterias, virus o una parte de los mismos; hormonas; factores de crecimiento, por ejemplo, factores de crecimiento que producen virus; inhibidores de factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, receptores o bloqueantes de receptores (por ejemplo, un inhibidor de IIa/IIIb) o un gen completo o parcial en un vector de expresión adecuado o un constructo del mismo para la generación local de agentes terapéuticos. Los productos farmacéuticos incluyen medios, que se utilizan para una terapia a largo plazo, tales como tratamientos hormonales, por ejemplo, para la contracepción, y sustancias que son especialmente convenientes para el tratamiento de enfermedades tales como osteoporosis, cáncer, epilepsia, enfermedad de Parkinson y dolor. Los productos farmacéuticos que pueden usarse pueden ser, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes para combatir

enfermedades infecciosas (por ejemplo, antibióticos y agentes antivirales), analgésico y combinaciones de analgésicos, agentes para el tratamiento del asma, agentes antiespasmódicos, agentes reconfortantes, agentes para el tratamiento de la diabetes, agentes antitumorales, agentes anticancerígenos y agentes que se utilizan para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o enfermedades psíquicas, por ejemplo, depresiones.

5 Según un aspecto especial de la presente invención, como principio activo pueden utilizarse compuestos que presentan preferiblemente un peso molecular de como máximo 2000 g/mol, de manera especialmente preferible como máximo 1000 g/mol.

10 El sistema de producto de la presente invención puede comprender uno o varios principios activos. A este respecto, los principios activos pueden encontrarse como mezcla homogénea dentro del portador poroso. Además, los principios activos también pueden estar dispuestos en forma de capas dentro del portador poroso, pudiendo presentar el portador poroso dos, tres o más capas, que pueden diferenciarse en el tipo y la composición de los principios activos.

15 Por sistema de protección, en el marco de la presente invención se entiende una sustancia/una combinación de varias sustancias, que impide(n) que el principio activo se descomponga y/o reaccione prematuramente y/o pueda salir de manera indeseada del material portador, pero al mismo tiempo también posibilita(n) que el principio activo pueda liberarse de la manera más rápida y completa posible tras la desactivación dirigida del sistema de protección.

20 El sistema de protección se deposita en su mayor parte, es decir preferiblemente en al menos el 30% en peso, de manera especialmente preferible en el 50% en peso, de manera muy especialmente preferible en el 70% en peso - en cada caso con respecto a la cantidad utilizada del principio activo - en los poros del material portador impregnado previamente con principio activo, de modo que en los poros se configuran una capa de principio activo, que está dispuesta más cerca del núcleo del material portador, y una capa protectora, que está dispuesta hacia la superficie  
25 externa del material portador. Por consiguiente, el principio activo se protege frente a influencias del entorno. Por ejemplo, puede asumirse que mediante el compuesto protector se cierran los poros del portador poroso inorgánico, que se dotó parcialmente de principio activo. Tras una disolución parcial o una destrucción parcial de este cierre de los poros puede liberarse el principio activo.

30 El término "sistema de protección" se eligió para aclarar que la presente invención no utiliza un recubrimiento habitual para conseguir una liberación controlada de principios activos. Más bien, el sistema está diseñado de tal manera que se asocia una alta estabilidad mecánica con un mecanismo de liberación muy específico.

Para poder construir un sistema de protección eficaz, resulta ventajoso que el principio activo y el sistema de protección presenten una polaridad diferente o una solubilidad o dispersibilidad diferente, de modo que no se mezclen entre sí. Los términos "soluble o dispersable" significan en este contexto que al menos 1 g/l, preferiblemente al menos 10 g/l y  
35 de manera especialmente preferible al menos 100 g/l de una sustancia puede disolverse o dispersarse en un disolvente correspondiente. Las sustancias son insolubles, en el caso de que puedan disolverse o dispersarse menos de 1,0 g/l, preferiblemente como máximo 0,5 g/l y de manera especialmente preferible como máximo 0,05 g/l de una sustancia.  
40 Estos valores se refieren a la temperatura a la que tiene lugar la carga del portador con el principio activo o el sistema de protección. Preferiblemente, la solubilidad se mide en un intervalo de temperatura de desde 0°C hasta 100°C, de manera especialmente preferible 25°C.

Así, puede resultar ventajoso que el sistema de protección comprenda al menos un compuesto, que es soluble en un  
45 disolvente, en el que no se disuelve el principio activo. De manera especialmente preferible, el principio activo es soluble en un disolvente polar y la capa protectora es insoluble en agua y/o en un disolvente polar o el principio activo es soluble en un disolvente apolar y el sistema de protección es insoluble en este disolvente apolar y/o en un disolvente polar y/o agua. Como disolventes apolares se tienen en cuenta en este caso en particular hidrocarburos aromáticos, alcanos o cicloalcanos. Debido a la diferente polaridad/solubilidad puede garantizarse que el principio activo y el  
50 sistema de protección no se mezclen dentro de los poros, sino que formen capas claramente separadas, de modo que sea posible una desactivación efectiva de la capa protectora.

Según un aspecto especial de la presente invención, el principio activo puede disolverse en un disolvente polar, por ejemplo, agua, metanol y/o etanol, mientras que la capa protectora es insoluble en agua. A estos principios activos  
55 pertenecen en particular óxidos y/o hidróxidos solubles en agua, tales como, por ejemplo, NaOH o KOH. Preferiblemente, el sistema de protección presenta según este aspecto al menos un compuesto, que es soluble en un disolvente apolar, de manera especialmente preferible un disolvente aromático, tal como tolueno, un alcano, en particular hexano o heptano, o un cicloalcano, tal como ciclohexano.

60 El sistema de protección para el principio activo/los principios activos están configurado preferiblemente de tal manera que mediante una desactivación del sistema de protección mediante un aporte de energía y/o una transformación química y/o una disolución del sistema de protección, se modifica el sistema de protección de tal manera que se libera, de manera preferible espontáneamente, al menos el 50% del principio activo/de los principios activos.

65 La selección del material protector depende preferentemente de las condiciones de liberación. Así, por ejemplo, el objetivo puede ser la liberación de un iniciador de radicales en un reactor químico. En este caso, una desactivación

del sistema de protección a través de ondas de presión puede el método de elección, dado que este es posible de manera muy rápida y efectiva. Por ejemplo, si debe añadirse un extinguidor de radicales en una reacción en cadena de radicales, pero solo poder entrar en contacto con los otros reactantes, cuando la temperatura de reacción ha superado un determinado límite - para impedir una "pasada" de la reacción - entonces como sistema de protección debería usarse una sustancia, que libere el principio activo al alcanzar una determinada temperatura. Por consiguiente, mediante la elección adecuada del sistema de protección puede producirse un sistema de producto con alta latencia y estabilidad en almacenamiento para los más diversos fines de aplicación. Un ejemplo adicional son los principios activos cosméticos y/o farmacéuticos higroscópicos, que deben absorberse a través de la piel humana. Estas sustancias, para ser estables en almacenamiento, tienen que protegerse mediante un sistema de protección y no liberarse de nuevo hasta el contacto con la piel, pero entonces de manera rápida y completa. Para esta aplicación la elección es un sistema de protección sensible al pH. Los ejemplos mencionados anteriormente no limitan de modo alguno el alcance de la presente invención, sino que sirven únicamente para explicar y aclarar la presente invención.

En el caso de la desactivación del sistema de protección mediante aporte de energía, el aporte de energía tiene lugar preferiblemente mediante ondas de presión, de manera especialmente preferible mediante tratamiento ultrasónico, irradiación con radiación de alta energía, preferiblemente luz UV y microondas y/o mediante la actuación de fuerzas de cizallamiento generadas de manera artificial y/o un aumento de temperatura. Bajo la influencia de las ondas de presión (en particular tratamiento ultrasónico), los sistemas particulados se "expulsan", porque el cuerpo portador poroso y los principios activos y sistemas de protección almacenados en los poros oscilan bajo la influencia de las ondas de presión o cavitación con diferentes frecuencias (debido a propiedades mecánicas diferentes). Las partículas se rompen y abren el acceso al principio activo ya no protegido para el medio externo. En el caso de la liberación mediante aumento de la temperatura se garantiza el transporte del principio activo hacia fuera mediante la fusión y/o mediante la disolución acelerada del sistema de protección en el medio externo. En el caso de la liberación mediante la luz UV o mediante la radiación X se "desactiva" o "abre" el sistema de protección mediante la reacción química relacionada con la radiación, que a menudo está asociada con el aumento de temperatura hasta el punto de fusión. En el caso de la liberación mediante microondas se calienta una parte del sistema encapsulado localmente hasta la formación de la fase de vapor, la presión interna en la partícula aumenta y conduce de manera similar a en el caso de la liberación con ultrasonidos a la expulsión de las partículas y la apertura del principio activo. Otra variante de la liberación mediante la actuación de microondas es el calentamiento local del sistema de encapsulación hasta la fusión del sistema de protección y la apertura que resulta de ello del acceso del medio externo al principio activo.

Si se deja que ondas de presión, preferiblemente ondas ultrasónicas actúen sobre el sistema de producto, entonces en una forma de realización especial de la presente invención se libera al menos el 80% en peso del principio activo/de los principios activos en el plazo de 1 hora, preferiblemente al menos el 80% en peso en 10 minutos, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 5 minutos, de manera especialmente preferible al menos el 80% en peso en 1 minuto o menos. A este respecto, el sistema de protección puede construirse de tal manera que este se disuelva a un valor de carga predeterminado. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante una selección dirigida del material, así como de la cantidad de sistema de protección con respecto al peso total del producto. Las ondas de presión pueden ajustarse mediante la variación de la frecuencia y de la amplitud a un valor de carga predeterminado, en el que tiene lugar la disolución del sistema de protección. Preferiblemente, las ondas de presión pueden presentar una frecuencia en el intervalo de desde 15 kHz hasta 100 kHz, de manera especialmente preferible en el intervalo de desde 22 kHz hasta 30 kHz, y una amplitud en el intervalo de desde 0 hasta 250  $\mu\text{m}$ , de manera especialmente preferible en el intervalo de desde 40  $\mu\text{m}$  hasta 100  $\mu\text{m}$ .

Por el contrario, si se deja actuar radiación de alta energía sobre el sistema de producto, entonces en una forma de realización especial adicional de la presente invención se libera al menos el 80% en peso del principio activo/de los principios activos en el plazo de 12 horas, preferiblemente al menos el 80% en peso en 10 horas, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 5 horas, de manera especialmente preferible al menos el 80% en peso en 1 hora o menos.

Ejemplos de sistemas de protección sensibles a la radiación son, por ejemplo, todos los sistemas de protección que contienen agua, que pueden calentarse localmente de manera dirigida mediante el empleo de la técnica de microondas. Preferiblemente, la radiación electromagnética puede presentar una frecuencia en el intervalo de desde 1 MHz hasta 500 GHz, de manera especialmente preferible en intervalos de desde 902 MHz hasta 928 MHz y desde 2,4 GHz hasta 2,5 GHz. La radiación electromagnética también puede adaptarse a otros componentes del sistema. Así, por ejemplo, en el caso de emplear óxidos mixtos de tipo MagSilica® (Evonik Industries AG) como portador o como componente del sistema de protección, se prefiere especialmente la radiación electromagnética con una frecuencia en el intervalo de desde 280 MHz hasta 320 MHz.

Por el contrario, si la desactivación del sistema de protección tiene lugar al alcanzar una determinada temperatura de liberación, entonces en una forma de realización especial adicional de la presente invención se libera al menos el 60% en peso del principio activo/de los principios activos en el plazo de 60 minutos, preferiblemente al menos el 80% en peso en 60 minutos, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 45 minutos, de manera especialmente preferible al menos el 80% en peso en 30 minutos o menos. En este caso, la capa protectora se disuelve o funde mediante aumento de temperatura, con lo que se libera el principio activo. Según este punto de vista de la presente invención, el sistema de protección puede disolverse preferiblemente mediante una temperatura en el

intervalo de desde 30 hasta 200°C, de manera especialmente preferible de 40°C a 160°C. A este respecto, la capa protectora se destruye preferiblemente dentro un intervalo de temperatura estrecho. Así, el intervalo de temperatura, en el que se disuelve o funde el sistema de protección, puede ser menor de 20°C, preferiblemente menor de 10°C y de manera muy especialmente preferible menor de 5°C.

5 La desactivación química del sistema de protección puede desencadenarse, por ejemplo, mediante un desplazamiento del valor de pH y/o la actuación de al menos una enzima sobre el sistema de protección.

10 Si la desactivación tiene lugar mediante una variación del valor de pH del sistema de protección, entonces en una forma de realización especial adicional de la presente invención se libera al menos el 70% en peso del principio activo/principios activos en el plazo de 8 horas, preferiblemente al menos el 80% en peso en 8 horas, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 5 horas, de manera especialmente preferible al menos el 70% en peso en 1 hora o menos.

15 Ejemplos de sistemas de protección sensibles al pH son, por ejemplo, un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de etilo (Eudragit L 100-55/L, Acryl EZE, Eastacryl 30D), un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de etilo y ácido metacrílico, un copolímero de (met)acrilato, compuesto por el 20 - 40% en peso de metacrilato de metilo y del 60 al 80% en peso de ácido metacrílico (Eudragit L 100/L, S 100/S y modificaciones adicionales del grupo de productos Eudragit®), un copolímero de metacrilato de metilo, acrilato de etilo y etilmetacrilato de trimetilamonio, un poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP, Coateric®, Sureteric®), un ácido poliacrílico reticulado y/o no reticulado, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (H.P.M.C.P. (Eastman), HP (Shin-Etsu)), hidroximetilcelulosa (HEMC), etilcelulosa (EC, Ethocel®, Aquacoat®, Surelease®), acetato-ftalato de celulosa (CAP, Cellulose acetate, PhEur, Celluloseacetate-Phtalate, NF, Aquateric®), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimeliato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, HP50, HP55), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS -LF, -MF, -HF) o una mezcla de dichos polímeros, ácidos grasos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico) y una mezcla de los ácidos grasos, ácidos poliméricos adicionales, por ejemplo, poliacrilatos, que se caracterizan por las solubilidades requeridas en función del valor de pH por un lado y por una buena procesabilidad por otro lado. Ácidos poliméricos adicionales, que pueden usarse como materiales de envuelta, son copolímeros de un ácido policarboxílico insaturado tal como ácido maleico, ácido citracónico, ácido itacónico y ácido mesacónico con un ácido monocarboxílico insaturado tal como ácido acrílico o ácidos acrílicos  $\alpha$ -alquilsustituídos.

En el caso de la actuación de enzimas sobre el sistema de protección, en una forma de realización especial adicional de la presente invención se libera al menos el 80% en peso del principio activo/de los principios activos en el plazo de 24 h, preferiblemente al menos el 80% en peso en 15 horas, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 10 horas o menos.

Ejemplos de sistemas de protección que pueden desactivarse biológica/enzimáticamente son los materiales naturales, semisintéticos o sintéticos, inorgánicos y en particular orgánicos conocidos en el estado de la técnica, siempre que se garantice que se conserva la apertura controlada enzimáticamente de las mezclas resultantes.

40 Materiales orgánicos naturales son, por ejemplo, homo- y heteropolímeros a partir de hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos nucleicos, amidas, glucosaminas, ésteres, goma arábica, agar agar, agarosa, maltodextrinas, ácido alginico o sus sales, por ejemplo, alginato de sodio o de calcio, liposomas, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, colágeno, quitosano, lecitinas, gelatinas, albúmina, goma laca, polisacáridos, tales como almidón o dextrano, ciclodextrinas, sacarosa y ceras.

Materiales de encapsulación semisintéticos son, entre otros, celulosas modificadas químicamente, en particular ésteres y éteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, así como derivados de almidón, en particular éteres y ésteres de almidón.

55 Materiales de encapsulación sintéticos son, por ejemplo, polímeros tales como aminorresinas, poliacrilatos, poliamidas, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona, organopolisiloxanos, aminoácidos no naturales, ácidos nucleicos no naturales, poliaminas, polioles, oligo- y poliisopreno, ésteres y poliésteres, en particular ésteres de glicerina ramificados, amidas, iminas, polifenoles, ditioles y fosfodiéster, etilenglicol, oximetilenglicósido, unidades de acetal, silicatos y carbonatos, hidrogeles hiperramificados, polímeros de peine con estructura de poliéster o polivinilpirrolidona, polilactida.

60 Además, polímeros portadores que pueden usarse conjuntamente preferidos son policaprolactonas, copolímeros tal como poli(D,L-lactida-co-glicolida) así como los compuestos de poliéster producidos por Evonik Industries AG de las familias de productos Dynapol®S y Dynacoll®. Estos polímeros también pueden servir como aditividad para el ajuste de propiedades poliméricas especiales.

65 Mediante la aditividad de estos poliésteres, la composición del polímero puede ajustarse de tal manera que el material de encapsulación resultante puede degradarse enzimáticamente durante poco o mucho tiempo. Sistemas protectores

que pueden desactivarse biológica o enzimáticamente adicionales tales como polímeros hiperramificados se describen exhaustivamente en la solicitud de patente WO 2007/048464.

Además, es posible conseguir la desactivación del sistema de protección mediante la disolución del sistema de protección en un disolvente adecuado. A este respecto, el sistema de producto se añade al disolvente adecuado o a un sistema bifásico con dos disolventes, de los que uno disuelve el sistema de protección y el otro el principio activo, y se libera preferiblemente en el plazo de 24 horas al menos el 80% en peso del principio activo/de los principios activos, preferiblemente al menos el 80% en peso en 15 horas, de manera muy especialmente preferible al menos el 80% en peso en 10 horas.

Ejemplos de tales sistemas de protección son sales inorgánicas (por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e inorgánicas (por ejemplo, estearato de sodio), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico), polímeros (tales como polietilenglicol, poli(cloruro de vinilo)), copolímeros, alcoholes (en particular alcoholes grasos) así como sustancias químicas adicionales, que en condiciones de liberación dadas (temperatura, presión, composición) son solubles en un disolvente presente en un sitio de liberación.

Los sistemas de producto según la invención muestran una excelente latencia. Latencia significa que los sistemas de producto no liberan durante su producción, almacenamiento y transporte nada o solo cantidades mínimas de principio activo. Incluso durante la incorporación de los sistemas de producto según la invención a formulaciones de premezcla y su almacenamiento posterior no se liberar nada o solo cantidades mínimas de principio activo, hasta que tiene lugar una activación de los sistemas de producto según la invención, es decir hasta que mediante un aporte de energía o influencias químicas se desencadena la liberación de principio activo.

Tal como se ha indicado anteriormente, el sistema de producto según la invención permite crear soluciones personalizadas para un gran número de casos de aplicación. Así, por ejemplo, pueden producirse mezclas de dos o varios sistemas de producto según la invención, que contienen mismos o diferentes principios activos y diferentes sustancias protectoras. Estas mezclas permiten, por ejemplo, que al alcanzar una determinada temperatura se libere espontáneamente el 20% en peso del principio activo, de formulaciones con una capa protectora sensible a la temperatura y el principio activo que se encuentra debajo, pero el 80% en peso restante del principio activo se emite de manera constante a lo largo de un periodo de tiempo más largo de un 2º sistema de producto con una capa protectora sensible a la temperatura y principio activo que se encuentra debajo, integrado en una matriz abierta para la difusión. Otro ejemplo sería una mezcla de sistemas de producto, de los que una parte del principio activo se libera tras la variación del valor de pH, pero otra parte solo tras la actuación de ultrasonidos. Posibles combinaciones de principio activo/sistemas de protección y mecanismos de desencadenamiento pueden derivarse fácilmente mediante la descripción anterior y forman parte de la presente invención, aunque no se describan explícitamente. En un ejemplo adicional, el compuesto protector puede presentar un punto de fusión muy específico. Si el sistema de producto se calienta hasta temperaturas por encima de este punto de fusión, entonces se libera el principio activo, dado que se funde el compuesto protector. Este mecanismo puede utilizarse, por ejemplo, en el campo de los endurecedores o iniciadores. Por lo demás, este mecanismo puede usarse para el campo de los cosméticos capilares.

Un ejemplo muy especial adicional para sistemas de producto según la invención está diseñado de tal manera que el principio activo sea latente, es decir solo se libere a partir de un determinado momento, pero entonces de manera uniforme a lo largo de un periodo de tiempo más largo. Para ello puede incorporarse, por ejemplo, un principio activo junto con un material de matriz en el material portador y a continuación aplicarse una capa protectora según la invención. Tras la desactivación de la capa protectora tiene lugar la liberación del principio activo ahora a partir del material de matriz de manera controlada por difusión, de modo que se garantiza una liberación uniforme a lo largo de un periodo de tiempo más largo.

Los compuestos adecuados para la producción del sistema de protección, denominados a continuación también "compuestos protectores", se conocen en general, pudiendo seleccionarse el respectivo compuesto para la producción de este sistema según el fin de utilización y el campo de aplicación del sistema de producto. Por ejemplo, el compuesto protector puede ser un compuesto oligomérico o polimérico, de bajo peso molecular. A estos pertenecen, por ejemplo, polímeros hidrófilos o polares, en particular polisacáridos, por ejemplo, celulosa, derivados de celulosa, tales como acetato de celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa reticulada y no reticulada, polihidroxipropilmetilcelulosa reticulada y no reticulada, almidón o derivados de almidón, por ejemplo, hidroxialquilalmidón, carboximetilalmidón, xantogenatos de celulosa sódica reticulados y no reticulados, poli(alcoholes vinílicos), polimetacrilatos, en particular poli(metacrilatos de metilo), copolímeros de metacrilato/divinilbenceno, copolímeros de metacrilato de potasio/divinilbenceno, carboximetilamida, polioxialquilenglicoles, polivinilpirrolidonas reticuladas y no reticuladas, polioxietilenglicoles y poli(alcoholes vinílicos).

Por lo demás puede usarse al menos un compuesto hidrófilo, de bajo peso molecular, para la producción del sistema de protección.

Por lo demás, el compuesto protector puede ser una sustancia hidrófoba. A estas pertenecen, entre otros, polímeros de alquilcelulosa, que pueden utilizarse en forma de suspensiones de látex, tal como, por ejemplo, Surelease® (Colorcon GmbH, Alemania), o acetato-ftalato de celulosa (Aquacoat® CPD; FMC, Alemania) o derivados de ácido

metacrílico, pueden usarse, entre otros, en forma de suspensiones tal como Eudragit® RS, RL y NE (Rohm Pharma, Alemania).

Además, también pueden utilizarse ceras como compuesto protector. A estas pertenecen, entre otras, derivados de cera de abejas no iónicos tal como Gelucire® 62/05, 50/02 o 50/13 (Gattefosse Deutschland, Alemania), behenato de glicerina, u otros mono-, di- o triésteres de ácido graso de glicerina tal como Precirol® ato 5 (Gattefosse Deutschland, Alemania), cera microcristalina, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, alcoholes alifáticos de cadena larga, tal como alcohol estearílico y cera de carnaúba.

Además, poliolefinas o parafinas pueden ser compuestos adecuados para producir un sistema de protección. Productos especialmente adecuados pueden obtenerse con la denominación Sasol Wax® de la empresa Sasol™, debiendo mencionarse en particular los tipos Sasol Wax® 5403, Sasol Wax® 5413, Sasol Wax® 5603 y Sasol Wax® 4110P.

Los compuestos protectores, que muestran una dependencia de pH, comprenden polímeros, tales como, por ejemplo, derivados de ácido polimetacrílico, que pueden utilizarse en forma de suspensiones de látex, tal como Eudragit® L y S (Röhm Pharma, Alemania), Aquacoat® CPD, ftalato de hidroxipropanolmetilcelulosa (HPMCP), poli(acetato-ftalato de vinilo), acetato-succinato de hidroxipropanolmetilcelulosa, goma laca, acetato-trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de ácido maleico y derivados de ácido ftálico así como mezclas de los mismos.

Además, los compuestos protectores pueden contener componentes en parte solubles en ácido, por ejemplo, en forma de los polímeros, en particular polivinilpirrolidona, hidroxipropanolcelulosa, hidroxipropanolmetilcelulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), o en forma de sustancias de bajo peso molecular, azúcares, sales o ácidos orgánicos y mezclas de estas sustancias.

Por lo demás pueden utilizarse tensioactivos y/o emulsionantes para generar un sistema de protección. A estos pertenecen en particular ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos, tales como ésteres o amidas de ácidos carboxílicos, que presentan de 6 a 40, preferiblemente de 8 a 30, átomos de carbono en el resto ácido. A los ácidos carboxílicos preferidos pertenecen, entre otros, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaidico, ácido petroselinico, ácido ricinoleico, ácido eleosteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosanoico, ácido gadoleico, ácido docosanoico o ácido erúico.

El sistema de protección del producto según la invención puede presentar una o varias capas de compuestos protectores. Por ejemplo, puede aplicarse un segundo compuesto protector sobre el primer compuesto protector. Además, puede variarse la composición de los compuestos protectores de un sistema de protección, para obtener una construcción en forma de capas.

Un sistema de protección especialmente preferido puede presentar una construcción en forma de capas. A este respecto, el sistema de protección en forma de capas puede presentar, por ejemplo, una primera capa, orientada hacia el núcleo, que comprende un primer compuesto protector hidrófobo, por ejemplo, una cera de parafina, y una segunda capa protectora, orientada hacia fuera, que comprende, por ejemplo, un tensioactivo como compuesto protector. Los sistemas de producto según la invención pueden producirse al incorporar un principio activo a un portador poroso y generar un sistema de protección.

A este respecto se realiza el procedimiento descrito en la reivindicación 11.

Como unidad de mezclado de sólidos en la etapa a) pueden usarse, por ejemplo: amasadoras, secadores de paletas, mezcladores de tambor, mezcladores verticales, mezcladores de paletas, mezcladores Schugi, mezcladores de cemento, mezcladores Konti de Gericke, mezclador Eirich y/o mezcladores de silo. La temperatura en la unidad de mezclado asciende en función del sistema de protección y del principio activo a preferiblemente entre 5°C y 250°C, de manera especialmente preferible entre 60°C y 140°C.

La etapa b) es opcional, es decir no tiene que realizarse obligatoriamente. Sin embargo, mediante la evacuación de la unidad de mezclado de sólidos tras la adición del material portador puede conseguirse que los poros del material portador se evacúen y se extraiga el gas o aire contenido en los mismos, de modo que pueda conseguirse una carga más completa del material portador con principio(s) activo(s) y sustancia(s) protectora(s).

La etapa c) es igualmente opcional y se realiza en función de la estructura de poros del material portador. Como ya se ha destacado múltiples veces, para la eficacia del sistema de protección según la invención es necesario que los poros estén cerrados lo más completamente posible hacia fuera con sustancias protectoras, de modo que el principio activo se proteja frente al contacto con disolventes. En la mayoría de los materiales portadores porosos, los poros están conectados entre sí en un sistema más o menos complejo. De este modo es posible que poros estrechos, en los que no podría penetrar ni principio activo ni sustancia protectora, por ejemplo, debido a la viscosidad, pero sí disolvente, en el interior del material portador presente un compuesto hacia un poro, en el que ha penetrado el principio activo. De esta manera podría darse el caso de que, aunque el principio activo no pueda disolverse fuera del verdadero poro,

en el que está absorbido, a través de los “poros secundarios” más pequeños disolvente en el interior del portador entre en contacto con el principio activo y por consiguiente sí se disuelva algo de principio activo. Mediante una impregnación previa del material portador con el sistema de protección pueden evitarse tales efectos no deseados, dado que de este modo pueden cerrarse estos “canales laterales”, antes de que se absorba el principio activo. En formas de realización especialmente preferidas se introduce sustancia protectora en forma de una disolución o como masa fundida.

En la etapa d) se añade el principio activo o varios principios activos a la unidad de mezclado de sólidos. En el caso de que deban añadirse varios principios activos, estos pueden añadirse al mismo tiempo o sucesivamente. Los principios activos pueden - siempre que sean líquidos - añadirse directamente o añadirse como masa fundida o si no también como disolución o en forma de una dispersión o de una suspensión.

En la etapa e) se introduce el principio activo/los principios activos en el material portador o el material portador impregnado previamente. A este respecto, el tiempo de mezclado/tiempo de incorporación se diseña de tal manera que se garantice una penetración completa de los principios activos en los poros. La impregnación con un principio activo ha terminado, cuando la fluidez del producto medida con las tolvas de descarga según la norma DIN 53492, ha alcanzado el valor 1. En una forma de realización especialmente preferida, el principio activo se disuelve en un disolvente, la disolución se introduce en el portador y se seca el producto así obtenido, para eliminar el disolvente.

Para muchos campos de aplicación es importante que los principios activos realmente no puedan desplegar su acción hasta un determinado momento, es decir en tales casos no puede entrar nada de principio activo prematuramente en contacto con una pareja de reacción. Sin embargo, dado que ahora durante la impregnación en la etapa e), es decir durante la absorción del principio activo al interior de los poros por regla general no puede impedirse que al menos unas pocas moléculas de principio activo se adhieran a la superficie de portador externa, según el campo de aplicación puede ser razonable inhibir estas moléculas de principio activo en una etapa f) o eliminarlas mediante lavado de la superficie de portador externa, para garantizar que verdaderamente solo en los poros hay principio activo. En el caso de la inhibición se convierte el principio activo que se encuentra en la superficie mediante un reactante correspondiente en una sustancia no reactiva. En el caso del lavado se elimina mediante lavado el principio activo mediante un disolvente adecuado. Según el principio activo son necesarias varias operaciones de lavado. Si el principio activo/los principios activos se ha(n) añadido en forma de una disolución o suspensión, entonces preferiblemente el disolvente se elimina antes de la adición de la sustancia protectora preferiblemente mediante evacuación o eliminación mediante calentamiento.

En la etapa g) se añade la sustancia protectora o varias sustancias protectoras a la unidad de mezclado de sólidos. En el caso de que deban añadirse varias sustancias protectoras, estas pueden añadirse al mismo tiempo o sucesivamente. Las sustancias protectoras pueden - siempre que sean líquidas - añadirse directamente o añadirse como masa fundida o si no también como disolución o en forma de una dispersión o de una suspensión. En formas de realización especialmente preferidas se introduce sustancia protectora en forma de una disolución o como masa fundida. En la etapa h) hay que ocuparse de que los poros estén llenos lo más completamente posible, dado que los poros que conduce desde la superficie hasta el núcleo de la partícula portadora, están conectados entre sí mediante canales de poros intermedios, que dejan pasar disolvente y por consiguiente podrían condicionar la liberación del principio activo.

Si la sustancia protectora/las sustancias protectoras se ha(n) añadido en forma de una disolución o suspensión, entonces preferiblemente el disolvente se elimina de manera especialmente preferible mediante evacuación o eliminación mediante calentamiento.

Para eliminar sustancia protectora en exceso, en caso necesario, en la etapa i) puede tener lugar una etapa de lavado con secado posterior.

En función del principio activo y del sistema de protección puede ser razonable, en lugar de la inhibición o de la eliminación mediante lavado del principio activo adherido sobre la superficie de portador externa en la etapa f), realizar esta inhibición o esta operación de lavado tras la aplicación de la capa protectora, es decir en la etapa j). Por regla general será más efectivo realizar el lavado o la inhibición en la etapa j) en lugar de en la etapa f), dado que en la etapa g) los poros se han cerrado por la sustancia protectora y por consiguiente en la etapa j) solo se eliminan ya las moléculas de principio activo adheridas a la superficie externa. También es posible lavar y/o inhibir tanto en la etapa f) como en la etapa j). También es posible tanto lavar como inhibir en la etapa f) y o j).

En casos especiales las etapas b) a e) y/o g) a h) se realizan varias veces, pudiendo usarse en la repetición de las etapas d) y e) y/o g) y h) en cada caso los mismos o diferentes principios activos o sustancias protectoras. Además, resulta ventajoso para la sustancia protectora o el principio activo en las etapas c), d), e), g) y h) elegir las condiciones de mezclado de tal manera que el principio activo o sustancia protectora se mantenga siempre líquido y no se seque o cristalice en la superficie de las partículas.

En una forma de realización especial del procedimiento según la invención, la etapa d) no se realiza después, sino antes de la etapa a), es decir el material portador y el principio activo/los principios activos se mezclan antes de que se llenen en la unidad de mezclado de sólidos. Las ventajas especiales en este caso radican en la uniformidad de la

distribución de principio activo en las partículas portadoras. Esto es muy importante en el caso de una alta carga de principio activo (en particular en el intervalo del 60 al 80% del valor de DBP), para poder cargar a continuación todas las partículas uniformemente con el sistema de protección.

- 5 En una variante especial adicional del procedimiento según la invención puede tener lugar un pretratamiento del material portador con tensioactivos o con silanos antes de que se añada el principio activo o/o sistema de protección. Esto puede conducir, por un lado, a una hidrofobización del portador, con lo que - en función de la polaridad del portador - puede facilitarse que el/los principio activo(s) penetre(n) profundamente en los poros. Sin embargo, por otro lado, de este modo también puede conseguirse que se cierren poros ultrafinos, lo que es deseable, dado que por  
10 consiguiente puede impedirse una liberación de principio activo rápida, no deseada.

- Básicamente también es posible realizar las etapas c) y d) al mismo tiempo y añadir una mezcla de al menos un principio activo y al menos una sustancia protectora. Esto puede ser especialmente razonable cuando la sustancia protectora puede penetrar en poros más pequeños que el principio activo y por consiguiente es posible el efecto descrito anteriormente, es decir el "sellado" de poros laterales también en el caso de una introducción simultánea de sustancia protectora y principio activo.  
15

- Para garantizar la funcionalidad de los sistemas de producto según la invención, en particular la estabilidad mecánica, es necesario que, por un lado, no haya nada de principio activo sobre la superficie de portador, pero por otro lado también que en la medida de lo posible no haya nada de sustancia protectora sobre la superficie de portador externa. Ambos componentes deben estar absorbidos en el caso ideal completamente en los poros del material portador. Para conseguir esto, la cantidad añadida de sustancia protectora/sustancias protectoras en la etapa g) debería regularse de tal manera que la cantidad total de principio activo/principios activos más sustancia protectora/sustancias protectoras que se añade durante la producción de los sistemas de producto corresponda a del 50% al 100% del valor de absorción de DBP (según la norma DIN 53601) del material portador.  
20  
25

- Sin embargo, alternativamente, el control del proceso de producción también puede tener lugar a través del volumen de poros, en este caso la cantidad añadida de sustancia protectora/sustancias protectoras en la etapa g) se regula preferiblemente de tal manera que la cantidad total de principio activo/principios activos y sustancia protectora/sustancias protectoras, que se añade durante la producción de los sistemas de producto, sea mayor que el volumen de poros total del material portador y que el exceso de sustancia protectora/sustancias protectoras se absorba mediante la adición de material portador y/o material portador cargado con principio activo/principios activos.  
30

- Las intensidades de mezclado y la dosificación en el procedimiento según la invención deben estar coordinadas entre sí de tal manera que se garantice la fluidez al final de la operación de aplicación, es decir que en todo momento en el mezclador hay un polvo fluido. De este modo puede garantizarse que la sustancia protectora o principio activo se absorba completamente en los poros y no se adhiera a la superficie de portador externa. Si se dosifica demasiado rápido o se mezcla con demasiada poca intensidad, pueden producirse cargas irregulares de las partículas, lo que finalmente puede conducir a que los poros de algunas partículas estén completamente llenos con principio activo y ya no pueda penetrar nada de sustancia protectora y por consiguiente no pueda conseguirse latencia. En este contexto, también debe prestarse atención a que los elementos de agitación, por ejemplo, el elemento de mezclado Duplex de la empresa IKA en la amasadora de medición H60, se elijan de tal manera que no tenga lugar nada de abrasión mediante sollicitación por cizallamiento. La comprobación de la abrasión en las partículas tiene lugar mediante la medición de la distribución del tamaño de partícula. Para ello, en la unidad de mezclado usada posteriormente se disponen los materiales portadores y se inicia la operación de mezclado de manera correspondiente al modo de proceder posterior. Tras un tiempo de mezclado definido se toman muestras y se determina la distribución de tamaño de partícula. En la distribución de tamaño de partícula, la desviación con respecto al valor  $d_{50}$  de la muestra de partida no debería ascender a más del 5%. Si, por ejemplo, el resultado de la distribución de tamaño de partícula antes del mezclado asciende a:  
35  
40  
45

- 50 Tamaño medio de partícula  $d_{50} = 23,72 \mu\text{m}$

y el resultado de la distribución de tamaño de partícula tras el mezclado asciende a:

- 55 Tamaño medio de partícula  $d_{50} = 22,74 \mu\text{m}$

entonces se cumple esta condición.

- Los procedimientos convencionales, en los que se añade demasiado agente de recubrimiento rápidamente al material portador, tienen la desventaja de que pueden producirse inclusiones de gas en los poros, es decir que los poros no están llenos tal como se desea con principio activo, sino con gas.  
60

- Los presentes sistemas de producto pueden utilizarse en muchos productos. A estos pertenecen en particular cosméticos, fármacos, desodorantes, productos alimenticios, materiales de construcción, productos agroquímicos, pegamentos, envases y/o sistemas de pintura.  
65



A continuación, se explica más detalladamente la presente invención mediante ejemplos, sin que de este modo deba tener lugar una limitación.

## Métodos de medición

### Determinación del índice de DBP:

La absorción de DBP (índice de DBP), que es una medida de la capacidad de succión de un material portador poroso, se determinan basándose en la norma DIN 53601 tal como sigue:

Se añaden 12,50 g de material portador en forma de polvo o en forma de esferas con un 0 - 10% de contenido de humedad (dado el caso se ajusta el contenido de humedad mediante secado a 105°C en la estufa) a la cámara de amasado (artículo número 279061) del absorciómetro Brabender "E" (sin amortiguamiento del filtro de salida del detector de momento de giro). En el caso de granulados se usa la fracción de tamiz de desde 3,15 hasta 1 mm (tamices de acero inoxidable de la empresa Retsch) (apretando suavemente los granulados con una espátula de plástico a través del tamiz con una anchura de poro de 3,15 mm). Con mezclado continuo (velocidad de circulación de las paletas de la amasadora de 125 rpm) se gotea a temperatura ambiente mediante el "Dosimaten Brabender T 90/50" ftalato de dibutilo con una velocidad de 4 ml/min a la mezcla. El mezclado tiene lugar con una demanda de fuerza solo reducida y se sigue mediante la pantalla digital. Hacia el final de la determinación, la mezcla se vuelve pastosa, lo que se indica por medio de un aumento pronunciado de la demanda de fuerza. En el caso de una indicación de 600 digits (momento de giro de 0,6 Nm) se apaga mediante un contacto eléctrico tanto la amasadora como la dosificación de DBP. El motor sincrónico para el suministro de DBP está acoplado con un mecanismo contador digital, de modo que puede leerse el consumo de DBP en ml.

La absorción de DBP se indica en la unidad [g/(100 g)] sin decimales y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DBP = \frac{V * D * 100}{E} * \frac{g}{100g} + K$$

siendo DBP = absorción de DBP en g/(100 g)

V = consumo de DBP en ml

D = densidad de DBP en g/ml (1,047 g/ml a 20°C)

E = pesaje de ácido silícico en g

K = valor de corrección según la tabla de corrección de humedad en g/(100 g)

La absorción de DBP está definida para los materiales portadores secados, libres de agua. En el caso de usar materiales portadores húmedos, en particular ácidos silícicos de precipitación o geles de sílice, tiene que tenerse en cuenta el valor de corrección K para el cálculo de la absorción de DBP. Este valor puede determinarse mediante la siguiente tabla de corrección, por ejemplo, un contenido de agua del material portador del 5,8% significaría un suplemento de 33 g/(100 g) para la absorción de DBP. La humedad del material portador se determina según el método descrito a continuación "Determinación de la humedad o de la pérdida de secado".

**Tabla 1:** Tabla de corrección de humedad para la absorción de ftalato de dibutilo - libre de agua –

	.% de humedad				
% de humedad	.0	.2	.4	.6	.8
0	0	2	4	5	7
1	9	10	12	13	15
2	16	18	19	20	22
3	23	24	26	27	28
4	28	29	29	30	31
5	31	32	32	33	33
6	34	34	35	35	36
7	36	37	38	38	39
8	39	40	40	41	41
9	42	43	43	44	44
10	45	45	46	46	47

**Determinación de la humedad o de la pérdida de secado**

La humedad o también pérdida de secado (TV) de materiales portadores se determina basándose en la norma ISO 787-2 tras un secado de 2 horas a 105°C. Esta pérdida por secado está compuesta mayoritariamente por humedad de agua.

*Realización*

En un vaso de pesaje seco con tapa esmerilada (diámetro 8 cm, altura 3 cm) se pesan 10 g del material portador en forma de polvo, en forma de esferas o granular hasta 0,1 mg de exactitud (pesaje inicial E). La muestra se seca con la tapa abierta durante 2 h a 105 ± 2°C en una estufa. A continuación, se cierra el vaso de pesaje y se enfría en un armario desecador con gel de sílice como agente de secado hasta temperatura ambiente.

El vaso de pesaje/vaso de precipitados se pesa para la determinación del pesaje final A en la báscula de precisión hasta 0,1 mg de exactitud. Se determina la humedad (TV) en % según

$$TV = (1 - A / E) * 100,$$

significando A = pesaje final en g y E = pesaje inicial en g.

**Tamaño medio de partícula d<sub>50</sub>**

La determinación de la distribución de partículas de los sistemas de producto según la invención tiene lugar según el principio de la difracción láser en un difractómetro láser (empresa Horiba, LA-920).

Para la determinación del tamaño de partícula de polvos se produce una dispersión con un porcentaje de peso de aproximadamente el 1% en peso de SiO<sub>2</sub> mediante la agitación del polvo en agua.

Directamente a continuación de la dispersión se determina de una muestra parcial de la dispersión con el difractómetro láser (Horiba LA-920) la distribución de tamaño de partícula. Para la medición debe elegirse un índice de refracción relativo de 1,09. Todas las mediciones tienen lugar a temperatura ambiente. La distribución de tamaño de partícula, así como las magnitudes relevantes tales como, por ejemplo, el tamaño medio de partícula d<sub>50</sub> se calculan automáticamente por el aparato y se representan gráficamente. Deben tenerse en cuenta las indicaciones en las instrucciones de uso.

**Análisis de la composición superficial por medio de XPS***Principio de medición*

Una superficie de material se bombardea en condiciones de vacío ultraalto con radiación X blanda (por ejemplo, MgKα). De este modo se desencadenan los denominados fotoelectrones, cuya energía cinética tras abandonar la superficie de material se analiza con un espectrómetro de electrones (Fig.1).

Si se mide una muestra metálica, que se encuentra en contacto eléctricamente conductor con el espectrómetro, entonces es válido para la energía cinética de los fotoelectrones desencadenados:

$$E_{cin.} = h\nu - EB - \Phi_{Sp'}$$

es decir, la energía de la radiación X irradiada (hν) menos la energía de unión (EB) menos el trabajo de salida del espectrómetro (Φ<sub>Sp'</sub>). En el caso de materiales eléctricamente no conductores deben tenerse en cuenta adicionalmente aportes.

Por consiguiente, a partir de este equilibrio entre la energía de excitación y la energía cinética medida puede determinarse la energía de unión de los electrones a los átomos de la muestra. Esta depende directamente del estado de enlace químico de los elementos. Así, por ejemplo, para platino metálico sobre un portador se mide un valor distinto a para platino di- o tetravalente. El azufre de sulfato proporciona valores distintos a azufre de sulfuro o azufre de sulfano y PMMA proporciona señales de oxígeno y de carbono distintas a policarbonato, polioximetileno o teflón. Un ejemplo clásico de un resultado de XPS se encuentra en la Figura 2. Resulta evidente que incluso pueden identificarse estados de enlace diferentes del carbono en éster etílico de ácido trifluoroacético mediante el “desplazamiento químico” de las señales de C. Por consiguiente, mediante el denominado “desplazamiento químico” de las señales de XPS pueden diferenciarse entre sí átomos unidos de diferente manera, con lo que puede establecerse cómo es de grande el porcentaje de los átomos de portador o de principio activo o de sustancia protectora sobre la superficie de los sistemas de producto según la invención. Debido a la posibilidad de poder diferenciar entre sí átomos unidos de diferente manera se acuñó para este procedimiento de medición de K. Siegbahn el nombre “ESCA” (espectroscopía electrónica para análisis químico), dado que se proporciona información química.

Mediante espectros de XPS puede determinarse qué elementos están presentes en qué concentración en la zona de las capas de átomos más superiores de materiales, y mediante el “desplazamiento químico” de las señales de XPS en qué estado de enlace químico se encuentran.

Mediante procedimientos de evaluación asistidos por PED puede cuantificarse este con una buena reproducibilidad. Los valores determinados a este respecto corresponden habitualmente a una indicación en porcentajes por unidad de superficie.

Mediante análisis superficiales de conjunto pueden detectarse de manera integral, por ejemplo, 0,5 cm<sup>2</sup> de una superficie, estando limitada sin embargo la profundidad de penetración del análisis a las capas de átomos más superiores. De esta manera se eliminan mediante promediado microheterogeneidades eventualmente presentes.

La medición de los fotoelectrones emitidos desde la muestra, tal como tiene lugar en la técnica XPS/ESCA, detecta exclusivamente la zona de las capas de átomos más superiores, dado que el recorrido libre medio de estos electrones solo asciende a pocas capas de átomos. Los electrones, que se liberan mediante procesos de ionización en capas más profundas, ya no pueden alcanzar la superficie y por consiguiente no pueden abandonar la muestra. Por tanto, la técnica XPS en el caso de utilización radiación X de excitación blanda y la medición de los fotoelectrones de escasa energía, desencadenados por la misma, es automáticamente específica para la superficie y está centrada en las propiedades superficiales de los materiales.

Una ventaja adicional de XPS consiste en que - además de hidrógeno y helio - también pueden detectarse cuantitativamente elementos ligeros tales como B, C, N, O y observarse directamente sus estados de enlace químico.

La Figura 3 muestra un espectro de conjunto de XPS de Sipernat<sup>®</sup> 50 cargado con el 20% en peso de 2-Mi según el procedimiento según la invención. Puede reconocerse claramente qué parte de la superficie está formada por SiO<sub>2</sub> y cuál por 2-Mi. Mediante la sustracción de fondo y la utilización de los factores de sensibilidad relativos de los elementos pueden determinarse según procedimientos estandarizados a partir de ello afirmaciones cuantitativas con respecto a la composición superficial.

#### *Realización de las mediciones de XPS*

Las mediciones de XPS se realizan en cargas en polvo, detectándose de manera integral en cada caso 0,5 centímetros cuadrados. Para evitar impurezas de las muestras y artefactos de medición, las muestras se disponen para ello en recipientes de muestra de tantalio extrapuro recubierto con oro (Alfa, 99,98%, aproximadamente 0,25 mm de grosor, aproximadamente de 1,5 de 2 cm de tamaño), de tal manera que no se producen grumos, adhesiones o compactaciones de las muestras. La cantidad de la muestra se elige de tal manera que el soporte esté lleno en su mayor parte o que pueda medirse al menos un área de 0,5 centímetros cuadrados. Cada muestra se pasa después a una precámara del espectrómetro de XPS (instalación de XPS Leybold LHS12 o Leybold MAX 100) y se evacúa la cámara durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente hasta 10<sup>-8</sup> mbar. Después se pasa la muestra que debe analizarse a la cámara principal del espectrómetro de XPS y se aumenta el vacío hasta 4 x 10<sup>-10</sup> mbar para impedir impurezas y artefactos de medición debido a eventuales impurezas hidrocarbonadas o contaminaciones cruzadas. La pureza del vacío o del gas residual en la cámara de medición del espectrómetro de XPS se monitoriza de manera continua por medio de un espectrómetro de masas de gas residual (Quadrex 200, Inficon).

Las mediciones de XPS se realizaron según el procedimiento ESCA, usándose radiación de MgK $\alpha$  con una energía de 150 W. El analizador de la energía electrónica (Leybold EA200) se hace funcionar con una energía incidente de 72 e.V. en el “modo de transmisión de analizador fijado”. Como referencia para la escala de energía de unión del espectrómetro sirvió la señal Au<sub>4f<sub>7/2</sub></sub> del patrón SCAA83 del National Physics Laboratory (NPL, Teddington, GB) a 84 e.V., que se mide antes y después de la medición de la muestra que debe analizarse. La carga electrostática de las muestras que deben analizarse se compensa mediante electrones con una energía baja de una fuente de electrones incandescente de manera controlada, que está colocada cerca del soporte de muestra. Esta fuente de emisión está a su vez apantallada y aislada térmicamente, para impedir una transferencia de calor directa a la muestra que debe analizarse.

La evaluación se realizó según las recomendaciones generales según el informe técnico DIN n.º 39 y el informe del National Physics Laboratory DMAA(A)97, Teddington, GB, enero de 1987 y los conocimientos hasta la fecha de la comisión de trabajo “Oberflächen- und Mikrobereichsanalysen” NMP816 (DIN). Se usó un conjunto de datos DS 100 para evaluar los datos de XPS por medio de rutinas estándar (con sustracción de los satélites de rayos X y del fondo, así como teniendo en cuenta los factores de sensibilidad relativos válidos para el espectrómetro usado (que están almacenados en el sistema de datos del espectrómetro) del nivel de electrones indicado en cada caso). Todas las indicaciones se hacen en porcentaje por unidad de superficie.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar y explicar la presente invención, pero no la limitan de modo alguno.

**Ejemplo 1***a) Incorporación del principio activo a un portador poroso*

5 El material portador, por ejemplo, SiO<sub>2</sub> poroso (por ejemplo, Sipernat®2200 empresa Degussa) se dispone en un recipiente de vidrio. El principio activo líquido se vierte al vaso de precipitados (relación, por ejemplo, del 30% en peso de SiO<sub>2</sub> con respecto al 70% en peso de principio activo líquido). Las partículas aglomeradas se mezclan en un mezclador Turbula durante aproximadamente 30 min, hasta que las partículas son de nuevo fluidas. Mediante el aporte de energía y las fuerzas de adsorción o capilares en el interior de la estructura de SiO<sub>2</sub> porosa se transporta el principio activo hasta el centro del portador. Es igualmente posible disolver un principio activo no líquido en un disolvente correspondiente y seguir a continuación tal como se describió anteriormente. Para ajustar la concentración de principio activo puede repetirse la operación tantas veces como se desee, o pueden producirse disoluciones con concentraciones correspondientes. Sin embargo, entre las etapas tiene que realizarse una etapa de secado, para separar el disolvente. Indicaciones exactas se indican en la descripción del ensayo c).

*b) Producción de un sistema de protección en el portador cargado con principio activo*

El material portado se sumerge en una disolución de cera y disolvente. Resulta ventajoso elegir un disolvente, que no disuelva el principio activo. Preferiblemente, la disolución está saturada con cera, para conseguir una entrada lo más alta posible en el portador poroso. Las partículas portadas se agitan ligeramente durante aproximadamente 2 min en la disolución, antes de que las partículas se separen de nuevo a través de un filtro. Tras un corto goteo, las partículas se secan en el horno. Para ello se elige una temperatura por debajo de la temperatura de fusión de la cera, así como por debajo del punto de ebullición del disolvente. El secado puede realizarse en las condiciones mencionadas anteriormente también a vacío. Después de que las partículas se hayan secado completamente, la operación se repite tres veces, de modo que al final están aplicadas cuatro capas de cera.

Es igualmente posible aplicar una capa de cera densa a través de una masa fundida de cera. A este respecto, el principio activo debería ser estable en el intervalo de fusión de la cera. El material portado puede calentarse, por ejemplo, hasta 10 K por encima de la temperatura de fusión de la cera. Al mismo tiempo puede fundirse el material de cápsula. El material portado calentado puede disponerse en un vaso de precipitados y solicitarse con la masa fundida de cera, por ejemplo, en la relación de 60:40 (% en peso). A continuación, se mezcla el material preferiblemente el tiempo suficiente por encima de la temperatura de fusión, hasta que las partículas son de nuevo fluidas. Entonces se enfrían las partículas a aproximadamente 5°C en función del material de encapsulación con mezclado.

Finalmente puede aplicarse una capa de ácido esteárico. A este respecto se procede tal como se describió anteriormente. El ácido esteárico se disuelve en disolvente, que no disuelve parcialmente las capas aplicadas anteriormente. Las partículas se sumergen en la disolución saturada durante 2 min y a continuación se secan.

*c) Descripción del ensayo*

Una encapsulación de NaOH se consiguió según las instrucciones de producción generales descritas anteriormente con las siguientes etapas de ensayo:

1. Se aplican 150 ml de una disolución al 10% en peso de NaOH sólido en etanol a 50 g de SiO<sub>2</sub> (Sipernat® 2200).
2. Las partículas cargadas se secaron a 80°C en la estufa durante 12 horas.
- 3.-6. Los puntos 1 y 2 se repitieron todavía dos veces, para aumentar la carga total de la sustancia activa.
7. Las partículas obtenidas tras la etapa 6 se sumergieron en una disolución al 25 por ciento de cera (Sasol 5403) en n-hexano durante dos minutos.
8. A continuación tuvo lugar el secado a una temperatura de 50°C y 500 mbar de vacío en la estufa.
- 9.-12. Los puntos 7 y 8 se repitieron todavía dos veces.
13. A continuación se calentaron las partículas hasta 80°C, se mezclaron con una masa fundida de ácido esteárico (35 g de masa fundida de ácido esteárico sobre 100 g de partículas) y a continuación se solidificó, para poder producir un producto fluido.
14. Al final se sumergieron las partículas en una disolución del 10% en peso de ácido esteárico en etanol durante dos minutos.
15. El secado se realizó a 50°C y 500 mbar en la estufa.

El producto se envasó en botellas de vidrio.

Sustancias usadas:

1.	NaOH (sólido)	empresa Merck n.º CAS: 1310-73-2
2.	n-hexano (técnico)	empresa Merck n.º CAS: 110-54-3
3.	etanol (técnico)	empresa Merck n.º CAS: 64-17-5
4.	ácido esteárico	empresa Merck n.º CAS: 57-11-4
5.	Sasol 5403	empresa Sasol n.º CAS: 8002-74-2
6.	material portador Sipernat® 2200	empresa Degussa

5

## Ejemplo 2

Para analizar la estabilidad del producto del ejemplo 1 se agitó el producto en un reactor de laboratorio de vidrio de 1 l con camisa en agua a 23°C o 40°C con un agitador de hélice de laboratorio (200 rpm). Tras 90 minutos no se produjo ninguna variación del valor de pH. Sin embargo, si la temperatura se aumenta por encima de 54°C - el sistema de protección está configurado de tal manera que se abre a 54°C - entonces se libera el principio activo. La Figura 2 muestra la concentración de la sustancia activa en agua en función del tiempo y de la temperatura del agua. Por motivos de claridad no se representó la curva para el ensayo de liberación a 40°C. Los resultados de los ensayos de liberación muestran claramente la eficiencia de las formulaciones según la invención. Debido a la solubilidad extremadamente buena de la sosa cáustica en agua, ya pequeñas aberturas o puntos dañados en el sistema de protección se encargarían de que se liberase la sosa cáustica. Este no es el caso en los sistemas de producto según la invención, tal como muestran los ensayos de almacenamiento a 23 y 40°C. Sin embargo, si se aumenta la temperatura hasta 60°C, entonces se libera la sosa cáustica. Por consiguiente, los sistemas de producto según el ejemplo 1 muestran una buena estabilidad en almacenamiento, buena estabilidad mecánica (se simuló mediante agitación de 90 minutos) y el principio activo puede liberarse de manera dirigida, de manera controlable mediante influencias externas.

## Ejemplo 3

Como sustancia patrón para el ejemplo 3 se seleccionó 2-metilimidazol (n.º CAS 693-98-1) (2-Mi). El 2-Mi es un compuesto heterocíclico con dos átomos de nitrógeno y dos dobles enlaces con una fórmula molecular  $C_4H_6N_2$ . Esta sustancia se usa como iniciador de la reacción para sistemas de resina epoxídica (Dyhard®). El reto consistía en desarrollar una formulación de encapsulación, en la que el iniciador esté protegido frente a una reacción no controlada, conociéndose el metilimidazol como una sustancia que reacciona fácilmente. La liberación debe tener lugar a temperaturas por encima de 80°C, a la que se inicia el endurecimiento de la resina epoxídica. Por debajo de esta temperatura no puede tener lugar ninguna reacción y la sustancia reactiva no puede salir de las partículas encapsuladas. Se conoce que el 2-Mi es muy soluble en un gran número de disolventes orgánicos, incluyendo agua.

Como portador sólido se usó Sipernat® 50 de la empresa Evonik Degussa GmbH. La encapsulación puede realizarse en principio según 2 variantes diferentes:

En la variante a) se dispone el material portador en un mezclador y se calienta hasta la temperatura de fusión del principio activo. A continuación, tiene lugar la adición del principio activo. El 2-Mi se funde en la unidad de mezclado y se introduce mediante la operación de mezclado de manera homogénea en el material portador. En la variante b) se aplicará el 2-Mi a partir de la disolución. Para ello se dispone igualmente en la amasadora el material portador, pero no se calienta la amasadora. El 2-Mi se disuelve en un disolvente correspondiente - para la selección del disolvente correspondiente véanse las explicaciones en la descripción - y a continuación se suministra a la unidad de mezclado con el material portador.

En ambas variantes de procedimiento se aplica el principio activo al material portador mediante boquillas.

Se observó que mediante la aplicación a partir de la masa fundida puede conseguirse una carga mayor de las partículas.

Siguiendo los principios básicos generales - descritos anteriormente - se realizó una encapsulación de 2-Mi según la variante a) tal como sigue:

- Se disponen 50 g de Sipernat® 50 en una amasadora y se calientan con mezclado en el aparato hasta 170°C y se sigue agitando de manera constante.
- En un vaso de precipitados se funden 80 g de 2-Mi a 150°C con una placa de calefacción con agitación.

3. Con agitación constante se dosifica el 2-Mi fundido de la reserva en la amasadora lentamente mediante goteo. A este respecto se dosifican 60 g de 2-Mi en 30 min (goteo).
4. La mezcla se amasa a 170°C durante 60 min. Se genera un producto intermedio fluido.
5. La temperatura en la amasadora se disminuye ahora hasta 100°C.
6. En un vaso de precipitados se funden 140 g de cera C80 a 90°C.
7. La cera se gotea en 60 min a la mezcla.
8. La mezcla se amasa a 100°C durante 60 min. Se genera un producto intermedio fluido.
9. La temperatura en la amasadora se disminuye ahora hasta 80°C.
10. En un vaso de precipitados se funden 70 g de ácido esteárico a 70°C.
11. El ácido esteárico se gotea en 30 min a la mezcla. Se genera una masa espesa.
12. En una estufa se calientan 50 g de Sipernat® 50 hasta 80°C.
13. El Sipernat® del punto 12 se dosifica a la mezcla de la etapa 11 (adición por cucharadas).
14. La mezcla se amasa a 80°C durante 60 min. Se generan un producto fluido.
15. La amasadora se enfría hasta temperatura ambiente y se extrae el producto terminado y se envasa en una botella de vidrio.

Sustancias usadas:

1.	2-metilimidazol	empresa Merck n.º CAS: 693-98-1
2.	cera	empresa Sasol denominación C80
3.	ácido esteárico	empresa Merck n.º CAS: 57-11-4
4.	material portador Sipernat® 50	empresa Evonik

Aparatos usados:

1. Amasadora	fabricante IKA denominación amasadora de medición H60
2. Agitador magnético/placa de calefacción	fabricante IKA denominación RCT basic

La selección del material protector depende preferentemente de las condiciones de liberación. En el caso anterior del 2-Mi encapsulado, el material protector debería presentar un punto de fusión de más de 80°C, dado que la liberación debe tener lugar en este intervalo de temperatura.

#### Ejemplo 4

Producción de sistemas de producto de manera análoga al ejemplo 3) pero con impregnación previa del material portador

A diferencia del ejemplo 3, para influir en las propiedades superficiales del Sipernat® 50 se realizó antes de la aplicación de principio activo un tratamiento del Sipernat® 50 con el tensioactivo Tego Twin 4000. Para ello se dispuso en un mezclador el material portador y se aplicó el tensioactivo Tego Twin 4000 preferiblemente en una relación en peso de material portador con respecto a tensioactivo de 5:1. A continuación se genera el sistema de protección tal como se describe en las etapas 1 a 15 del ejemplo 3.

#### Ejemplo 5

Producción de un sistema de producto de manera correspondiente al ejemplo 3), pero con evacuación previa del material portador

A diferencia del ejemplo 3 se dispuso Sipernat® 50 de la empresa Evonik Degussa GmbH en un mezclador y se calentó hasta la temperatura de fusión del principio activo. A continuación, tiene lugar la adición del 2-Mi al mezclador. La

unidad de mezclado se evacuó hasta 200 mbar abs, el 2-Mi se funde en la unidad de mezclado y se introduce mediante la operación de mezclado de manera homogénea en el material portador. Las etapas adicionales tuvieron lugar tal como se describe en el ejemplo 3.

## 5 Ejemplo 6

Se analizó la estructura de los sistemas de producto del ejemplo 3)

Para la caracterización de la estructura de partículas se realizaron análisis superficiales de XPS en una muestra encapsulada (según el ejemplo 3) y en una muestra no encapsulada del principio activo 2-metilimidazol. La medición tuvo lugar en una carga de polvo de la muestra sobre un área de 0,5 cm<sup>2</sup>. La espectroscopía de fotoelectrones XPS proporciona datos sobre la ocupación elemental de la superficie de las partículas. En la tabla 2 se exponen los resultados del análisis. La indicación tiene lugar en porcentaje atómico. Asumiendo que la cantidad de carbono adsorbido asciende de manera constante al 7% (la carga de carbono del 7% se determinó previamente durante la medición del material portador puro Sipernat® 50 (véase la tabla 2 a continuación)), a partir de los valores indicados se deducen los porcentajes moleculares.

En la Figura 3 se reproduce un espectro de conjunto de XPS de Sipernat® 50 cargado con el 20% en peso, es decir el producto tras la etapa 4 del procedimiento del ejemplo 3. Puede reconocerse claramente, en particular en los picos de N, O y Si, que el 2-Mi se absorbió de manera prácticamente completa en los poros del material portador y solo han quedado cantidades muy reducidas en la superficie.

La evaluación de los espectros de XPS del producto final según el ejemplo 3 se reproduce en la siguiente tabla 2.

25 **Tabla 2:** Resultados de las mediciones de XPS

SiO <sub>2</sub>	C	N	F	Porcentajes moleculares	
Sipernat® 50 puro antes de la carga					
92,0%	6,9%	-	1,0%	SiO <sub>2</sub> :	92,0%
Sistema de producto según el ejemplo 3					
16%	78,9%	2,4%	2,8%	SiO <sub>2</sub> :	16,0%
				2-Mi:	7,3%
				St/Sasol:	64.6%

Los resultados de la tabla 2 anterior muestran que el 16% de la superficie de las partículas en el sistema de producto según el ejemplo 3 está formado por SiO<sub>2</sub>. Esto configura que el sistema de protección se encuentra en su mayor parte en los poros del material portador y que las paredes de poro de SiO<sub>2</sub> duro llegan hasta la superficie del sistema de producto y provocan allí una protección frente a la abrasión mecánica. Claramente no está presente una envuelta protectora completa alrededor del material portador - tal como en un sistema de "núcleo/envuelta" -. Además, los resultados muestran que, aunque no se realizaron ninguna inactivación del principio activo ni etapas de lavado independientes con los sistemas de producto según la invención según el ejemplo 3, solo el 7,3% de 2-Mi está presente en la superficie de las partículas y por consiguiente la mayor parte del 2-Mi se absorbió en los poros del portador.

## Ejemplo 7:

En este ejemplo se analizó la estabilidad en almacenamiento de resinas que contienen un endurecedor y 2-Mi como acelerador. Para ello se incorporó una vez un 2-Mi encapsulado según la invención (con una carga de principio activo del 20% en peso) un 2-Mi puro una vez a una mezcla de una resina y un endurecedor y se analizó la mezcla reológicamente para medir el endurecimiento del sistema. A este respecto es válido que con una viscosidad creciente el endurecimiento ha avanzado.

**Tabla 3:** Resultados de los ensayos de almacenamiento de resinas con 2-Mi

Viscosidad en Pa.s (medida a 25°C)											
	Iniciador Dyhard 100S [mg]	Acelerador 2-Mi	Cantidad <sup>1)</sup> de formulación de acelerador [mg]	Comentario	0 días	1 día	2 días	3 días	4 días	5 días	6 días
		Encapsulado en el sistema de producto según la invención con el 20% en peso de 2-Mi									
5	86		70	almacenamiento a T=20°C	20	-	-	30	fin de semana	fin de semana	55
5	86	2-Mi puro	14	almacenamiento a T=20°C	19	49	119	-	-	sólido	-

Continuación de viscosidad en Pa.s (medida a 25°C)											
	Iniciador Dyhard 100S [mg]	Acelerador 2-Mi	Cantidad <sup>1)</sup> de formulación de acelerador [mg]	Comentario	7 días	8 días	9 días	10 días	11 días	12 días	13 días
		Encapsulado en el sistema de producto según la invención con el 20% en peso de 2-Mi									
5	86		70	almacenamiento a T=20°C	73	109	190	323	fin de semana	fin de semana	-
5	86	2-Mi puro	14	almacenamiento a T=20°C	-	-	-	-	-	-	-



Continuación de viscosidad en Pa.s (medida a 25°C)											
			Cantidad <sup>1)</sup> de formulación de acelerador [mg]	Comentario	14 días	15 días	16 días	17 días	18 días	19 días	20 días
Epikote 828 [g]	Iniciador Dynard 100S [mg]	Acelerador 2-Mi									
		Encapsulado en el sistema de producto según la invención con el 20% en peso de 2-Mi									
5	86		70	almacenamiento a T=20°C	410	-	-	560	fin de semana	fin de semana	740
5	86	2-Mi puro	14	almacenamiento a T=20°C	-	-	-	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Dado que los sistemas de producto según la invención estaban cargados con el 20% en peso de 2-Mi y la cantidad absoluta de 2-Mi debería ser igual en ambas series de ensayo, para los ensayos se utilizó 5 veces la cantidad de sistema de producto según la invención en comparación con 2-Mi puro.

- 5 Como puede deducirse de la tabla 3 anterior, la resina que contiene 2-Mi puro ya se ha endurecido completamente tras 5 días y ya no puede procesarse. Sin embargo, usando los sistemas de producto según la invención la viscosidad es incluso tras 8 días aún mejor que en el caso de usar 2-Mi puro. Incluso tras 3 semanas de tiempo de almacenamiento, la resina que contiene los sistemas de producto según la invención es todavía líquida y todavía puede procesarse. Por consiguiente, el tiempo de procesamiento pudo más que multiplicarse. Una ventaja adicional es que tras 3 semanas y tras el procesamiento de la resina, mediante una activación dirigida, puede destruirse el sistema de protección y por consiguiente puede liberarse rápidamente el 2-Mi.

## REIVINDICACIONES

1.- Sistema de producto que comprende

5 - al menos un portador poroso, seleccionado del grupo ácidos silícicos de precipitación o geles de sílice en forma de polvos, granulados o microgranulados con un diámetro medio  $d_{50}$  mayor de o igual a 3  $\mu\text{m}$ ,

- al menos un principio activo, que está incorporado en el portador poroso, y

10 - al menos una sustancia protectora, de la que al menos una parte de toda la cantidad presente en el sistema de producto está incorporada en los poros del material portador,

caracterizado porque, comprobado mediante un análisis de la capa atómica más externa del sistema de producto por medio de XPS, al menos una parte de la superficie más externa del sistema de producto se configura por el material portador y

al menos el 10% de la superficie del sistema de producto, comprobado mediante un análisis de la capa atómica más externa del sistema de producto por medio de XPS, se forma por el material portador y no por principio activo/principios activos y/o sustancia protectora/sustancias protectoras.

2.- Sistema de producto según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia protectora comprende al menos un compuesto, que es soluble en un disolvente, en el que el principio activo no es soluble.

3.- Sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el principio activo es soluble en un disolvente polar y la sustancia protectora es insoluble en agua y/o soluble en un disolvente apolar, o porque el principio activo es soluble en un disolvente apolar y la sustancia protectora es insoluble en este disolvente apolar y/o es soluble en un disolvente polar y/o agua.

4.- Sistema de producto según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente apolar es un hidrocarburo aromático, un alcano o un cicloalcano.

5.- Sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la relación de peso de sistema de protección con respecto a principio activo se encuentra en el intervalo de desde 10:1 hasta 1:10.

6.- Sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la carga del portador poroso con principio activo asciende a del 1% en peso al 9% en peso o al menos a del 10% en peso al 90% en peso, con respecto a la absorción de DBP del portador poroso.

7.- Sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la carga del portador poroso con sistema de protección asciende a al menos el 10% en peso, con respecto a la absorción de DBP del portador poroso.

8.- Sistema de producto según la reivindicación 6 o 7, caracterizado porque el portador poroso inorgánico y/u orgánico no cargado presenta una absorción de DBP de al menos 180 g/100 g.

9.- Sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el sistema de producto está en forma de partículas.

10.- Sistema de producto según la reivindicación 9, caracterizado porque las partículas presentan un tamaño medio de partícula  $d_{50}$  en el intervalo de desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 1000  $\mu\text{m}$ .

11.- Procedimiento para la producción de un sistema de producto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se incorpora un principio activo a un portador poroso y se genera un sistema de protección y

comprende las siguientes etapas:

a) disponer al menos un material portador en una unidad de mezclado de sólidos

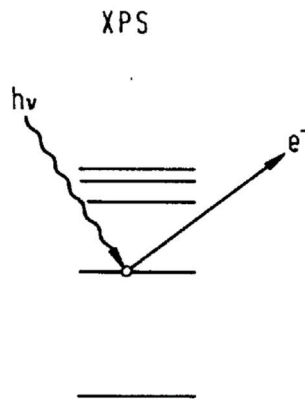
b) evacuar opcionalmente la unidad de mezclado de sólidos

c) impregnar previamente de manera opcional el material portador con al menos una sustancia protectora hasta que se ha alcanzado como máximo el 50% en peso del valor de absorción de DBP

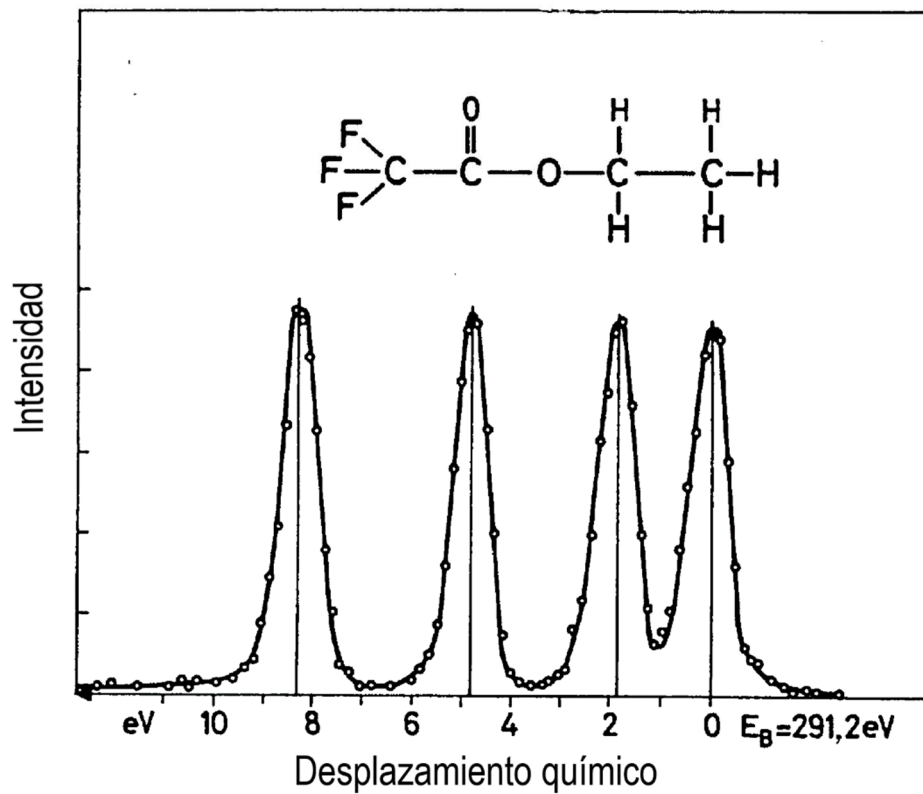
d) añadir al menos un principio activo a la unidad de mezclado de sólidos

e) impregnar el portador con principio activo

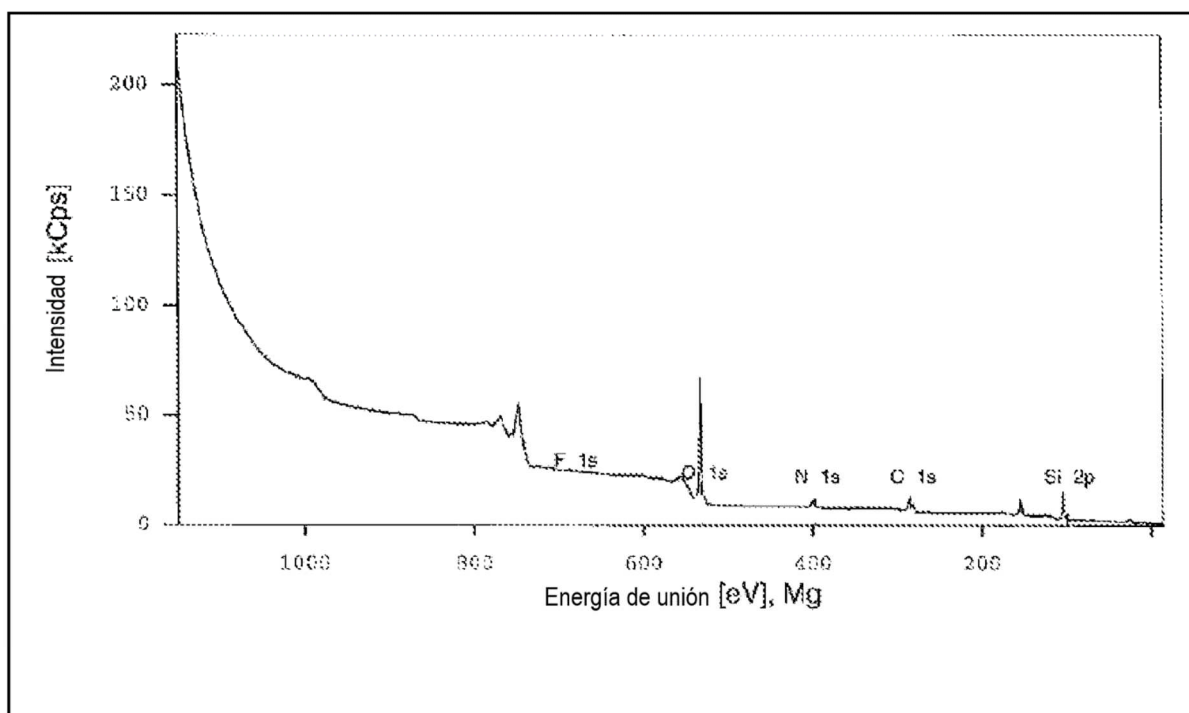
- 5 f) inhibir el principio activo adherido a la superficie de partícula externa del material portador y/o lavar y/o secar
- g) añadir al menos una sustancia protectora
- h) impregnar el portador con al menos una sustancia protectora
- i) lavar y/o secar
- 10 j) inhibir de manera reactiva el principio activo adherido a la superficie de partícula externa del material portador y/o lavar y/o secar, siendo el material portador ácido silícico de precipitación o gel de sílice en forma de polvos, granulados o microgranulados con un diámetro medio  $d_{50}$  mayor de o igual a 3  $\mu\text{m}$ .
- 15 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque las etapas b) a e) y/o g) a h) se realizan varias veces, pudiendo usarse en la repetición de las etapas d) y e) y/o g) y h) en cada caso los mismos o diferentes principios activos o sustancias protectoras.
- 20 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 o 12, caracterizado porque el material portador y el principio activo/los principios activos se mezclan antes de que se llenen en la unidad de mezclado de sólidos.
- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque tiene lugar un pretratamiento del material portador con tensioactivos o silanos antes de que se añada el principio activo o/o sistema de protección.
- 25 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque en la etapa c) se añade una mezcla de al menos un principio activo y al menos una sustancia protectora.
- 30 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque la cantidad añadida de sustancia protectora/sustancias protectoras en la etapa g) se regula de tal manera que la cantidad total de principio activo/principios activos y sustancia protectora/sustancias protectoras que se añade durante la producción de los sistemas de producto corresponde a del 50% en peso al 100% en peso del valor de absorción de DBP del material portador.
- 35 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado porque la cantidad añadida de sustancia protectora/sustancias protectoras en la etapa g) se regula de tal manera que la cantidad total de principio activo/principios activos y sustancia protectora/sustancias protectoras que se añade durante la producción de los sistemas de producto es mayor que el volumen de poros total del material portador y porque el exceso de sustancia protectora/sustancias protectoras se absorbe mediante la adición de material portador y/o material portador cargado con principio activo/principios activos.
- 40 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizado porque la intensidad de mezclado y la dosificación están coordinadas entre sí de tal manera que se garantiza la fluidez al final de la operación de aplicación.
- 45 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 18, caracterizado porque los elementos de agitación se eligen de tal manera no tenga lugar ninguna abrasión debido a sollicitación por cizallamiento.
- 50 20.- Uso de un sistema de producto según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de alimentos, piensos, fármacos, productos para la agricultura y silvicultura, cosméticos, componentes para formulaciones de recubrimiento y de pegado o componentes para equipamiento deportivo y ropa deportiva.



**Figura 1:** Principio de la espectrometría fotoelectrónica de rayos X XPS/ESCA

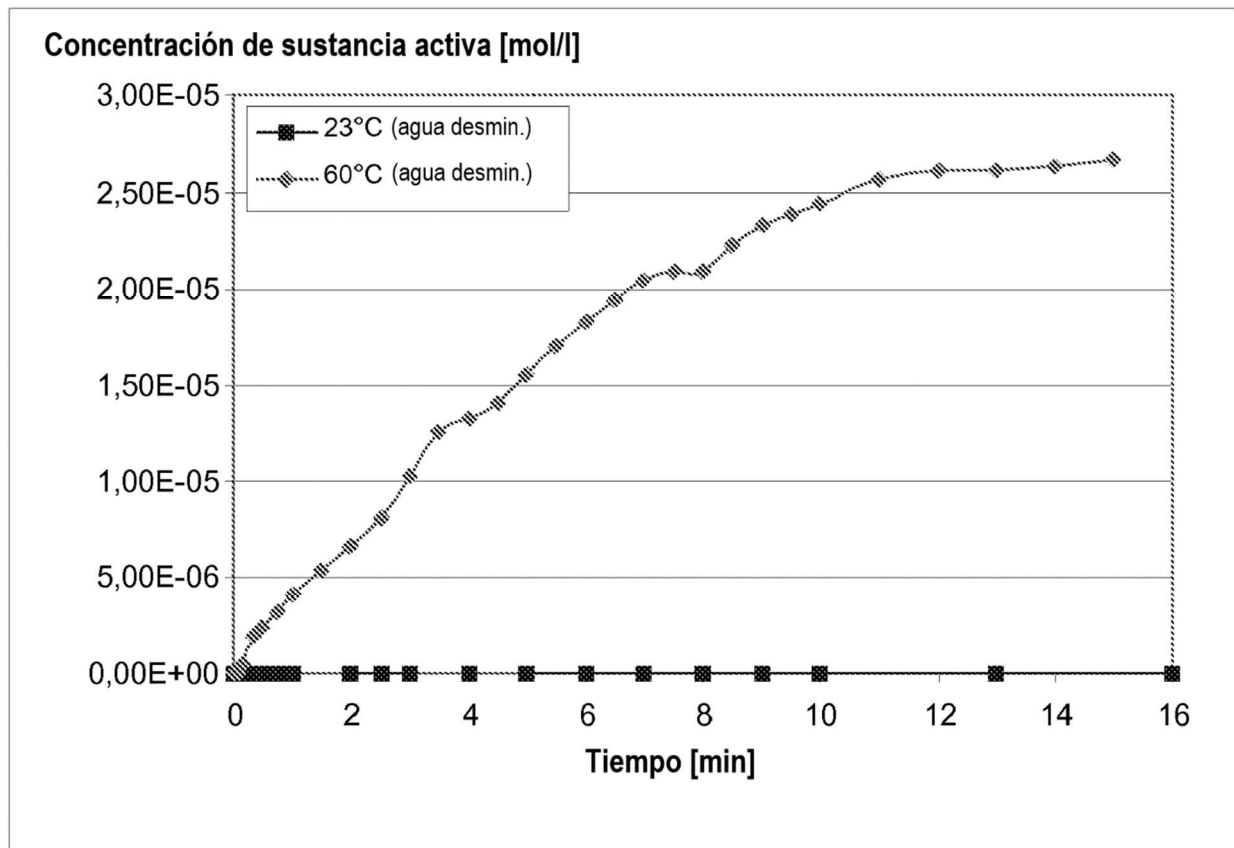


**Figura 2:** Espectro de XPS/ESCA para ácido trifluoroacético



**Figura 3:**

Espectro de conjunto de XPS de Sipernat® 50 cargado con el 20% en peso de 2-Mi, producido según el procedimiento según la invención



**Figura 4:**

Cinética de liberación de sistemas de producto según la invención con sosa cáustica como principio activo a diferentes temperaturas.