



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 563**

51 Int. Cl.:  
**C08J 3/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788229 .8**

96 Fecha de presentación : **03.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054463**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de micropartículas.**

30 Prioridad: **26.08.2006 DE 10 2006 040 123**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.06.2011**

73 Titular/es: **EVONIK RÖHM GmbH**  
**Kirschenallee**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Seiler, Matthias y**  
**Irfan, Muhammad**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**ES 2 360 563 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

Procedimiento para la preparación de micropartículas

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de micropartículas e instalaciones para llevar a cabo estos procedimientos.

5 Las micropartículas son en sí conocidas desde hace tiempo. Habitualmente, estas partículas se preparan con diferentes métodos, en particular coacervación, procedimientos RESS, GAS y/o PGSS, así como procesos con el empleo de toberas coaxiales, secado por pulverización o revestimiento en lecho fluidizado.

10 En el procedimiento RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution- expansión rápida de disolución supercrítica) se despresuriza repentinamente una mezcla que comprende un fluido supercrítico y una sustancia disuelta en él. En este caso, es esencial la solubilidad de la sustancia en el fluido supercrítico que delimita la aplicabilidad de este procedimiento. En el caso de una escasa solubilidad de la sustancia, se liberan cantidades muy grandes de gas al despresurizar la presión de la mezcla. Una explicación más detallada de este procedimiento con otras referencias se describe en Gamse et al., *Chemie Ingenieur Technik* 77 (2005), nº 6, páginas 669 a 679.

15 La problemática de la escasa solubilidad de muchas sustancias en gases supercríticos se elude mediante el procedimiento GAS (Gas Anti Solvent- Anti-disolvente de gas). En el procedimiento GAS se prepara primeramente una disolución de la sustancia o sustancias que han de ser transformadas en la forma de partícula. A esta disolución diluida se agrega un agente de precipitación gaseoso o supercrítico. Con ello, disminuye la capacidad de disolución del disolvente, de manera que se forman partículas finísimas mediante la brusca sobresaturación. Estos procedimientos se describen en particular por Gamse et al., *Chemie Ingenieur Technik* 77 (2005), nº 6, páginas 669 a 679 y Tom, J. W.; Lim, G.B.; Debendetti, P.G.; Prod'home, R.K. *Supercritical Fluid Engineering Science*, Washington DC, 1993; Brennecke, J. F.; Kiran, E.; American Chemical Society: 1993.

20

25 En los procedimientos PGSS (partículas de soluciones saturadas con gas) se agrega un gas comprimido a una masa fundida. Esta masa fundida saturada con gas se despresuriza a continuación a la presión atmosférica a través de una tobera. Mediante la evaporación del gas comprimido puede manifestarse un enfriamiento del sistema. En el caso de que la temperatura caiga por debajo de la temperatura de consolidación de la masa fundida, se forman partículas sólidas. Los procedimientos GPSS se describen, entre otros, por Gamse et al., *Chemie Ingenieur Technik* 77 (2005), nº 6, páginas 669 a 679; Pérez de Diego, Y. *Production of Controlled Drug Delivery Microparticles using Supercritical CO2* 2004; y Shariati, A.; Peters, C.J. *Recent developments in particle design using supercritical fluids*, *Current Opinion in Solid State & Materials Science* 2003, 7 (4-5), 371-383.

30 Los procedimientos precedentemente descritos, que trabajan con alta presión, en particular los procedimientos RESS, GAS y/o PGSS, requieren a menudo elevadas cantidades de energía. Además de ello, se emplean disolventes mucho más costosos e indeseados para determinados fines. Además de ello, aparecen muchas veces elevadas temperaturas del proceso las cuales están ligadas de nuevo con una elevada demanda de energía. En virtud de las condiciones de presión y de las temperaturas del proceso, con estos procedimientos no pueden elaborarse muchas veces compuestos químicamente inestables. Además de ello, estos procedimientos son a veces inflexibles en su realización y están muchas veces limitados a un determinado tamaño de partícula. Una desventaja principal consiste en el elevado coste de aparatos que es necesario para llevarlos a cabo. Las instalaciones empleadas son a menudo muy costosas de mantener y determinan elevados costes de inversión. Además de ello, las elevadas presiones del proceso requieren medidas de seguridad adicionales.

35

40 En el caso de la coacervación, las partículas se forman mediante precipitación a partir de una disolución de polímero y sustancia de bajo peso molecular.

45 En general, se diferencia entre coacervación sencilla y compleja, así como entre separación de fases acuosa y orgánica. (R. Arshady, "Microspheres and microcapsules – A survey of manufacturing techniques, Parte III: Coacervation" , *Polymer Engineering and Science* 30 (1990) 905 ff). En el caso de la coacervación sencilla, pasa a emplearse un componente coloidal, p. ej. gelatina, y en el caso de la coacervación compleja pasan a emplearse dos componentes coloidales de carga opuesta, p. ej. gelatina y goma arábiga. El principio de la coacervación estriba en que, p. ej., una disolución acuosa de gelatina se transforma en un sistema bifásico mediante la adición de etanol, sistema que se compone de una fase rica en gelatina (coacervado) y una fase pobre en gelatina.

50 Este procedimiento se describe, entre otros, por R. Arshady, "Microspheres and microcapsules – A survey of manufacturing techniques, Parte III: Coacervation" , *Polymer Engineering and Science* 30 (1990) 905 ff.; Jain, R. A. *The Manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices*, *Biomaterials* 2000, 21 (23), 2475-2490; Jung, J.; Perrut, M. *Particle design using supercritical fluids: Literature and patente survey*. *Journal of Supercritical fluids* 2001, 20 (3), 179-219; y Subramaniam, B.; Rajewski, R. A. ; Snavelly, K. *Pharmaceutical processing with supercritical carbon dioxide*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1997, 86 (8), 885-890. En el caso de

este procedimiento, es asimismo desventajoso el uso de disolventes que deben ser separados de forma compleja. Además de ello, el proceso de precipitación es crítico, de manera que pueden aparecer dificultades en relación con los tamaños deseados de partículas y las distribuciones deseadas de los tamaños de partículas.

5 Además de ello, micropartículas que, por lo general, presentan ceras como material de encapsulación, se obtienen mediante los denominados procedimientos de dispersión en masa fundida. En este caso, se dispersa o disuelve una sustancia activa en una masa fundida de cera. La masa fundida obtenida se emulsiona a continuación en una fase externa y se enfría. Procedimientos de este tipo se describen, entre otros, en C.M. Adeyeye, J. C. Price, *Pharmaceutical Research*, 1991, vol. 8, nº. 11, 1377-1383; A. Paradkar et al., *AAPS PharmSciTech* 2003, 4 (4) Article 65; A. Raziell, "Wax Microemboli Tailored for Therapeutic Embolization" *AJR* 134, febrero 1980, 404-405; S. Benita et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 75, nº 9, septiembre 1986, 847-851; N. Mani, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2004, vol. 30, nº 1, 83-93; y N. Mani et al., *J. Microencapsulation* 2004, vol. 21, nº 2, 125-135. No obstante, en estas citas no se encuentran indicaciones algunas sobre el uso de materiales de matriz polímeros.

15 Procedimientos similares que trabajan con el uso de polímeros en calidad de fase de matriz, se describen en los documentos DE 39 16 020; WO 97/15389 y E. Mathiowitz, R. Langer, *Journal of Controlled Release*, 1987, vol. 5. 13-22. No obstante, se obtienen muchas veces distribuciones muy amplias de las partículas, en donde el tamaño de las partículas sólo puede ser ajustado muchas veces con gran dificultad a un objetivo predeterminado. Así, en particular en el documento DE 39 16 020 se indica que la consolidación de la masa fundida de polímero mediante vertido en agua fría conduce a una distribución muy amplia del tamaño de partículas. Conforme al documento WO 97/15389 se emplean diferentes fases distintamente continuas, con el fin de obtener partículas, en donde fases acuosas conducen muchas veces a la formación de agregados y a una mala forma de la partícula. Conforme a la enseñanza indicada por Mathiowitz, se emplea una fase hidrófoba, empleándose en particular ciclohexano para el aislamiento de las partículas obtenidas. En estas memorias de patente no se describen procedimientos continuos. Además de ello, en estas memorias de patente no se encuentran indicaciones algunas sobre posibilidades de minimizar la distribución del tamaño de las partículas o de ajustar el tamaño de las partículas a un intervalo objetivo predeterminado.

25 El secado por pulverización es un procedimiento realizable de forma continua para el secado de disoluciones, suspensiones o masas pastosas. Este procedimiento es en gran medida conocido, pudiendo adquirirse en el comercio instalaciones para llevar a cabo el procedimiento. Por lo general, por medio de una tobera (accionada mediante la presión del líquido o aire comprimido o gas inerte) o de discos de rociado rotatorios (4000-50.000 rpm) se incorpora el género a secar en una corriente de aire caliente (temperaturas en función del equipo de hasta 220°C), la cual seca al material en décimas de segundo para formar un polvo fino. El aire caliente puede fluir en dirección con el chorro de rociado o en contra del chorro de rociado (procedimiento en isocorriente o en contracorriente) en función del tipo constructivo o de la finalidad de uso. El dispositivo de pulverización se encuentra en la parte superior de una torre de pulverización, el género a secar que precipita se separa de la corriente de aire la mayoría de las veces mediante un separador ciclónico y puede ser retirado allí. Lo problemático de este procedimiento es, junto al consumo de energía, 35 asimismo la consecución de determinados tamaños de partículas y distribuciones de los tamaños de partículas, dado que las partículas tienden a la agregación durante el procedimiento de preparación. Además de ello, muchas veces sólo se consigue un efecto protector insuficiente, dado que la superficie obtenida es muy áspera. Además, las temperaturas son muy elevadas durante la pulverización, dado que la viscosidad de la composición debe ser relativamente baja con el fin de obtener partículas pequeñas. Por lo tanto, este procedimiento no se adecua para la elaboración de sustancias sensibles a la temperatura. La adición de disolventes para disminuir la viscosidad conduce, de nuevo, a los problemas precedentemente mencionados, a los que se agrega un riesgo de explosión en el caso de que se empleen disolventes orgánicos.

45 Además de ello, se conocen procedimientos para la preparación de micropartículas en los que primeramente se prepara una disolución a base de dos o más sustancias, por ejemplo un polímero y una sustancia a encapsular. A continuación, se evapora el disolvente. En una etapa subsiguiente, la composición secada se muele para formar micropartículas (véanse los documentos WO 05/072702, WO 04064752, DE 10061932, WO 00/72830, EP 914095, WO 97/42940 y Gamse et al., *Chemie Ingenieur Technik* 77 (2005), nº 6, páginas 669 a 679. Lo desventajoso de estos procedimientos es, en particular, la consecución de determinados tamaños de partículas y distribuciones de los tamaños de partículas. Además de ello, muchas veces sólo se consigue un efecto protector insuficiente, ya que se obtienen partículas irregulares con una superficie áspera, no formándose muchas veces ninguna envuelta cerrada en torno a la sustancia activa. Además de ello, muchas partículas tienden a la aglomeración, reforzándose esta tendencia mediante la carga electrostática durante el desmenuzamiento. En general, se requiere una adición de cantidades de aditivo indeseablemente elevadas con el fin de evitar esta aglomeración. Además, la molienda requiere de una elevada energía, pudiendo volverse muy caliente el mecanismo de molienda en sí, de modo que las partículas pueden fundir parcialmente y aglomerarse. En este caso, pueden degradarse sustancias químicas sensibles. Por lo tanto, sustancias inestables tales como vitaminas, compuestos aromáticos, etc. sólo pueden ser encapsuladas o formuladas con dificultad con procedimientos de molienda. Además de ello, por los motivos precedentemente mencionados, se obtienen por lo general partículas que presentan un comportamiento de liberación de la sustancia a encapsular que requiere de mejora.

A la vista del estado conocido de la técnica, es entonces misión de la presente invención proporcionar procedimientos para la preparación de micropartículas que puedan llevarse a cabo de manera particularmente sencilla, económica y con ahorro de energía. Un problema particular consistía, en especial, en crear un procedimiento para la preparación de micropartículas que pudiera llevarse a cabo sin una elevada complejidad de equipo y sin el uso de disolventes problemáticos para la salud. Otra misión puede considerarse en indicar un procedimiento para la preparación de micropartículas que pueda llevarse a cabo, en particular, con sustancias sensibles, sin que las sustancias se modifiquen químicamente. Además, las micropartículas obtenibles mediante procedimientos de acuerdo con la invención deberían presentar una estabilidad elevada, en donde en particular las sustancias a encapsular deberían poder ser almacenadas a lo largo de un prolongado espacio de tiempo, sin que se manifieste modificación química alguna. Además de ello, las micropartículas obtenidas deberían presentar una elevada estabilidad a la cizalladura, así como un perfil de liberación ventajoso. En este caso, la sustancia a encapsular, en función de la aplicación, debería poder ser liberada a lo largo de un espacio de tiempo particularmente prolongado o dentro de un espacio de tiempo corto, debiendo poder ser controlada la liberación mediante mecanismos de activación externos o internos. Además, era misión de la presente invención proporcionar un procedimiento mediante el cual se pudieran obtener micropartículas particularmente unitarias con un tamaño de partícula y una distribución del tamaño de partícula predeterminado.

Este problema, así como otros problemas no mencionados explícitamente, los cuales sin embargo pueden derivarse o deducirse sin más a partir de los contextos discutidos en la parte introductoria de esta memoria, se resuelve mediante un procedimiento con todas las características de la reivindicación 1. Modificaciones convenientes de los procedimientos de acuerdo con la invención quedan protegidas en las reivindicaciones subordinadas. Además de ello, son objeto de esta solicitud instalaciones para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, describiendo las reivindicaciones 9 a 11 una solución al problema planteado.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de micropartículas, que comprende las etapas

- a) preparar una masa fundida de polímero que comprende al menos un polímero de soporte y al menos una sustancia a encapsular,
- b) introducir la masa fundida de polímero en una segunda fase líquida en la que el polímero de soporte es difícilmente soluble, en donde la segunda fase líquida presenta una temperatura de consolidación que se encuentra por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte,
- c) dispersar la masa fundida de polímero en la segunda fase líquida a una temperatura que es mayor o igual a la temperatura de consolidación del polímero de soporte y
- d) consolidar la masa fundida de polímero dispersada en la segunda fase líquida mediante enfriamiento de la segunda fase líquida hasta una temperatura por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte mediante la aportación de un líquido de refrigeración en una válvula mezcladora.

Mediante las medidas conformes a la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de micropartículas que puede llevarse a cabo de manera particularmente sencilla, económica y con ahorro de energía.

Al mismo tiempo, mediante los procedimientos de acuerdo con la invención se pueden conseguir una serie de ventajas adicionales. A ellas pertenecen, entre otros, el que mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se consiga la preparación de micropartículas sin una elevada complejidad de equipo y sin el uso de disolventes problemáticos para la salud. Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención pueden obtenerse especialmente micropartículas particularmente unitarias con un tamaño de partícula y una distribución del tamaño de partícula predeterminado. En este caso, el procedimiento es particularmente flexible. Así, con una instalación pueden prepararse partículas, tanto pequeñas como también grandes con una distribución del tamaño de partícula en cada caso relativamente estrecha. Además, pueden formarse micropartículas que presentan las sustancias a encapsular en forma de polvo y/o líquidas. Además de ello, las sustancias a encapsular pueden ser también solubles en el polímero de soporte o pueden representar un disolvente para el polímero de soporte. Además, las sustancias a encapsular pueden ser solubles o insolubles en agua. Además de ello, el procedimiento puede llevarse a cabo a temperaturas relativamente bajas, de modo que se pueden encapsular sustancias de bajo peso molecular sensibles a la temperatura y el procedimiento puede llevarse a cabo con una escasa demanda de energía. Además de ello, el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo con un elevado rendimiento, de modo que en un espacio corto de tiempo se pueden formar grandes cantidades de micropartículas. Mediante el presente procedimiento, las micropartículas se pueden formar de modo continuo. Además de ello, también pueden obtenerse micropartículas que presentan sustancias sensibles. Además, el procedimiento puede llevarse a cabo sin grandes cantidades de disolventes problemáticos para la salud que deben ser separados o elaborados. Las micropartículas obtenibles mediante el presente procedimiento pueden presentar un extraordinario perfil de liberación de la sustancia a encapsular, en donde se puede realizar tanto una liberación a lo largo de un espacio de tiempo particularmente prolongado como también una liberación en un breve espacio de tiempo después de iniciar un mecanismo de liberación. Las micropartículas pueden almacenar de forma segura sustancias sensibles a lo largo de un período de tiempo especialmente prolongado, pudiendo protegerse frente a una

descomposición oxidativa, por ejemplo, sustancias sensibles a la oxidación. Además de ello, las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención pueden presentar una elevada estabilidad a la cizalladura. Con ello, las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención se pueden elaborar de forma particularmente sencilla y sin problemas. Además, mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden obtener micropartículas que estén ajustadas a determinadas necesidades. Así, pueden obtenerse micropartículas con los mecanismos de liberación más diversos. A ellos pertenecen, entre otros, mecanismos que se basan en una degradación enzimática del polímero de soporte o en una apertura selectiva del pH del polímero de soporte; procesos controlados por la temperatura o los disolventes, influencia de la energía sobre las micropartículas, por ejemplo irradiación de las partículas con radiación electromagnética, irradiación con ultrasonidos y/o influencias de fuerzas de cizalladura. Además de ello, mediante el procedimiento de acuerdo con la invención pueden obtenerse partículas que presentan una elevada proporción de sustancia a encapsular. Las instalaciones para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención requieren en este caso, por lo general, costes de inversión y puesta en funcionamiento sólo muy bajos, dado que las instalaciones también pueden ser hechas funcionar a la presión normal y muchas veces no se forman mezclas explosivas, pudiendo renunciarse, por lo general, al empleo de sustancias problemáticas para la salud. Durante el funcionamiento, las instalaciones requieren, por lo general, sólo pequeñas cantidades de energía. Además de ello, las instalaciones presentan muchas veces una escasa complejidad, de modo que los costes de mantenimiento son bajos y las instalaciones se pueden controlar de forma sencilla y segura.

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden obtener micropartículas. El término micropartícula es conocido por el mundo científico. En el marco de la presente invención se entienden bajo el mismo preferiblemente preparados en los que una sustancia a encapsular está unida con el polímero de soporte preferiblemente de un modo no covalente. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante interacciones iónicas o polares mediante fuerzas de Van der Waals.

En virtud de la interacción del polímero de soporte y de la sustancia a encapsular, las micropartículas se pueden diferenciar de una mezcla convencional de estos componentes.

Esta interacción puede medirse de manera conocida. En función de la sustancia de bajo peso molecular son adecuados para ello muchos métodos espectroscópicos. Por ejemplo, pueden observarse desplazamientos parciales en el espectro infrarrojo.

Además, las micropartículas de acuerdo con la invención pueden mostrar una liberación retardada de la sustancia de bajo peso molecular con respecto a una mezcla convencional en un medio que es diferente de la sustancia a encapsular del preparado. La liberación retardada puede medirse conforme a los procedimientos descritos por Smirnova, I.; Suttiruengwong, S.; Arlt, W. "Feasibility study of hydrophilic and hydrophobic silica aerogels as drug delivery systems"; Journal of Non-Crystalline Solids (2004) 54-60.

Por lo general, la diferencia de tiempo con el fin de obtener una concentración idéntica de la sustancia de bajo peso molecular en el medio en el que se libera la sustancia de bajo peso molecular es de al menos de 1 minuto, preferiblemente de al menos 5 minutos. En este caso, esta diferencia en el tiempo se refiere a la medición de micropartículas que se pueden obtener conforme a la presente invención, y a la medición de una mezcla convencional de estos componentes bajo condiciones idénticas, llevándose a cabo esta medición de modo que se manifiesta una liberación retardada. La expresión "liberación retardada" significa en este contexto que la medición no se lleva a cabo en condiciones bajo las cuales las micropartículas liberan de forma lo más rápidamente posible la sustancia a encapsular. De manera correspondiente, el medio no debería representar ningún disolvente para el polímero de soporte que sirve como componente de las micropartículas. Además de ello, las mediciones deberían llevarse a cabo a temperaturas que se encontraran por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Estas condiciones son habituales para el experto en la materia teniendo conocimiento de esta solicitud. Los valores de la mezcla convencional pueden determinarse también mediante la adición separada de los componentes.

Según una forma de realización particular, las micropartículas se presentan encapsuladas, en donde el término "encapsulación" es conocido en el mundo científico. En el preparado encapsulado, el compuesto a encapsular está embutido, por ejemplo, en una envuelta que comprende al polímero de soporte. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante una encapsulación de la matriz y/o una encapsulación de núcleo-envuelta.

Por la expresión "encapsulación de la matriz" se entienden procedimientos mediante los cuales se pueden obtener en particular preparados que comprenden uno o varios compuestos encapsulados y que se presentan repartidos en un material de encapsulación continuo o discontinuo. En este caso, el material encapsulado puede estar distribuido tan finamente que está presente una mezcla homogénea como material de la envuelta y material del núcleo. La encapsulación de núcleo - envuelta designa a procedimientos que se pueden obtener mediante los preparados con uno o varios núcleos y una o varias envueltas. La envuelta comprende, preferiblemente, polímeros de soporte.

La forma de las partículas no es en sí crítica, presentando las partículas, sin embargo, preferiblemente una forma esférica.

El término “esférica” designa en el marco de la presente invención que las partículas presentan preferiblemente una configuración en forma de esfera, siendo evidente para el experto en la materia que, en virtud de los métodos de preparación, también puedan obtenerse partículas con otra configuración, o que la forma de las partículas pueda desviarse de la configuración de esfera ideal.

5 De manera correspondiente, el término “esférica” significa que la relación de la dilatación máxima de las partículas a la dilatación mínima es como máximo de 4, preferiblemente como máximo de 2, midiéndose estas dilataciones en cada caso mediante el punto de gravedad de las partículas. Preferiblemente, al menos el 70, de manera particularmente preferida al menos el 90%, referido al número de partículas, es esférico.

10 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, las micropartículas pueden presentar preferiblemente un tamaño en el intervalo de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , en particular de preferencia de 3 a 800  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 7 a 700  $\mu\text{m}$  y, de manera muy particularmente preferida, de 10 a 500  $\mu\text{m}$ . Este tamaño se refiere a la media numérica de las partículas, debiendo elegirse la dilatación máxima de las partículas. Estos tamaños pueden calcularse a través de fotografías microscópicas.

15 Además, micropartículas preferidas presentan una distribución del tamaño de partículas particularmente estrecha. Así, al menos el 80% en peso de las partículas se encuentran preferiblemente dentro de un intervalo de magnitud de a lo sumo 200  $\mu\text{m}$ , de preferencia a lo sumo de 100  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida a lo sumo de 50  $\mu\text{m}$ .

Conforme a un aspecto particular de la presente invención, preferiblemente el 90% de las partículas presenta un tamaño en el intervalo de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , en particular preferiblemente de 3 a 800  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida 7 a 700  $\mu\text{m}$  y de manera muy particularmente preferida, de 10 a 500  $\mu\text{m}$ .

20 En función del sector de aplicación se puede crear de manera correspondiente un tamaño predeterminado de partícula en el caso de una distribución del tamaño de partícula estrecha. Así, determinadas micropartículas pueden presentar un tamaño en el intervalo de 5  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 60  $\mu\text{m}$ , pudiendo encontrar interés este intervalo de tamaños en particular en aplicaciones cosméticas. Por el contrario, otras micropartículas pueden presentar un tamaño en el intervalo de 150  $\mu\text{m}$  a 750  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 250  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , en donde este tamaño puede encontrar aplicación en particular en el sector de las sustancias aromáticas o saboreantes, en el caso de que se desee una liberación a lo largo de un tiempo medio. En el caso de que se desee un tiempo de liberación más prolongado, pueden emplearse micropartículas mayores que pueden presentar preferiblemente un tamaño en el intervalo de 450  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 800  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ . Además, las micropartículas mayores pueden encontrar también aplicación en el caso de que deba reducirse, por ejemplo, el problema de los polvos.

Las sustancias a encapsular pueden ser liberadas de una manera deseada a partir de las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención. Por ejemplo, puede emplearse una degradación enzimática con el fin de liberar la sustancia de bajo peso molecular. En este caso, el espacio de tiempo de liberación puede ser controlado por la velocidad de degradación.

35 Además, la liberación puede ser controlada de forma deliberada a través de una modificación del valor del pH, de la temperatura y del tipo de medio. Además, una liberación deliberada puede tener lugar mediante la acción sobre energías de las micropartículas, por ejemplo irradiación de las partículas con radiación electromagnética, irradiación con ultrasonidos y/o acción de fuerzas de cizalladura. Estos mecanismos de liberación pueden emplearse individualmente o en combinación de dos, tres, o más de estos métodos.

40 El tipo de medio puede modificarse, por ejemplo, a través de la adición de disolventes.

Como disolventes para la variación del medio pueden emplearse, entre otros, agua, alcoholes tales como etanol o isopropanol,  $\text{CO}_2$  comprimido, propano comprimido, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, peróxido de benzoilo, disoluciones acuosas de HCl, hexano, ácido acético, etanodiol, diclorometano, dicloroetano o líquidos iónicos.

45 Por ejemplo, la liberación de la sustancia activa puede controlarse en particular a través del espesor de la envuelta del polímero de soporte que rodea a la sustancia de bajo peso molecular o a la sustancia activa y/o a través del grado de funcionalización/grado de hidrofobización o el índice hidroxil del polímero de soporte. El espesor de la envuelta de polímero puede ajustarse de manera deliberada a través de una variación de acuerdo con la invención de los parámetros de preparación. Así, una elevada proporción de polímero de soporte en las micropartículas puede conducir a una envuelta más gruesa del polímero y, muchas veces, también a partículas estables frente a la cizalladura, que solamente en el caso de una elevada influencia de energía liberan a las sustancias a encapsular. De manera similar, partículas con una elevada proporción de polímero de soporte conducen muchas veces a una liberación a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, en el caso de que la liberación tenga lugar a través de una variación del disolvente o a través de una degradación enzimática. De manera similar, la morfología de las partículas puede tener una influencia sobre el perfil de liberación, morfología que puede ser influenciada, entre otros, a través de la distribución de la

sustancia a encapsular en la masa fundida de polímero.

El espacio de tiempo de liberación es tanto mayor cuanto más gruesa sea la envuelta del polímero de soporte. El espesor de la envuelta del polímero de soporte se puede aumentar, en particular, mediante el incremento de la concentración de polímero en la mezcla de partida (que consiste preferiblemente en al menos un polímero hiper-ramificado y una sustancia de bajo peso molecular).

Conforme al procedimiento de acuerdo con la invención, se prepara una masa fundida de polímero. La expresión masa fundida de polímero designa un estado fluyente de una composición que comprende al menos un polímero de soporte y al menos una sustancia a encapsular. Preferiblemente, la viscosidad de la masa fundida de polímero se encuentra en el intervalo de 50 mPa\*s a 5000 Pa\*s, de manera particularmente preferida en el intervalo de 100 mPa\*s a 1000 Pa\*s, pudiendo determinarse este tamaño por medio de viscosimetría de rotación. En este caso, el estado fluyente depende, entre otros, de la temperatura, de modo que muchos polímeros de soporte conocidos pueden ser transformados en una masa fundida de polímero mediante calentamiento. Preferiblemente, los intervalos de viscosidad anteriormente mencionados de la masa fundida de polímero se miden a una temperatura en el intervalo de 10 a 200°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 50 a 150°C. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la viscosidad de la masa fundida de polímero puede encontrarse en el intervalo de 100 mPa\*s a 1000 Pa\*s, en particular en 100 mPa\*s a 100 Pa\*s, pudiendo medirse esta magnitud por medio de viscosimetría de rotación a 110°C y 30 s<sup>-1</sup> entre dos placas de 20 mm.

La masa fundida de polímero a preparar conforme a la invención comprende al menos un polímero de soporte. El tipo del polímero de soporte depende de la aplicación de las micropartículas, pudiendo emplearse, en principio, cualquier polímero conocido. La expresión polímero de soporte sirve, en el marco de la presente invención, en particular para delimitar a los compuestos utilizados como polímero protector frente a la sustancia a encapsular que asimismo puede ser un polímero. Preferiblemente, el polímero de soporte forma la fase de matriz en la que se distribuye la sustancia a encapsular.

Polímeros de soporte preferidos presentan una temperatura de fusión o una temperatura de transición vítrea de al menos -30°C, de preferencia de al menos -10°C, de manera particularmente preferida de al menos 0°C, en particular de al menos 25°C, de manera particularmente preferida de al menos 35°C y, de manera muy particularmente preferida, de al menos 40°C. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea del polímero de soporte puede ascender preferiblemente a lo sumo a 150°C, de manera particularmente preferida a lo sumo a 100°C, de forma particularmente preferida a lo sumo a 80°C y, de una forma muy particularmente preferida, a lo sumo a 60°C. La temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea puede medirse mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC- siglas en inglés), por ejemplo con el aparato Mettler DSC 27 HP y una tasa de caldeo de 10°C/min. En este caso se ha de tener en cuenta que los polímeros amorfos presentan, por lo general, únicamente una temperatura de transición vítrea, mientras que, por el contrario, los polímeros cristalinos muestran una temperatura de fusión. Polímeros parcialmente cristalinos pueden mostrar tanto una temperatura de transición vítrea como también una temperatura de fusión, siendo en este caso determinante la temperatura a la que las partículas no muestran aglomeración alguna. En el caso de que la superficie sea esencialmente cristalina, entonces el punto de fusión de estos componentes es decisivo.

Preferiblemente, los polímeros de soporte presentan un peso molecular de al menos 1000 g/mol, de manera particularmente preferida de al menos 5000 g/mol y, de manera muy particularmente preferida de al menos 10.000 g/mol. Preferiblemente, el peso molecular asciende a lo sumo a 10.000.000 g/mol, de manera particularmente preferida a lo sumo a 700.000 g/mol y, de manera muy particularmente preferida, a lo sumo a 500.000 g/mol. Esta magnitud se refiere a la media ponderal del peso molecular (Mw) que puede ser medida por medio de cromatografía de permeación en gel.

La polidispersidad Mw/Mn de polímeros de soporte preferidos se encuentra preferiblemente en el intervalo de 1,01 a 10,0, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,10 a 5,0, y de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 1,2 a 3,0, pudiendo obtenerse la media numérica del peso molecular (Mn) asimismo mediante GPC.

La viscosidad del polímero de soporte se encuentra preferiblemente en el intervalo de 50 mPa\*s a 1000 Pa\*s, de manera particularmente preferida en el intervalo de 100 mPa\*s a 100 Pa\*s, pudiendo medirse esta magnitud por medio de viscosimetría de rotación a 110°C y 30 s<sup>-1</sup> entre dos placas de 20 mm. En general, esta viscosidad puede determinarse sin disolvente.

Conforme a un aspecto preferido de la presente invención, como polímero de soporte puede emplearse un polímero hidrófilo.

En el marco de la presente invención, por el término "hidrófilo" se entiende la propiedad de que el polímero está en condiciones de absorber una elevada proporción de agua. Conforme a un aspecto preferido de la presente invención, el polímero hidrófilo es soluble en agua. Preferiblemente, la solubilidad en agua a 90°C asciende a al menos 10 por ciento

en masa, de manera particularmente preferida al menos 20 por ciento en masa. La medición puede tener lugar conforme al denominado método del émbolo, en donde se mide la solubilidad en agua de la sustancia pura.

- 5 En este método la sustancia (las sustancias sólidas deben ser pulverizadas) se disuelve en agua a una temperatura que se encuentra ligeramente por encima de la temperatura de ensayo. Cuando se ha alcanzado la saturación, la disolución se enfría y se mantiene a la temperatura de ensayo. La disolución se agita hasta que se haya alcanzado el equilibrio. Alternativamente, la medición puede llevarse a cabo directamente a la temperatura de ensayo cuando, mediante una correspondiente toma de la muestra, se asegure que se ha alcanzado el equilibrio de saturación. Después, se determina con un método de análisis adecuado la concentración de la sustancia de ensayo en la disolución acuosa, la cual no debe contener partículas de sustancia no disueltas.
- 10 Conforme a otra forma de realización preferida, en calidad de polímero de soporte puede emplearse un polímero hidrófobo. La solubilidad en agua de un polímero de soporte hidrófobo asciende preferiblemente a lo sumo a 10 por ciento en masa, de manera particularmente preferida a lo sumo a 7 por ciento en masa y de manera muy particularmente preferida a lo sumo a 5 por ciento en masa, medida según el método del émbolo previamente descrito a 40°C.
- 15 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, se emplean preferiblemente polímeros de soporte que presentan una aceptación conforme al Registro Comunitario de Aditivos Alimentarios de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1831/2003, Rev. 4 Estado: publicado el 29 de mayo del 2006.

Según otra forma de realización de la presente invención, pueden emplearse preferiblemente polímeros de soporte que presentan una autorización conforme a FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU.).

- 20 A los polímeros de soporte preferidos pertenecen poliésteres, por ejemplo poli(tereftalatos de etileno) o poli(tereftalatos de butileno); poliacrilatos, por ejemplo polimetacrilatos de metilo, poliamidas; poli(alcoholes vinílicos); polietilenglicoles; polímeros muy ramificados, en particular dendrímeros así como polímeros hiper-ramificados y/o biopolímeros. Estos polímeros pueden emplearse en forma de homopolímeros o en forma de copolímeros, presentando los copolímeros una elevada proporción de unidades repetitivas que están contenidas en los polímeros previamente indicados. Una elevada proporción significa que los copolímeros presentan preferiblemente al menos 30% en peso, de manera particularmente preferida al menos 50% en peso y, de manera muy particularmente preferida, al menos 80% en peso de unidades repetitivas que están contenidas en los polímeros previamente descritos. Además, estos polímeros pueden también emplearse en forma de mezclas, las denominadas combinaciones de dos o más de los homopolímeros o copolímeros previamente descritos.
- 25 Los poliacrilatos son conocidos en el mundo científico. Por ellos se entienden homopolímeros o copolímeros a base de acrilatos. Estos polímeros presentan preferiblemente al menos 30% en peso de manera particularmente preferida al menos 50% en peso y, de manera muy particularmente preferida, al menos 80% en peso y, de manera muy particularmente preferida, al menos 95% en peso de acrilatos. El término "acrilato" comprende ácido acrílico o ácido metacrílico, así como monómeros que se derivan del ácido acrílico o del ácido metacrílico. A estos pertenecen, en particular, ésteres de estos ácidos, por ejemplo metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo y/o acrilato de hexilo. En este caso, también pueden emplearse mezclas de dos o más de estos monómeros. Poliacrilatos preferidos se pueden adquirir en el comercio de la firma Röhm® GMBH bajo la denominación comercial EUDRAGIT®.
- 30 Polímeros globulares, muy ramificados, se designan en la bibliografía científica también como "polímeros dendríticos". Estos polímeros dendríticos sintetizados a partir de monómeros multifuncionales se pueden dividir en dos categorías diferentes, los "dendrímeros" así como los "polímeros hiper-ramificados" en sentido más estricto. Los dendrímeros poseen una estructura de generación simétrica radial, muy regular. Representan polímeros globulares monodispersos, dado que – en comparación con los polímeros hiper-ramificados – se preparan en síntesis de múltiples etapas con una elevada complejidad de síntesis. En este caso, la estructura se caracteriza por tres zonas diferentes: - el núcleo polifuncional que representa el centro de simetría, - diferentes capas simétricas radiales bien definidas de una unidad repetitiva (generación) y – los grupos terminales. Los polímeros hiper-ramificados en sentido estricto son, en contraposición a los dendrímeros, polidispersos e irregulares en relación con su ramificación y estructura. Junto a las unidades dendríticas y lineales, también aparecen unidades lineales – en contraposición a los dendrímeros – en polímeros hiper-ramificados.
- 35
- 40
- 45

- 40 Polímeros globulares, muy ramificados, se designan en la bibliografía científica también como "polímeros dendríticos". Estos polímeros dendríticos sintetizados a partir de monómeros multifuncionales se pueden dividir en dos categorías diferentes, los "dendrímeros" así como los "polímeros hiper-ramificados" en sentido más estricto. Los dendrímeros poseen una estructura de generación simétrica radial, muy regular. Representan polímeros globulares monodispersos, dado que – en comparación con los polímeros hiper-ramificados – se preparan en síntesis de múltiples etapas con una elevada complejidad de síntesis. En este caso, la estructura se caracteriza por tres zonas diferentes: - el núcleo polifuncional que representa el centro de simetría, - diferentes capas simétricas radiales bien definidas de una unidad repetitiva (generación) y – los grupos terminales. Los polímeros hiper-ramificados en sentido estricto son, en contraposición a los dendrímeros, polidispersos e irregulares en relación con su ramificación y estructura. Junto a las unidades dendríticas y lineales, también aparecen unidades lineales – en contraposición a los dendrímeros – en polímeros hiper-ramificados.
- 45
- 50 Respecto a las diferentes posibilidades para la síntesis de dendrímeros y polímeros hiper-ramificados en sentido estricto se debe remitir a

a) Fréchet J.M.J., Tomalia .A., *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd., West Sussex, GB 2001, así como

b) Jikei M., Kakimoto M., Hyperbranched polymers: a promising new class of materials. *Prog. Polym. Sci.*, 26 (2001)

1233-1285 y/o

c) Gao C., Yan D., *Hyperbranched Polymers: from synthesis to applications*, *Prog. Polym. Sci.*, 29 (2004) 183-275, los cuales se incorporan con ello como referencia y se consideran como parte de la divulgación de la presente invención.

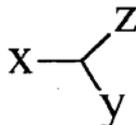
5 En el marco de la presente invención, bajo la expresión "polímero hiper-ramificado" se entienden polímeros muy ramificados que comprenden tanto los dendrímeros anteriormente descritos como también los polímeros hiper-ramificados en sentido estricto previamente indicados. Preferiblemente, conforme a la invención pueden emplearse los polímeros hiper-ramificados en sentido estricto que son polidispersos e irregulares en relación con su ramificación y estructura.

10 Los polímeros hiper-ramificados y muy ramificados descritos en estas publicaciones son, también en el sentido de la presente invención, polímeros de soporte preferidos. A este respecto, se prefiere que los polímeros hiper-ramificados posean al menos 3 unidades repetitivas por molécula, preferiblemente al menos 10 unidades repetitivas por molécula, además preferiblemente al menos 100 unidades repetitivas por molécula, además preferiblemente al menos 200 unidades repetitivas por molécula y, además de ello preferiblemente al menos 400 unidades repetitivas que en cada caso representan tres, preferiblemente al menos cuatro posibilidades de unión, en donde al menos 3 de estas unidades repetitivas, de manera particularmente preferida al menos 10 y, además de ello preferiblemente al menos 20 están enlazadas en cada caso a través de al menos tres, pero preferiblemente a través de al menos cuatro posibilidades de unión con al menos tres, preferiblemente al menos cuatro unidades repetitivas adicionales.

De manera diferente, los polímeros hiper-ramificados presentan como máximo 10.000, preferiblemente como máximo 5.000 y, de manera particularmente preferida, como máximo 2500 unidades repetitivas.

20 En una forma de realización preferida, el polímero muy ramificado presenta al menos tres unidades repetitivas que presentan en cada caso al menos tres probables posibilidades de unión, en donde al menos tres de estas unidades repetitivas presentan al menos dos probables posibles unidades de unión.

25 En este caso, bajo la expresión "unidad repetitiva" se entiende preferiblemente una estructura siempre repetitiva dentro de la molécula hiper-ramificada. Bajo la expresión "posibilidad de unión" se entiende preferiblemente aquella estructura funcional dentro de una unidad repetitiva con la cual es posible un enlace con otra unidad repetitiva. Referido a los ejemplos precedentemente descritos de un dendrímero o de un polímero hiper-ramificado, la unidad repetitiva es una estructura en cada caso con tres posibilidades de unión (X, Y, X):



30 .El enlace de las distintas unidades de unión entre sí puede tener lugar mediante polimerización por condensación, mediante polimerización en los radicales, mediante polimerización aniónica, mediante polimerización catiónica, mediante polimerización por transferencia de grupos, mediante polimerización coordinativa o mediante polimerización con apertura del anillo.

35 El tipo de polímero hiper-ramificado no es, por lo general, crítico. Así, pueden emplearse polímeros hiper-ramificados hidrófilos y/o hidrófobos. A ellos pertenecen, en particular poliésteres hiper-ramificados, poliamidas hiper-ramificadas, poliéster-amidas hiper-ramificadas, poliamidoaminas hiper-ramificadas, prolipropilénaminas hiper-ramificadas y poliéterimidias hiper-ramificadas. Polímeros de este tipo son en si conocidos y se describen en múltiples documentos. Estos polímeros pueden contener grupos funcionales iónicos. Polímeros de este tipo se describen, entre otros, en los documentos EP-A-0630389; WO 97/06825; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992 (páginas 2459-2469); en *Macromolecules* 1993, 26, páginas 4617-4623; documentos US 5.041.516 US 5.136.014; US 5.183.862; US 5.196.502; US 5.225.522; 40 US 5.227.462; US 5.362.843; US 5.418.301; WO 98/30604; WO 2004/072153; WO 00/065024; WO 2005/034909; WO 03/037383; WO 00/06267; WO 03/033027; WO 0056804A1; WO 93/18079; WO 93/17060; EP 869984; WO 00/59982 y en *Macromol. Biosci.* 5 (2005) 662-668.

Conforme a un aspecto particular de la presente invención, puede emplearse un polímero hiper-ramificado hidrófilo.

45 El polímero hiper-ramificado hidrófilo presenta preferiblemente un índice hidroxil en el intervalo de 400 a 600 mg de KOH/g, de manera particularmente preferida en el intervalo de 450 a 550 mg de KOH/g. Esta propiedad se mide conforme a ASTM E222. En este caso, el polímero puede hacerse reaccionar con una cantidad definida de anhídrido de ácido acético. El anhídrido de ácido acético que no ha reaccionado se hidroliza con agua. A continuación, la mezcla se tritúa con NaOH. El índice de hidróxido resulta de la entre diferencia una muestra comparativa y el valor medido para el polímero. En este caso, se ha de tener en cuenta el número de grupos ácido del polímero.

- 5 Preferiblemente, un polímero hiper-ramificado a emplear conforme a la invención presenta unidades de poliéster. Polímeros hiper-ramificados con unidades de poliéster se indican especialmente en el documento EP 0 630 389. Por lo general, el polímero hidrófilo presenta una unidad central la cual se deriva de una molécula de iniciador con al menos 2, preferiblemente al menos 3 grupos hidroxilo, y unidades repetitivas que se derivan de monómeros con al menos un grupo carbonilo y al menos 2 dos grupos hidroxilo.
- 10 Las expresiones “molécula de iniciador” así como “unidad repetitiva” son en gran medida conocidas en el mundo científico. Así, los polímeros hiper-ramificado a emplear de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante policondensación, en donde, partiendo de un alcohol polivalente, se hacen reaccionar primero los grupos ácidos carboxílico de los monómeros. Con ello, se forman grupos éster. Dado que los monómeros comprenden al menos 2 grupos hidroxilo, la macromolécula presenta, después de cada reacción, más grupos hidroxilo que antes de la reacción.
- 15 Preferiblemente, la molécula de iniciador es un poliol alifático, preferiblemente con 3, 4, 5, 6, 7 u 8, de manera particularmente preferida 3, 4 ó 5 grupos hidroxilo.
- De manera particularmente preferida, la molécula de iniciador se selecciona de ditrimetilolpropano, ditrimetiletano, dipentaeritrita, pentaeritrita, pentaeritrita alcoxilada, trimetiletano, trimetilolpropano, trimetilolpropano alcoxilado, glicerol, alcohol neopentílico, dimetilolpropano y/o 1,3-dioxano-5,5-dimetanol.
- 20 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, las unidades repetitivas se derivan de monómeros con un grupo carboxilo y al menos 2 grupos hidroxilo. A estos monómeros preferidos pertenecen, en particular, ácido dimetilpropiónico, ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(hidroximetil)butírico, ácido  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)acético, ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(hidroximetil)valerianico, ácido  $\alpha,\alpha$ -bis(hidroxilo)propiónico y/o ácido 3,5-dihidroxibenzoico.
- De manera muy particularmente preferida, el núcleo hidrófilo se puede obtener por polimerización de ácido dimetililpropiónico, empleándose como molécula de iniciador de manera particularmente preferida ditrimetilolpropano, trimetilolpropano, pentaeritrita etoxilada, pentaeritrita o glicerol.
- 25 Conforme a otro aspecto de la presente invención, también pueden emplearse polímeros hiper-ramificados hidrófobos. A los polímeros hiper-ramificados hidrófobos pertenecen en particular los polímeros hiper-ramificados anteriormente indicados con una escasa solubilidad en agua.
- Además, polímeros hiper-ramificados hidrófobos pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los polímeros hiper-ramificados hidrófilos precedentemente descritos mediante hidrofobización. En este caso, se puede suponer que estos polímeros hiper-ramificados presentan un núcleo hidrófilo y grupos extremos hidrófobos, sin que con ello deba tener lugar una limitación.
- 30 Conforme a una forma de realización preferida, el núcleo hidrófilo presenta preferiblemente un peso molecular de al menos 1500 g/mol, preferiblemente de al menos 2500 g/mol. Esta magnitud se refiere a la media ponderal del peso molecular ( $M_w$ ) que puede ser medida mediante cromatografía de permeación en gel, en donde la medición tiene lugar en DMF y como referencia se emplean polietilenglicoles (véase, entre otros, Burgath et al en Macrol. Chem. Phys., 201 (2000) 782-791). En este caso, se emplea una curva de calibrado que se obtuvo utilizando patrones de poliestireno. Esta magnitud representa, por lo tanto, un valor de medición aparente.
- 35 Preferiblemente, el núcleo hidrófilo puede presentar una temperatura de transición vítrea que se encuentra en el intervalo de -40 a 60°C, de manera particularmente preferida de 0 a 50°C y, de manera muy particularmente preferida, de 10 a 40°C. La temperatura de transición vítrea puede calcularse mediante procedimientos DSC, pudiendo utilizarse una tasa de caldeo de 3°C/min (DMA pico de  $\tan \delta$ ; Netzch DMA 242 curvatura de 3 puntos, 1Hz 3°C/min).
- 40 La hidrofobización de la superficie puede obtenerse, generalmente, como última etapa de la reacción mediante reacción de al menos una parte de los grupos hidroxilo libres con preferiblemente un ácido carboxílico de cadena larga. Preferiblemente, el grado de funcionalización de la molécula del núcleo hiper-ramificada con componentes con contenido en ácidos grasos asciende al menos al 30%, de manera particularmente preferida al menos el 40%. Conforme a otro aspecto de la presente invención, el grado de funcionalización de la molécula del núcleo hiper-ramificada con componentes con contenido en ácidos grasos se encuentra en el intervalo de 30 a 100%, preferiblemente en el intervalo de 35 a 95%, de manera particularmente preferida en el intervalo de 40 a 90% y, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 45 a 85%.
- 45 El grado de funcionalización se refiere a la proporción de grupos hidroxilo que se hacen reaccionar durante la hidrofobización. De manera correspondiente, el grado de funcionalización o el grado de esterificación puede determinarse con ácidos grasos a través de la medición del índice hidroxilo para la molécula del núcleo hiper-ramificada antes de la reacción de hidrofobización y después de la reacción de hidrofobización.
- 50 Junto al núcleo hidrófilo, el polímero hiper-ramificado puede presentar grupos extremos hidrófobos. A este respecto, la

expresión grupos extremos hidrófobos significa que al menos una parte de los extremos de la cadena del polímero hiper-ramificado presenta grupos hidrófobos. En este caso, se puede suponer que con ello se obtiene una superficie al menos parcialmente hidrofobizada.

5 El término hidrófobo es en si conocido en el mundo científico, en donde los grupos que están presentes al menos en una parte de los extremos de los polímeros hiper-ramificados, en si considerados, presentan una escasa solubilidad en agua.

10 Conforme a un aspecto particular, la superficie es hidrofobizada mediante grupos que se derivan de ácidos carboxílicos con al menos 6, preferiblemente al menos 12 átomos de carbono. Los ácidos carboxílicos presentan preferiblemente al menos a lo sumo 40, en especial a lo sumo 32 átomos de carbono, de manera particularmente preferida a lo sumo 20 átomos de carbono y, de manera muy particularmente preferida, a lo sumo 18 átomos de carbono. En este caso, los grupos pueden derivarse de ácidos grasos saturados y/o insaturados. Preferiblemente, la proporción de los ácidos carboxílicos con 12 a 18 átomos de carbono puede ascender a al menos el 30% en peso, de manera particularmente preferida al menos el 50% en peso y, de manera muy particularmente preferida al menos al 60% en peso referido al peso de los ácidos carboxílicos empleados para la hidrofobización.

15 A ellos pertenecen, en particular, ácidos grasos que están contenidos en semillas de lino, habas de soja y/o colofonia líquida. Son particularmente adecuados ácidos grasos que presentan una baja proporción de dobles enlaces, por ejemplo ácido hexadecenoico, en particular ácido palmitoleinoico y ácido octadecenoico, en particular ácido oleico.

20 Ácidos carboxílicos preferidos presentan en este caso un punto de fusión de al menos 35°C, preferiblemente de al menos 40°C y, de manera particularmente preferida, de al menos 60°C. De manera correspondiente, se emplean preferiblemente ácidos carboxílicos lineales saturados. A ellos pertenecen, en particular, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico, ácido hexadecanoico, ácido heptadecanoico, ácido octadecanoico, ácido eicosanoico, ácido docosanoico y ácido tetracosanoico. Se prefieren particularmente ácidos grasos saturados con 16 a 22 átomos de carbono, en especial preferiblemente 16 a 18 átomos de carbono.

25 El polímero de soporte hiper-ramificado puede presentar preferiblemente un peso molecular de al menos 6000 g/mol, de manera particularmente preferida de al menos 7500 g/mol. Preferiblemente, el peso molecular asciende a lo sumo a 30.000 g/mol, de manera particularmente preferida a lo sumo a 25.000 g/mol. Esta magnitud se refiere a la media ponderal del peso molecular ( $M_w$ ) que puede ser medida por cromatografía de permeación en gel, teniendo lugar la medición en DMF y empleándose como referencia polietilenglicoles (véase, entre otros, Burgath et. al en Macromol. Chem. Phys., 201 (2000) 782-791). En este caso, se emplea una curva de calibrado que se obtuvo utilizando patrones de poliestireno. Esta magnitud representa, por lo tanto, un valor de medición aparente.

30 La polidispersidad  $M_w/M_n$  de polímeros hiper-ramificados preferidos se encuentra preferiblemente en el intervalo de 1,01 a 6,0, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,10 a 5,0 y, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 1,2 a 3,0, en donde la media numérica del peso molecular ( $M_n$ ) puede obtenerse asimismo mediante GPC.

35 La viscosidad del polímero hiper-ramificado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 50 mPas a 100 Pas, de manera particularmente preferida en el intervalo de 70 mPas a 5,00 Pas, en donde esta magnitud puede medirse mediante viscosimetría de rotación a 110°C y 30 s<sup>-1</sup> entre dos placas de 20 mm.

40 El índice de acidez del polímero hiper-ramificado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0 a 20 mg de KOH/g, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1 a 15 mg de KOH/g y, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 6 a 10 mg de KOH/g. Esta propiedad puede medirse mediante titulación con NaOH (véase la norma DIN 53402).

45 Además, el polímero hiper-ramificado puede presentar, después de la hidrofobización, preferiblemente un índice hidroxil en el intervalo de 0 a 200 mg de KOH/g, preferiblemente en el intervalo de 1 a 150 mg de KOH/g y, de manera muy particularmente preferida, en el intervalo de 10 a 140 mg de KOH/g. Esta propiedad se mide conforme a ASTM E222. En este caso, el polímero se hace reaccionar con una cantidad definida de anhídrido de ácido acético. El anhídrido de ácido acético que no ha reaccionado se hidroliza con agua. A continuación, la mezcla se titula con NaOH. El índice hidroxil resulta a partir de la diferencia entre una muestra comparativa y el valor medido para el polímero. En este caso, se ha de tener en cuenta el número de grupos ácido del polímero. Esto puede tener lugar mediante el índice de acidez que puede determinarse a través del procedimiento precedentemente descrito.

50 El grado de ramificación del polímero hiper-ramificado puede encontrarse preferiblemente en el intervalo de 20 a 70%, preferiblemente de 25 a 60%. El grado de ramificación depende de los componentes empleados para la preparación del polímero, en particular del núcleo hidrófilo, así como de las condiciones de reacción. El grado de ramificación puede determinarse conforme a Frey et al., estando indicado este procedimiento en D. Hölter, A. Burgath, H. Frey, Acta Polymer, 1997, 48, 30 y H. Magnusson, E. Malmström, A. Hult, M. Joansson, Polymer 2002, 43, 301.

El polímero hiper-ramificado presenta preferiblemente una temperatura de fusión de al menos -30°C, preferiblemente de

- al menos -10°C, de manera particularmente preferida al menos 0°C, en particular al menos 25°C, de manera particularmente preferida al menos 35°C y, de manera muy particularmente preferida, al menos 40°C. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, el punto de fusión del polímero hiper-ramificado puede ascender preferiblemente a lo sumo a 65°C, en particular preferiblemente a lo sumo a 60°C, de manera particularmente preferida a lo sumo a 57°C y, de manera muy particularmente preferida, a lo sumo a 55°C. La temperatura de fusión puede determinarse mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), p. ej. con el aparato Mettler DSC 27 HP y una tasa de caldeo de 10°C/min.
- Preferiblemente, el polímero hiper-ramificado se compone esencialmente de hidrógeno, oxígeno y carbono. El término "esencialmente" significa que en el polímero hiper-ramificado pueden estar contenidos otros elementos de hasta a lo sumo 10% en peso, de manera particularmente preferida a lo sumo 5% en peso.
- Conforme a un aspecto particular de la presente invención, el polímero de soporte puede ser degradado enzimáticamente. Esta propiedad puede alcanzarse, por ejemplo, mediante el uso de polímeros de soporte con un gran número de grupos éster.
- La preparación de polímeros preferidos se indica en particular en el documento EP 630 389. En general, se puede hacer reaccionar una molécula de iniciador con al menos un compuesto que comprende al menos 2 grupos hidroxilo así como al menos un grupo ácido carboxílico. Con ello, se obtiene un núcleo hidrófilo que se puede hacer reaccionar con al menos un compuesto hidrófobo, por ejemplo un ácido carboxílico de cadena larga.
- Por lo general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C a 300°C, preferiblemente de 100°C a 250°C, pudiendo acelerarse la reacción mediante catalizadores de esterificación conocidos. A estos catalizadores pertenecen, por ejemplo, ácidos de Lewis y de Bronsted, en particular ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> y SnCl<sub>4</sub>; compuestos de titanio, en particular titanato de tetrabutilo; polvos de zinc y/o estaño.
- Preferiblemente, en la esterificación se retira de la mezcla de reacción agua liberada.
- Además, en calidad de polímeros de soporte también pueden emplearse biopolímeros, en particular polisacáridos tales como celulosa y almidón, como proteínas y polipéptidos así como poliésteres, en particular polihidroxialcanoatos. Estos polímeros de soporte son en sí conocidos y se describen, por ejemplo, en el diccionario de química Römpp 2ª edición en CD-ROM y en la enciclopedia de química industrial de Ullmann 5ª edición en CD-ROM, así como por K, Mohanty, M. Misra, G. Hinrichsen en *Macromolecular Materials and Engineering Volumen 276-277, Ejemplar 1, páginas 1-24, 2000*. A los biopolímeros pertenecen, en particular, polímeros que se presentan o pueden presentarse en la naturaleza.
- Además, en el marco de la presente invención, por biopolímeros se entienden también polímeros que son biológicamente degradables o que se pueden obtener a partir de polímeros que se presentan de forma natural mediante derivatización u otra variación, por ejemplo una degradación deliberada del peso molecular.
- A los biopolímeros preferidos pertenecen, entre otros, poliéteres, en particular polisacáridos tales como celulosa y almidón, en particular amilosa y amilopectina, poliamidas, en particular proteínas y polipéptidos, así como poliésteres que se presentan de forma natural o biológicamente degradables, en particular polihidroxialcanoatos, polilactidas, poliglicolidas y polilactida-coglicolidas. Además, a ellos pertenecen también biopolímeros modificados tales como almidón alcoxilado, por ejemplo hidroxietil-almidón (HES) y acetato de celulosa.
- Junto al polímero de soporte, la masa fundida de polímero comprende al menos una sustancia a encapsular. La sustancia a encapsular puede ser un compuesto de bajo peso molecular o un compuesto polímero que es distinto del polímero de soporte. Preferiblemente, se emplea una sustancia de bajo peso molecular.
- La sustancia a encapsular presenta preferiblemente una masa molar en el intervalo de 15 g/mol a 1000 g/mol, de manera particularmente preferida 30 g/mol a 800 g/mol y, de manera muy particularmente preferida, de 60 g/mol a 500 g/mol.
- La sustancia a encapsular a emplear de acuerdo con la invención puede elegirse en un sector amplio. A ellos pertenecen, en particular, compuestos que comprenden un grupo peróxido, aminoácidos, catalizadores, colorantes y/o pigmentos, vitaminas, monómeros, sustancias saboreantes y/o aromatizantes, componentes biológicamente activos, en particular un medicamento, iniciadores, persulfatos, siliconas, tensioactivos, ácidos silícicos, silanos, enzimas y coenzimas, disolventes, materiales de carga, reticulantes reactivos, detergentes, tintes para el cabello, aditivos para hormigón o extractos vegetales.
- A los componentes biológicamente activos preferidos pertenecen, en particular, péptidos, vitaminas y precursores vitamínicos, grasas y ácidos grasos, aminoácidos y precursores de aminoácidos, por ejemplo creatina, azúcares y derivados de azúcares, nucleótidos, ácidos nucleicos, así como precursores y derivados de los mismos, por ejemplo oligómeros y polímeros de ADN y ARN.

A las vitaminas pertenecen, en particular, vitamina A, vitaminas del complejo B, por ejemplo vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3 (ácido fólico) y vitamina B12, vitamina C (ácido ascórbico), vitaminas del complejo D, en particular 7-dehidrocolesterol, lumisterol, calciferol, ergocalciferol, colecalciferol, 22,23-dihidroergocalciferol y sitocalciferol, y vitamina E (tocoferol) y vitamina K (filoquinona, menaquinona).

5 A los aminoácidos preferidos pertenecen, en particular, DL-metionina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano y L-leucina.

Objeto de la presente invención son, de manera correspondiente, también preparados que comprenden al menos un polímero de soporte y al menos un aminoácido. Estos preparados muestran las propiedades y ventajas de las micropartículas anteriormente indicadas. Así, estos preparados se distinguen, en particular por una elevada estabilidad frente a la cizalladura, una larga capacidad de almacenamiento y un comportamiento de la liberación controlable.

10 Preferiblemente, el preparado que comprende al menos un aminoácido tiene forma de partícula, de manera particularmente preferida es esférico tal como ya se ha indicado en relación con las micropartículas, a las que se hace con ello referencia. Conforme a un aspecto particular, las partículas pueden presentar un tamaño en el intervalo de 0,1 µm a 2000 µm, de manera particularmente preferida de 1 µm a 1000 µm, de manera especialmente preferida de 3 a 800 µm, de manera particularmente preferida de 7 a 700 µm y, de manera muy particularmente preferida de, 10 a 500 µm.

15 Además, preparados preferidos que comprenden al menos un aminoácido, presentan una distribución del tamaño de partícula particularmente estrecha. Así, preferiblemente al menos el 80% en peso de las partículas se encuentran dentro de un intervalo de magnitud es de a lo sumo 200 µm, de manera particularmente preferida a lo sumo 100 µm y de manera muy particularmente preferida a lo sumo 50 µm.

20 El preparado que comprende al menos un aminoácido puede presentar una proporción sorprendentemente elevada de aminoácidos. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la relación ponderal de polímero de soporte a aminoácido puede encontrarse preferiblemente en el intervalo 40:1 a 0,5:1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 20:1 a 2:1. El grado de carga puede encontrarse preferiblemente en el intervalo de 1% a 99%, de manera particularmente preferida de 5% a 90% y de manera muy particularmente preferida de 10 a 30%, viniendo dado el grado de carga por la proporción en peso del aminoácido en el peso total del preparado.

25 El preparado que comprende al menos un aminoácido puede comprender todos los polímeros de soporte previamente indicados. Preferiblemente, como polímero de soporte se emplea al menos un poliacrilato. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, como polímero de soporte para la producción de los preparados con contenido en aminoácidos no se emplea preferiblemente ningún polímero hiper-ramificado con un núcleo hidrófilo y grupos extremos hidrófobos, de manera particularmente preferida ningún polímero hiper-ramificado.

30 A los compuestos preferidos con un grupo peróxido pertenecen, en particular, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, persulfatos y/o peróxidos orgánicos.

A los monómeros pertenecen, en particular, olefinas, por ejemplo 1-buteno, 1-hexeno, norborneno;

haluros de vinilo tales como, por ejemplo, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, cloruro de vinilideno y fluoruro de vinilideno;

éster vinílico tal como acetato de vinilo;

35 estirolo, estiroles sustituidos con un sustituyente alquilo en la cadena lateral tales como p. ej. α-metilestirolo y α-etilestirolo, estiroles sustituidos con un sustituyente alquilo en el anillo tales como viniltolueno y p-metilestirolo, estiroles halogenados tales como, por ejemplo, monocloroestiroles, dicloroestiroles, tribromoestiroles y tetrabromoestiroles;

40 compuestos vinílicos heterocíclicos tales como 2-vinilpiridina, 3-vinilpiridina, 2-metil-5-vinilpiridina, 3-etil-4-vinilpiridina, 2,3-dimetil-5-vinilpiridina, vinilpirimidina, vinilpiperidina, 9-vinilcarbazol, 3-vinilcarbazol, 4-vinilcarbazol, 1-vinilimidazol, 2-metil-1-vinilimidazol, N-vinilpirrolidona, 2-vinilpirrolidona, N-vinilpirrolidona, 3-vinilpirrolidona, N-vinilcaprolactama, N-vinilbutirolactama, viniloxolano, vinilfuran, viniltiofeno, viniltiolano, viniltiazoles y viniltiazoles hidrogenados, viniloxazoles y viniloxazoles hidrogenados;

vinil- e isoprenil-éteres;

ácido maleico y derivados del ácido maleico tales como, por ejemplo, monoésteres y diésteres del ácido maleico, anhídrido del ácido maleico, anhídrido del ácido metilmaleico, maleinimida, metilmaleinimida;

45 ácido fumárico y derivados del ácido fumárico tales como, por ejemplo, monoésteres y diésteres del ácido fumárico;

dienos tales como, por ejemplo, divinilbenceno;

así como acrilatos y metacrilatos que se designan en lo que sigue como (met)acrilatos.

Estos comprenden, por ejemplo

(met)acrilatos que se derivan de alcoholes saturados tales como (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de n-propilo, (met)acrilato de isopropilo, (met)acrilato de n-butilo, (met)acrilato de terc.-butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de 2-etil-hexilo, (met)acrilato de heptilo, (met)acrilato de 2-terc.-butilheptilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 3-isopropilheptilo, (met)acrilato de nonilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de undecilo, (met)acrilato de 5-metil-undecilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de 2-metildodecilo, (met)acrilato de tridecilo, (met)acrilato de 5-metiltridecilo, (met)acrilato de tetradecilo, (met)acrilato de pentadecilo, (met)acrilato de hexadecilo, (met)acrilato de 2-metilhexadecilo, (met)acrilato de heptadecilo, (met)acrilato de 5-isopropilheptadecilo, (met)acrilato de 4-terc.-butilheptadecilo, (met)acrilato de 5-etilheptadecilo, (met)acrilato de 3-isopropilheptadecilo, (met)acrilato de octadecilo, (met)acrilato de nonadecilo, (met)acrilato de eicosilo, (met)acrilato de cetileicosilo, (met)acrilato de estearileicosilo, (met)acrilato de docosilo y/o (met)acrilato de eicosiltetracontilo;

(met)acrilatos de cicloalquilo tales como (met)acrilato de ciclopentilo, (met)acrilato de 3-vinilciclohexilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de bornilo,

(met)acrilatos que se derivan de alcoholes insaturados tales como

(met)acrilato de 2-propinilo, (met)acrilato de alilo, (met)acrilato de vinilo y/o (met)acrilato de oleilo;

(met)acrilatos de arilo tales como metacrilato de bencilo o metacrilato de fenilo, en donde los radicales arilo pueden estar no sustituidos en cada caso o pueden estar sustituidos hasta cuatro veces;

metacrilatos de alcoholes halogenados tales como metacrilato de 2,3-dibromopropilo, metacrilato de 4-bromofenilo, metacrilato de 1,3-dicloro-2-propilo, metacrilato de 2-bromoetilo, metacrilato de 2-yodoetilo, metacrilato de clorometilo.

Además sustancias a encapsular preferidas pueden utilizarse del sector de los detergentes así como aditivos que se emplean en champús así como tintes para el pelo, por ejemplo acetaminofeno, alcohol lanolínico acetilado, *Achillea millefolium*, *Aesculus hippocastanum*, *Agave rigida*, *Aloe barbadensis*, alúmina, hidrocloreto de aluminio, formiato de aluminio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, estearatos, en particular estearato de aluminio y estearato de magnesio, silicato de aluminio, triestearato de aluminio, aminometilpropanol, amoniaco, bicarbonato de amonio, sulfato de amonio, ácido amonio-tioglicólico, tiolactatos de amonio, amodimeticona, *Anthemis nobilis*, *Arachis hypogaea*.

A los catalizadores preferidos pertenecen, en particular, catalizadores que comprenden metales que se emplean 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; hidrogenación selectiva de acetilenos y dienos, así como hidrogenación selectiva de AMS para dar cumol.

Además, a ellos pertenecen catalizadores que se emplean para la oxidación, por ejemplo para la oxidación selectiva para la preparación de óxido de etileno y monómeros de acetato de vinilo; purificación de gases de escape procedentes de procesos, por ejemplo para la separación de CO y VOCs; purificación de gases de escape que comprenden hidrocarburos halogenados; así como los catalizadores para la purificación de gases técnicos.

Estos catalizadores comprenden, por lo general, metales, por ejemplo níquel, cobalto, cobre, molibdeno, cromo, hierro, así como metales del platino, por ejemplo rodio, paladio, platino. Catalizadores de este tipo son en si conocidos y pueden adquirirse comercialmente de muchas maneras. En particular, a ellos pertenecen productos bajo la denominación comercial *catASium®* así como *cataXium®* de Degussa.

Ejemplos de estos catalizadores son, entre otros

anhídrido del ácido (-)-2,3-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolanil]maleico tetrafluoroborato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (*catASium®* M(R)Rh);

N-metilimida del ácido (-)-2,3-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolanil]maleico tetrafluoroborato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (*catASium®* MN(R)Rh);

anhídrido del ácido (+)-2,3-bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolanil]maleico tetrafluoroborato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (*catASium®* M(S)Rh);

N-metilimida del ácido (+)-2,3-bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolanil]maleico tetrafluoroborato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (*catASium®* MN(S)Rh);

(+)-(3R,4R)-bis(difenilfosfino-1-benzipirrolidina (*catASium®* D(R)));

(+)-(3R,4R)-bis(difenilfosfino-1-benzipirrolidina tetrafluoroborato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (*catASium®* D(R)Rh);

butildi-1-adamantilfosfina (*cataCXium®* A);

bencildi-1-adamantilfosfina (cataCXium® ABn);

trans-di-(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (cataCXium® C);

N-fenil-2-(diciclohexilfosfino)pirrol (cataCXium® PCy);

N-fenil-2-(di-t-butilfosfino)pirrol (cataCXium® PtB);

5 1-(metoxifenil)-(diclohexilfosfino)pirrol (cataCXium® POMEcy);

1-(2,4,6-trimetilfenil)-2-(diciclohexilfosfino)imidazol (cataCXium® PICy).

En relación con los catalizadores, las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención hacen posible una estabilidad particularmente larga y estable, así como una manipulación particularmente sencilla. Además, los catalizadores pueden liberarse a la mezcla de reacción a lo largo de un espacio de tiempo particularmente prolongado.

10 Además, los preparados de acuerdo con la invención pueden comprender, en calidad de sustancia a encapsular, en particular sustancias saboreantes, sustancias aromatizantes, extractos naturales, compuestos reforzantes del sabor, sustancias aromatizantes idénticas en la naturaleza así como aditivos de alimentos modificados con enzimas.

A las sustancias aromatizantes pertenecen, en particular, cetonas, aldehídos, compuestos con contenido en azufre, ésteres del ácido carboxílico, alcoholes y/o extractos naturales.

15 A las cetonas a emplear preferiblemente pertenecen, por ejemplo, acetona, acetofenona, 2,6-dimetil-4-heptanona, 3-decen-2-ona, metilamioicetona, metiletilcetona, metilheptilcetona, metilnonilcetona, 4-metil-2-pentanona, metilpropilcetona, 1-metil-4-isopropenil-6-ciclohexen-2-ona (D,L-carvona) y/o propiofenona.

20 A los aldehídos a emplear preferiblemente pertenecen, en particular, acetaldehídos, butiraldehídos, aldehído del ácido cinámico, decanal, dodecanal, heptanal, hexanal, isobutiraldehído, E-2-decenal, E-2-dodecanal, E-2-hexanal, E-2-nonanal, E-2-octenal, 2,4-decadienal, 2,4-dodecadienal, 2,4-heptadienal, 2,4-nonadienal y/o 2,4-octadienal.

A los compuestos con contenido en azufre a emplear preferiblemente pertenecen, entre otros

sulfuros, tales como, por ejemplo disulfuro de dimetilo, trisulfuro de dimetilo, disulfuro de difenilo, disulfuro de dipropilo, trisulfuro de dipropilo, sulfuro de etilmetilo, disulfuro de isopropilo, disulfuro de metilpropilo, trisulfuro de metilpropilo, 2-tiofuroato de metilo, 4-metil-2-butanona, acetato de 3-metil-1-hexilo, 4-(metiltio)-4-metil-2-pentanona;

25 ácidos tiocarboxílicos y derivados de ácidos tiocarboxílicos, en particular tioésteres tales como, por ejemplo, 3-(metiltio)butirato de etilo, tioacetato de etilo, 3-(metiltio)propionato de metilo, tiobenzoato de metilo, tiobutirato de metilo, tiohexanoato de metilo, tio-isovalerato de metilo, tioacetato de n-propilo;

mercaptanos, en particular hexilmercaptano, isoamilmercaptano, isbutilmercaptano y/o

tiocetonas, por ejemplo tiomentona.

30 A los ésteres de ácidos carboxílicos a emplear preferiblemente, pertenecen, entre otros, acetato de amilo, acetato de isoamilo, acetato de etilo, p-anistato de etilo, formiato de etilo, hexanoato de etilo, octanoato de etilo, éster de ácido butírico, acetato de n-hexilo, crotonato de n-hexilo, isovalerato de hexilo, butirato de isoamilo, hexanoato de isoamilo, butirato de isobutilo, propionato de isobutilo, benzoato de metilo, butilacetato de 2-metilo, éster metílico del ácido cinámico, decanoato de metilo, isovalerato de metilo, octanoato de metilo, propionato de metilo, acetato de nerilo, isobutirato de nerilo, acetato de n-octilo, acetato de fenetilo, isobutirato de fenetilo, isovalerato de fenetilo, propionato de fenetilo, acetato de fenil-propilo, hexanoato de fenil-propilo, acetato de n-propilo, formiato de n-propilo y/o isobutirato de n-propilo.

40 A los alcoholes a emplear preferiblemente pertenecen, en particular, alcohol anisílico, alcohol bencílico, 1-butanol, 1-hexanol, alcohol isoamílico, alcohol isobutílico, nerol, etanol, alcohol fenético, propanol, 2-heptanol, 2-octanol, 3-octanol, 2-nonanol y/o 3-hexanol.

45 A los extractos naturales pertenecen, en particular, extractos de banana, extractos de fresa, extractos de cacao, extractos de vainilla, extractos de café, extractos de té, extractos de nueces, extractos de ron, extractos de cítricos, extractos de hueso, extractos de manzana y extractos de especias. Estos extractos pueden adquirirse comercialmente de múltiples maneras. A ellos pertenecen, en particular, Cocoa Absolute 14620, Cocoa LC 10167, Cocoa P 11197, Cocoa U88; todos ellos adquiribles de Degussa AG. Extractos naturales son en este caso extractos que pueden obtenerse de fuentes naturales o que presentan propiedades que son similares a estos extractos.

Conforme a un aspecto adicional de la presente invención, en calidad de sustancia a encapsular pueden emplearse

extractos de sustancias naturales. Extractos de sustancias naturales son extractos que se obtienen de las sustancias naturales. A los extractos de sustancias naturales preferidos pertenecen composiciones que se obtienen mediante extracción de piña tropical, manzana, banana, cerveza, pera, fresa, cítricos, frambuesa, grosella, café, aceite de café, cereza, mango, aceite de naranja, fruta de la pasión, ron, cereza ácida, endrina y/o malta pura de whisky.

5 Objeto de la presente invención son, por consiguiente, también preparados que comprenden al menos un polímero de soporte y al menos un extracto de sustancia natural. Estos preparados muestran las propiedades y ventajas de las micropartículas anteriormente indicadas. Así, estos preparados se distinguen, en particular, por una elevada estabilidad frente a la cizalladura, una prolongada capacidad de almacenamiento y un comportamiento de liberación controlable.

10 Preferiblemente, el preparado que comprende al menos un extracto de sustancia natural tiene forma de partícula, de manera particularmente preferida es esférico tal como se ha indicado ya en relación con las micropartículas, a las que con ello se hace referencia. Conforme a un aspecto particular, las partículas pueden presentar un tamaño en el intervalo de 0,1  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 1  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , en especial preferiblemente de 3 a 800  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 7 a 700  $\mu\text{m}$  y de manera muy particularmente preferida de 10 a 500  $\mu\text{m}$ .

15 Además, preparados preferidos, que comprenden al menos un extracto de sustancia natural, presentan una distribución del tamaño de partículas particularmente estrecha. Así, preferiblemente al menos el 80% en peso de las partículas se encuentran dentro de un intervalo de tamaños de a lo sumo 200  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de a lo sumo a 100  $\mu\text{m}$  y, de manera muy particularmente preferida, de a lo sumo 50  $\mu\text{m}$ .

20 El preparado que comprende el al menos un extracto de sustancia natural puede comprender todos los polímeros de soporte previamente indicados. Preferiblemente, como polímero de soporte se emplea al menos un poliácido. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, como polímero de soporte para la producción de los preparados con contenido en extractos de sustancias naturales no se emplea preferiblemente ningún polímero hiper-ramificado con un núcleo hidrófilo y grupos extremos hidrófobos, de manera particularmente preferida ningún polímero hiper-ramificado.

25 Además de ello, las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención pueden comprender aditivos naturales y sintéticos tales como aditivos para alimentos, en particular 2-acetil-3,5(6)-dimetil-pirazina, 2-acetil-pirazina, 2-acetiliazol, 2,3-dietil-5-metil-pirazina, 2,3-dietil-pirazina, 2,3-dimetil-pirazina, 2,5-dimetil-pirazina, 2,6-dimetil-pirazina, 2-etil-3,5-dimetil-pirazina, 2-etilfurano, 2-etil-3-metil-pirazina, 2-etil-5(6)-metil-pirazina, 3-etilpiridina, 2-metoxi-3-isobutil-pirazina, 2-metoxi-3(5),(6)-metil-pirazina, 2-metoxi-pirazina, 2-metil-pirazina, 2-pentilfurano, 2,3,5-trimetil-pirazina y/o el compuesto 1036 (un sustituto del aceite de coñac generalmente conocido).

30 Además, las micropartículas obtenibles de acuerdo con la invención pueden comprender aditivos dietéticos modificados con enzimas (ingredientes lácteos modificados enzimáticamente; EMDI - siglas en inglés). Estos aditivos se pueden adquirir para una pluralidad de alimentos, por ejemplo como sustancias saboreantes del queso, bajo el nombre comercial CPF® Cheese Paste Flavors, (sabores de pasta de queso), NCF® Powderd Cheesed Flavors (sabores de queso en polvo), BCF® Liquid Blue Cheese Flavors (sabores de queso azul líquidos), FDF® (Liquid Cheese Flavors (sabores de queso líquido). Además, los EMDIs pueden adquirirse como sustancias saboreantes de la mantequilla, por ejemplo LBO® butterfat/Cremepaste Flavors (sabores de grasa de mantequilla/pasta de crema); NBF® Powdered Butterfat Flavors (sabores de grasa de mantequilla en polvo); FDF® /DCF® Liquid Butter Flavors (sabores de mantequilla líquida).

40 Conforme a una forma de realización particular de la presente invención, como sustancia a encapsular pueden emplearse percarbonatos. A los percarbonatos pertenecen, en particular, percarbonatos de metales alcalinos. Los percarbonatos de metales alcalinos, en particular percarbonato de sodio, son complejos múltiples de carbonato de metal alcalino y peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, por percarbonato de sodio se entiende un compuesto complejo con la fórmula empírica  $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$ , siendo éste adquirible en el comercio.

45 Objeto de la presente invención son, de manera correspondiente, también preparados que comprenden al menos un percarbonato y al menos un polímero de soporte. Estos preparados muestran las propiedades y ventajas de las micropartículas previamente indicadas. Así, estos preparados se distinguen, en particular, por una elevada estabilidad a la cizalladura, una larga capacidad de almacenamiento y un comportamiento de liberación controlable.

50 Preferiblemente, el preparado tiene forma de partícula, de manera particularmente preferida es esférico tal como ya se ha indicado en relación con las micropartículas, a las que se hace con ello referencia. Conforme a un aspecto particular, las partículas pueden presentar un tamaño en el intervalo de 0,1  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida de 1  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de manera especialmente preferida 3 a 800  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida 7 a 700  $\mu\text{m}$  y, de manera muy particularmente preferida de 10 a 500  $\mu\text{m}$ .

Además, preparados preferidos presentan una distribución del tamaño de partículas particularmente estrecha. Así, preferiblemente al menos el 80% en peso de las partículas se encuentran dentro de un intervalo de tamaños de a lo

sumo 200  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida, de a lo sumo a 100  $\mu\text{m}$  y, de manera muy particularmente preferida de a lo sumo 50  $\mu\text{m}$ .

5 El preparado de acuerdo con la invención puede presentar una proporción sorprendentemente elevada de percarbonato. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la relación ponderal de polímero de soporte a percarbonato puede encontrarse preferiblemente en el intervalo 40:1 a 0,5:1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 20:1 a 2:1. El grado de carga puede encontrarse preferiblemente en el intervalo de 1% a 99%, de manera particularmente preferida de 5% a 90% y de manera muy particularmente preferida de 10 a 30%, viniendo dado el grado de carga por la proporción en peso del percarbonato en el peso total del preparado.

10 El preparado de acuerdo con la invención puede comprender todos los polímeros de soporte previamente indicados. Preferiblemente, en calidad de polímero de soporte se emplea al menos un poliacrilato y/o al menos un polímero hiper-ramificado, siendo particularmente preferidos polímeros hiper-ramificados con un núcleo hidrófilo y grupos extremos hidrófobos.

15 Las sustancias de bajo peso molecular previamente indicadas pueden emplearse individualmente o en forma de mezcla de dos, tres o más. En este caso, las mezclas pueden comprender sustancias de bajo peso molecular de la misma clase o de clases diferentes. Así, por ejemplo, una combinación puede comprender como sustancia de bajo peso molecular, una mezcla que presente una vitamina y una sustancia saboreante.

20 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, el preparado comprende preferiblemente sólo pequeñas cantidades de creatina, ácido fólico o tocoferol, en el caso de que estas sustancias se empleen por si solas como sustancia a encapsular. De manera particularmente preferida, la cantidad de queratina, ácido fólico o tocoferol se limita al 10% en peso, de manera particularmente preferida al 5% en peso, referida al peso del preparado, en el caso de que el preparado no presente otras sustancias a encapsular. Sin embargo, se prefieren preparados que contengan combinaciones de creatina, ácido fólico y/o tocoferol entre sí o con otras sustancias a encapsular, pudiendo presentar estos preparados también más del 10% en peso de queratina, ácido fólico o tocoferol. En particular, micropartículas preferidas no comprenden combinaciones de sustancia a encapsular y polímero de soporte que presenten más de 10% en peso de creatina, ácido fólico y/o tocoferol como sustancia a encapsular y polímeros de soporte hiper-ramificados con un núcleo de poliéster hidrófilo y grupos extremos hidrófobos que se derivan de ácidos carboxílicos con 16 a 22 átomos de carbono.

30 Las micropartículas de acuerdo con la invención puede presentar una proporción sorprendentemente elevada de sustancia a encapsular. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la relación ponderal de polímero de soporte a sustancia a encapsular puede encontrarse preferiblemente en el intervalo 40:1 a 0,5:1, de manera particularmente preferida en el intervalo de 20:1 a 2:1. El grado de carga puede encontrarse preferiblemente en un intervalo de 1% a 99%, de manera particularmente preferida de 5% a 90% y de manera muy particularmente preferida de 10 a 30%. El grado de carga se calcula a partir de la relación del peso del sustancia a encapsular a peso total de la micropartícula.

35 Conforme al procedimiento de la presente invención, se prepara una masa fundida de polímero que comprende al menos un polímero de soporte y al menos una sustancia a encapsular. La sustancia a encapsular se distribuye de manera preferiblemente fina en la masa fundida del polímero. Para ello, pueden emplearse dispositivos conocidos tales como, por ejemplo, mecanismos agitadores que comprenden una caldera con agitación con agitador de hélices, disco, ruedas dentadas, ancla, en espiral, de hojas, de paletas, de hoja oblicua, de hoja cruzada, de tornillo, MIG, INTERMIG, 40 ULTRA-TURRAX, de tornillo sinfin, de banda, de dedo, de cesto, de impulsor, así como dispersadores y homogeneizadores que, entre otros, pueden trabajar con ultrasonidos. Los dispositivos pueden presentar, por lo general, al menos un árbol al que, de nuevo, pueden estar incorporados preferiblemente 1 a 5 elementos agitadores.

45 En este caso, puede resultar, por ejemplo, una disolución, una suspensión o una dispersión, ascendiendo el tamaño de partícula de la fase que se presenta de manera repartida preferiblemente a lo sumo a 5000  $\mu\text{m}$ , de manera particularmente preferida a lo sumo a 1000  $\mu\text{m}$ , en el caso de que la sustancia a encapsular se presente en forma de partícula.

Los parámetros necesarios para ello dependen de los dispositivos previamente indicados. Preferiblemente, la velocidad de agitación puede encontrarse en el intervalo de 10 a 25.000 revoluciones por minuto, de manera particularmente preferida en el intervalo de 20 a 10.000 revoluciones por minuto.

50 La temperatura a la que se prepara la masa fundida de polímero puede asimismo encontrarse dentro de un amplio intervalo, dependiendo éste, entre otros, de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura se encuentra en un intervalo de -20°C a 250°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0°C a 200°C. Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la temperatura en la preparación de la masa fundida de polímero se elige entre 10°C y 200°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 15°C a 150°C por encima de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. La presión empleada en la preparación de la 55

masa fundida de polímero no es asimismo crítica, dependiendo ésta muchas veces del tipo de la sustancia a encapsular y de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Por ejemplo, la temperatura puede elegirse en el intervalo de 0,1 mbar a 200 bar, preferiblemente en el intervalo de 10 mbar a 100 bar.

5 Conforme a un aspecto particular, la masa fundida de polímero puede comprender preferiblemente 10 a 99,99% en peso, de manera particularmente preferida 50 a 99,00% en peso y, de manera muy particularmente preferida, 70 a 90% en peso de polímero de soporte. Además, la masa fundida de polímero puede comprender, preferiblemente, 0,01% en peso a 90% en peso, preferiblemente 1% en peso a 50% en peso y, de manera muy particularmente preferida, 10% en peso a 30% en peso de sustancia a encapsular.

10 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, a la masa fundida de polímero no se le agrega preferiblemente disolvente alguno, en particular ningún disolvente orgánico, en donde masas de polímero fundido particularmente preferidas no comprenden disolvente alguno. Como disolvente se entiende en este caso una sustancia en la que es soluble el polímero de soporte y que debe ser separada durante el proceso de preparación, ya que este compuesto no debería estar contemplado en las micropartículas. A este respecto, se ha de establecer que muchas de las sustancias a encapsular previamente indicadas pueden tener propiedades de un disolvente. Sin embargo, estas  
15 sustancias son un componente deseado de las microcápsulas, de modo que estos compuestos no deben representar disolvente alguno en el marco de la presente invención. De manera correspondiente, no es necesario el uso de disolventes para llevar a cabo el procedimiento. Por otra parte, algunas de las sustancias a encapsular se suministran en forma disuelta, en donde los disolventes utilizados para ello no son, por lo general, críticos para el uso de la sustancia a encapsular, de modo que estos son, por ejemplo inoocuos para la salud en el caso de que la sustancia a encapsular sea biológicamente activa. Coadyuvantes de este tipo no tienen necesariamente que ser separados antes de la preparación de la masa fundida de polímero. Más bien, estas sustancias auxiliares pueden incorporarse en la masa fundida de polímero.

20 La masa fundida de polímero precedentemente descrita se transforma, de acuerdo con la invención, en una segunda fase líquida en la que el polímero de soporte es difícilmente soluble y que presenta una temperatura de consolidación por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. De manera correspondiente, la segunda fase líquida comprende una o varias sustancias que son incompatibles con la masa fundida de polímero y que sirven como componente principal para la fase continua. En el caso de que el polímero de soporte o la masa fundida de polímero sea hidrófilo, la segunda fase líquida es correspondientemente hidrófoba. En el caso de que el polímero de soporte o la masa fundida de polímero sea hidrófoba, la segunda fase líquida es de manera correspondiente hidrófila.

30 La expresión "difícilmente soluble" significa que la solubilidad del polímero de soporte en la segunda fase líquida debería mantenerse lo más baja posible. La solubilidad depende en gran medida de la temperatura. De manera correspondiente, las condiciones de dispersión pueden elegirse muchas veces de modo que una proporción lo más escasa pequeña del polímero de soporte se disuelva en la segunda fase líquida. Preferiblemente, el polímero de soporte presenta una solubilidad según el método del émbolo a la temperatura de dispersión, de a lo sumo 20 por ciento en masa, preferiblemente a lo sumo 10 por ciento en masa en la segunda masa líquida. Conforme a un aspecto particular, el polímero de soporte puede presentar preferiblemente una solubilidad según el método del émbolo a 40°C de a lo sumo 20 por ciento en masa en la segunda fase líquida.

40 La segunda fase líquida presenta una temperatura de consolidación por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Por lo general, esta temperatura resulta de la temperatura de fusión o de la temperatura de transición vítrea del componente principal de la segunda fase líquida, pudiendo manifestarse descensos del punto de congelación por parte de coadyuvantes o aditivos o bien mediante el uso de mezclas de sustancias. Esta magnitud puede obtenerse a partir de mediciones por DSC, en donde los puntos de fusión o los puntos de congelación de los componentes principales habituales de la segunda fase líquida se recogen en obras de referencia.

45 A las sustancias hidrófobas que deben estar contenidas como componente principal en la segunda fase líquida pertenecen, en particular, compuestos hidrocarbonados tales como, por ejemplo, sustancias aromáticas tales como tolueno, benceno y xileno, hidrocarburos saturados tales como, por ejemplo, hexano, ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, dodecano, que también pueden presentarse ramificados.

50 A las sustancias hidrófilas, que deben estar contenidas como componente principal en la segunda fase líquida, pertenecen, en particular agua y alcoholes con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en particular metanol, etanol, propanol y/o butanol.

55 La segunda fase líquida puede comprender, junto al componente principal, coadyuvantes adicionales, en particular dispersadores y estabilizadores. Estos coadyuvantes son conocidos en el mundo científico, en donde los dispersadores actúan en contra de una agregación de las partículas. A ellos pertenecen, en particular, emulsionantes, coloides protectores y tensioactivos que en cada caso pueden emplearse de manera correspondiente a los polímeros de soporte empleados, a la sustancia a encapsular y al componente principal de la segunda fase líquida. A los tensioactivos preferidos pertenecen, en particular, tensioactivos aniónicos tales como lauril-éter-sulfato, tensioactivos catiónicos y

tensioactivos no iónicos tales como, por ejemplo, poli(alcoholes vinílicos) y alcoholes grasos etoxilados. Los estabilizadores pueden emplearse para una pluralidad de aplicaciones, en donde estos coadyuvantes forman o estabilizan un estado inestable deseado. A ellos pertenecen, en particular, agentes que impiden la deposición tales como pectinas y/o carragenano.

5 Preferiblemente, la segunda fase líquida comprende 60 a 100% en peso del componente principal, por ejemplo las sustancias hidrófilas previamente indicadas tales como agua o alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, o las sustancias hidrófobas previamente indicadas. Además, la segunda fase líquida puede contener 0 a 40% en peso de sustancias auxiliares, en particular 0 a 20% en peso de emulsionantes y 0 a 20% en peso de estabilizadores.

10 La masa fundida de polímero incorporada en la segunda fase líquida se dispersa a una temperatura que es mayor o igual a la temperatura de consolidación del polímero de soporte.

15 La temperatura de consolidación del polímero de soporte designa, en el marco de la presente invención, la temperatura a la que se consolida el polímero de soporte, de modo que las partículas de polímero ya no se aglomeran para formar agregados mayores a esa temperatura sin influencias externas. En función de la constitución y de las propiedades de cristalización, la temperatura de consolidación puede venir dada, por ejemplo, por la temperatura de transición vítrea o la temperatura de fusión del polímero de soporte, que puede ser determinada, por ejemplo, mediante procedimientos DSC (calorimetría diferencial de barrido; calorimetría diferencial dinámica). En este caso, se ha de tener en cuenta que los polímeros amorfos presentan, por lo general, únicamente una temperatura de transición vítrea, mientras que, por el contrario, los polímeros cristalinos muestran una temperatura de fusión. Los polímeros parcialmente cristalinos pueden mostrar tanto una temperatura de transición vítrea como también una temperatura de fusión, siendo en este caso determinante la temperatura a la que las partículas ya no muestran aglomeración alguna. En el caso de que la superficie sea esencialmente cristalina, el punto de fusión de estos componentes es decisivo.

20 Dispersar significa a este respecto que la masa fundida de polímero que comprende al menos una sustancia a encapsular se distribuye finamente en la segunda fase líquida continua. La dispersión puede llevarse a cabo en este caso con aparatos y dispositivos conocidos tales como, por ejemplo, mecanismos agitadores que comprenden una caldera con agitación con agitador de hélices, disco, ruedas dentadas, ancla, en espiral, de hojas, de paletas, de hoja oblicua, de hoja cruzada, de tornillo, MIG, INTERMIG, ULTRA-TURRAX, de tornillo sinfín, de banda, de dedo, de cesto, de impulsor, así como dispersadores y homogeneizadores que, entre otros, pueden trabajar con ultrasonidos. Los dispositivos pueden presentar, por lo general, al menos un árbol al que, de nuevo, pueden estar incorporados preferiblemente 1 a 5 elementos agitadores.

30 La relación de diámetro del agitador al diámetro de la caldera con agitación se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 0,95, de manera particularmente preferida de 0,1 a 0,9, dependiendo intervalos particularmente preferidos del tipo del agitador. En el caso de agitadores con un efecto de cizalladura muy intenso (alta cizalladura) tales como, por ejemplo, agitadores ULTRA-TURRAX, la relación del diámetro del agitador al diámetro de la caldera con agitación se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 0,7, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,4 a 0,6.

35 En el caso de agitadores con una hoja agitadora tal como, por ejemplo, agitadores de hoja, de paletas o de hoja oblicua, o en el caso de agitadores de cesta, discos o discos dentados, la relación del diámetro del agitador al diámetro de la caldera con agitación se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,6, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,2 a 0,4. En el caso de utilizar agitadores de hélices, de tornillos, de hoja cruzada, MIG, INTERMIG, de tornillo sinfín o de impulsores la relación del diámetro del agitador al diámetro de la caldera con agitación se encuentra, preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 0,8, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,4 a 0,7. En el caso de utilizar agitadores de ancla, de dedo, de banda o helicoidales, la relación del diámetro del agitador al diámetro de la caldera con agitación se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,8 a 0,99, de manera particularmente preferida de 0,9 a 0,95. Estos valores son válidos, en particular, para una incorporación preferiblemente centrada del agitador en la caldera con agitación. En el caso del montaje en el borde de la caldera con agitación, rigen ligeramente otros valores que puede encontrar fácilmente el experto en la materia.

45 Preferiblemente, la relación longitudinal de la distancia del agitador del suelo de la caldera con agitación a la altura de la caldera con agitación se encuentra en el intervalo de 0,1 a 0,9, de manera particularmente preferida de 0,2 a 0,8 y, de manera muy particularmente preferida, de 0,4 a 0,6, sin que con ello deba tener lugar una limitación de la invención.

50 La duración y la incorporación de energía de la dispersión dependen en este caso del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de partícula deseado. De manera correspondiente, la duración de la dispersión puede elegirse dentro de un amplio intervalo. Preferiblemente, la dispersión se lleva a cabo durante un tiempo en el intervalo de 1 segundo a 5 horas, de manera particularmente preferida en el intervalo de 10 segundos a 2 horas.

55 De manera sorprendente, en el caso de utilizar los parámetros del agitador previamente indicados se consigue un tamaño de partícula menor y una distribución más estrecha del tamaño de partícula en el caso de un tiempo de dispersión en el intervalo de 2 segundos a 45 minutos, de manera particularmente preferida 5 segundos a 60 segundos.

Conforme a un aspecto particular de la presente invención, el índice de Newton en la dispersión puede encontrarse preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 1000, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,4 a 800.

El índice de Newton se calcula, en general, a partir de la fórmula

$$N_{Po} = P / (\rho \cdot n^3 \cdot d^5)$$

5 en donde significan

P el rendimiento de agitación [W]

d el diámetro del agitador [m]

$\rho$  la densidad del líquido en el sistema [kg.m<sup>-3</sup>]

n la frecuencia o la velocidad de rotación [s<sup>-1</sup>]

10 De manera correspondiente a una forma de realización particular del procedimiento de acuerdo con la invención, el índice de Reynolds en la dispersión puede encontrarse preferiblemente en el intervalo de 1 a 10<sup>7</sup>, de manera particularmente preferida en el intervalo de 10 a 10<sup>6</sup>.

El índice de Reynolds es en si conocido y se calcula en el caso de corrientes en tubos a partir de la siguiente fórmula

$$N_{Re} = U \cdot L \cdot \rho / \mu$$

15 en donde significan

U la velocidad lineal media del líquido [m·s<sup>-1</sup>],

L la longitud característica del sistema [m],

$\rho$  la densidad del líquido en el sistema [kg.m<sup>-3</sup>] y

$\mu$  la viscosidad dinámica del líquido en el sistema [kg.m<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>].

20 En los reactores se recurre habitualmente a la velocidad de circulación, de modo que puede encontrar aplicación la siguiente fórmula:

$$N_{Re} = n \cdot L^2 \cdot \rho / \mu \text{ o}$$

$$N_{Re} = n \cdot L^2 / \nu$$

en donde significan

25 n la frecuencia o la velocidad de rotación [s<sup>-1</sup>],

$\nu$  la velocidad cinemática, que es  $\mu / \rho$  [m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>],

L la longitud característica del sistema [m],

$\rho$  la densidad del líquido en el sistema [kg.m<sup>-3</sup>],

$\mu$  la viscosidad dinámica del líquido en el sistema [kg.m<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>].

30 Los parámetros necesarios para ello dependen de los dispositivos previamente indicados. Preferiblemente, la velocidad de agitación puede encontrarse en el intervalo de 10 a 25000 revoluciones por minuto, de manera particularmente en el intervalo de 20 a 10.000 revoluciones por minuto.

En este caso, el índice de Newton empleado o la velocidad de agitación dependen del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de partícula deseado. Cuanto más energía se aporte y cuanto más dure la dispersión, tanto menores tamaños de partículas podrán alcanzarse. Una distribución del tamaño de partículas estrecha puede asimismo alcanzarse mediante una elevada energía de dispersión y un prolongado tiempo de dispersión. Por otra parte, tiempos de dispersión prolongados y energías de dispersión elevadas están muchas veces unidos con costes adicionales.

40 La temperatura a la que se dispersa la masa fundida de polímero en la segunda fase líquida puede asimismo encontrarse dentro de un amplio intervalo, dependiendo éste, entre otros, de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura se encuentra en un intervalo de -20°C a 250°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0°C a 200°C. La presión empleada para la preparación de la masa fundida

de polímero no es asimismo crítica, dependiendo ésta muchas veces del tipo de la sustancia a encapsular y de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Por ejemplo, la presión puede elegirse en el intervalo de 10 mbar a 200 bar, preferiblemente en el intervalo de 100 mbar a 100 bar.

5 La temperatura en la dispersión es mayor o igual que la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura de dispersión se encuentra en 1°C a 200°C, de manera particularmente preferida en 5°C a 150°C y de manera muy particularmente preferida en 10 a 50°C por encima de la temperatura de consolidación del polímero de soporte.

10 La relación ponderal de la masa fundida de polímero a la segunda fase líquida puede encontrarse en un amplio intervalo. Preferiblemente, esta relación se encuentra en el intervalo de 1:1 a 1:1000, de manera particularmente preferida 1:1,5 a 1:500.

En la dispersión, la composición puede comprender, por ejemplo, 50 a 99% en peso, preferiblemente 70 a 98% en peso de segunda fase líquida y 1 a 50% en peso, preferiblemente 2 a 30% en peso de masa fundida de polímero.

15 Una vez que la masa fundida de polímero se encuentra dispersada en la segunda fase líquida, la masa fundida de polímero dispersada se consolida mediante enfriamiento de la segunda fase líquida, hasta una temperatura por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte.

El tipo de enfriamiento depende, entre otros, del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de partículas deseado. Un rápido enfriamiento puede conducir, entre otros, a una distribución particularmente unitaria del tamaño de partículas y a partículas pequeñas, dado que se puede evitar una agregación. En este caso, la formación de aglomerados es menor en el caso de un gran volumen de enfriamiento.

20 Además, la distribución del tamaño de partículas y el tamaño de las partículas puede verse influenciado a través de coadyuvantes tales como, por ejemplo, dispersadores y emulsionantes. Estos aditivos pueden añadirse, por ejemplo, en la segunda fase, pudiendo alcanzarse una aditivación de la superficie de las partículas formadas. Esta aditivación puede reducir también una agregación de las micropartículas durante el secado o en el almacenamiento.

25 En una forma de realización preferida, entre la dispersión de la masa fundida de polímero y la consolidación está previsto un tiempo de permanencia en el que se agrega de forma deliberada la masa fundida de polímero con el fin de reducir la proporción de partículas pequeñas. De manera sorprendente, con ello, se puede reducir fuertemente la proporción de partículas con un tamaño menor, preferiblemente en el intervalo por debajo de 0,1 µm, de manera particularmente preferida por debajo de 1 µm y, de manera muy particularmente preferida, por debajo de 5 µm, de modo que con ello se pueden obtener distribuciones particularmente estrechas del tamaño de las partículas. En este caso, la proporción de emulsionantes se encuentra preferiblemente en un intervalo que posibilita la agregación. Preferiblemente, el tiempo de permanencia se encuentra en un intervalo de 0,5 segundos a 1 hora, de manera particularmente preferida de 1 segundo a 10 minutos.

30 En función de la aplicación, la composición así obtenida, puede ser elaborada adicionalmente de forma directa, sin que deba efectuarse una purificación, concentración o separación. Conforme a una forma de realización particular, el presente procedimiento puede presentar la etapa de separación de las micropartículas formadas en la segunda fase líquida. La separación puede tener lugar mediante procedimientos conocidos, en particular mediante filtración, centrifugación, sedimentación, separación magnética, flotación, tamizado o decantación, pudiendo emplearse los procedimientos por separado o en combinación. En este caso, los compuestos de la segunda fase líquida pueden separarse en esencia por completo, de modo que se obtienen micropartículas secadas o las partículas se pueden concentrar, estando contenidas en el producto final todavía cantidades mayores de compuestos de la segunda fase líquida. Preferiblemente, el producto final puede presentar al menos 80% en peso de micropartículas de manera particularmente preferida al menos 95% en peso de micropartículas.

35 Los dispositivos utilizados para la separación o concentración de las micropartículas denominados en lo que sigue también separadores, son generalmente conocidos. Así, entre otros, pueden emplearse centrifugas, decantadores, separadores de fuerza centrífuga, filtros, por ejemplo filtros de gravedad, filtros de succión (filtros de vacío), filtros de presión, filtros de succión- presión, filtros de prensado, filtros de tambor a vacío, filtros de banda, filtros de disco, filtros planos, filtros-prensa de cámara, filtros-prensa de bastidor, filtros de velas, filtros de hojas, placa de filtración de membrana y/o prensas de cintas de tamiz.

45 La temperatura en la separación o concentración puede encontrarse asimismo dentro de un amplio intervalo, dependiendo éste, entre otros, de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Con el fin de evitar una agregación de las partículas, la temperatura elegida debería encontrarse por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura se encuentra en el intervalo de -20°C a 250°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de -10°C a 100°C. La presión empleada en la separación o concentración no es asimismo crítica, dependiendo ésta muchas veces del tipo de la sustancia a encapsular y de la temperatura de

consolidación del polímero de soporte. Por ejemplo, la presión puede elegirse en el intervalo de 10 mbar a 200 bar, preferiblemente en el intervalo de 100 mbar a 100 bar.

5 Después de la separación, las partículas obtenidas pueden lavarse. Para ello, las partículas pueden ser tratadas con un líquido de lavado con el fin de separar de las partículas restos de aditivos y/o la sustancia a encapsular que se encuentra sobre la superficie de las partículas. De manera correspondiente, las partículas, en particular los polímeros de soporte, no deberían ser solubles en el líquido de lavado. Por otra parte, la sustancia a separar, por ejemplo la sustancia a encapsular, debería presentar una solubilidad lo más elevada posible. De manera correspondiente, los líquidos de lavado pueden ser hidrófobos o hidrófilos, en función del tipo de polímero de soporte. A los líquidos de lavado hidrófobos preferidos pertenecen, en particular, compuestos hidrocarbonados tales como, por ejemplo, sustancias aromáticas tales como tolueno, benceno y xileno, hidrocarburos saturados tales como, por ejemplo, ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, dodecano, que también pueden presentarse ramificados. A los líquidos de lavado hidrófilos preferidos pertenecen, en particular, agua y/o alcoholes con 1 a 7, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en particular metanol, etanol, propanol y/o butanol. Estos líquidos pueden emplearse individualmente o también en forma de mezcla de dos, tres o más líquidos.

1.5 La temperatura durante el lavado puede encontrarse asimismo en un amplio intervalo, dependiendo éste, entre otros, de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Con el fin de evitar una agregación de las partículas, la temperatura elegida debería encontrarse por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura se encuentra en el intervalo -20°C a 250°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de

2.0 -10°C a 100°C. La presión empleada en el lavado no es asimismo crítica, dependiendo ésta muchas veces del tipo de la sustancia a encapsular y de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Por ejemplo, la presión en el lavado puede elegirse en el intervalo de 10 mbar a 200 bar, preferiblemente en el intervalo de 100 mbar a 100 bar.

2.5 Los dispositivos utilizables para el lavado de las partículas son generalmente conocidos. Así, para ello pueden emplearse por ejemplo dispositivos que comprendan un recipiente de mezcla y un separador. Los recipientes de mezcla comprenden, preferiblemente, los aparatos y dispositivos para la dispersión previamente indicados.

3.0 En otra etapa, las micropartículas obtenidas pueden secarse. Los dispositivos utilizables para el secado de las micropartículas son generalmente conocidos. Así, pueden emplearse, entre otros, secadores de tambor, secadores oscilantes, secadores de plato, secadores de tornillo sinfín, secadores de paletas, secadores de cilindros, secadores de rodillos, liofilizadores, secadores de lecho fluidizado, secadores por pulverización, secadores por suspensión, secadores de molienda, secadores de soleras, secadores de túnel, secadores de vacío y/o secadores de contacto en vacío.

3.5 La temperatura durante el secado puede encontrarse asimismo dentro de un amplio intervalo, dependiendo éste, entre otros, de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Con el fin de evitar una agregación de las partículas, la temperatura elegida debería encontrarse por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Preferiblemente, la temperatura en el secado se encuentra en el intervalo -20°C a 150°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de -10°C a 100°C. La presión empleada en el secado no es asimismo crítica, dependiendo ésta muchas veces del tipo de la sustancia a encapsular y de la temperatura de consolidación del polímero de soporte. Por ejemplo, la presión puede elegirse en el intervalo de 0,1 mbar a 10 bar, preferiblemente en el intervalo de 0,2 mbar a 2 bar.

4.0 El procedimiento precedentemente descrito puede llevarse a cabo con instalaciones en sí sencillas que pueden estar constituidas por componentes en sí conocidos. Instalaciones adecuadas comprenden al menos tres recipientes de mezcla, un separador, un conducto de alimentación y una válvula mezcladora, en donde al menos dos recipientes de mezcla están unidos con un tercer recipiente de mezcla a través de conductos de alimentación, el tercer recipiente de mezcla está unido con el separador y la válvula mezcladora está prevista en el conducto de alimentación entre el recipiente de mezcla y el separador. La segunda fase separada en el separador puede ser devuelta a un recipiente de mezcla preferiblemente a través de una tubería de retorno.

5.0 Conforme a una forma de realización preferida, en la tubería entre primer el recipiente de mezcla en el que se prepara la masa fundida de polímero y el segundo recipiente de mezcla en el que se dispersa la masa fundida de polímero en la segunda fase líquida, puede estar prevista una bomba que es adecuada para líquidos muy viscosos. Bombas y equipos de transporte que son adecuados para el transporte de medios viscosos y muy viscosos pueden deducirse de la literatura científica, en particular los capítulos P y R en Dubbel "Taschenbuch für den Maschinenbau", 19ª edición (1997) editorial Springer Berlín Heidelberg Nueva York. A las bombas preferidas pertenecen, en particular, bombas de tornillo, por ejemplo bombas de tornillo con uno, dos ó tres tornillos, compactadores de tornillo, bombas de paletas, bombas de émbolo giratorio, bombas rotativas, bombas de émbolo, bombas de émbolo rotativas y/o bombas de manguera.

5.5 En este caso, estas bombas pueden estar previstas directamente en las tuberías, a través de las cuales están unidos entre sí los distintos dispositivos o recipientes de mezcla. Conforme a variaciones particularmente convenientes, también

5 por fuera de estas tuberías de unión pueden estar dispuestas bombas con el fin de determinar preferiblemente un transporte a través de una corriente de inyección entre los distintos dispositivos o recipientes de mezcla. Convenientemente, por ejemplo, una corriente refrigerante puede ser introducida a través de una bomba con presión en forma de una corriente de inyector en una válvula mezcladora. La depresión que resulta en este caso en la válvula  
mezcladora puede emplearse para aspirar del recipiente de mezcla para la preparación de la dispersión la masa fundida de polímero dispersada y a consolidar junto con la fase continua y, después de consolidación en la válvula mezcladora, transferirla a un separador.

10 Por la expresión "válvula mezcladora" se entiende en el marco de la descripción y de las reivindicaciones una pieza componente o aparato en el que se ponen en contacto dos o más corrientes de alimentación, con el objetivo de mezclar estas dos corrientes. Para el control del proceso de mezclado, en las tuberías de alimentación y, eventualmente, también en el transcurso de las mismas están previstos elementos de control que permiten un ajuste o regulación de la corriente másica discreto o continuo. Estos elementos de control pueden ser accionados manualmente, semi-automáticamente o automáticamente. Formas de realización preferidas de una válvula mezcladora son una simple pieza en T cuyas corrientes de alimentación pueden ser ajustadas a través de válvulas, o la válvula de inyector arriba descrita.

15 Conforme a un aspecto particular de la presente invención, la instalación presenta preferiblemente al menos tres recipientes de mezcla, en donde al menos dos recipientes de mezcla están unidos a través de conductos de alimentación con al menos un recipiente de mezcla. En este caso, al menos un recipiente de mezcla sirve para la preparación de la masa fundida de polímero, al menos un recipiente de mezcla sirve para la preparación de la segunda fase líquida y al menos un recipiente de mezcla sirve para la dispersión de la masa fundida de polímero en la segunda  
20 fase líquida. La masa fundida de polímero y la segunda fase líquida pueden prepararse en tandas o de forma continua en otros recipientes de mezclado separados, con el fin de garantizar una producción continua de micropartículas.

Los recipientes de mezcla empleados en la instalación para la preparación de micropartículas de acuerdo con la invención pueden estar equipados de forma regulable en temperatura. De manera correspondiente, estos recipientes de mezcla pueden comprender elementos calefactores o elementos refrigerantes.

25 Preferiblemente, la instalación puede presentar al menos un secador que está unido con el separador. Además de ello, la instalación puede comprender preferiblemente un dispositivo para el lavado de partículas.

En el presente procedimiento, para la consolidación de la masa fundida de polímero dispersada en la segunda fase líquida se emplea una válvula mezcladora a la que se aporta un líquido refrigerante y el producto de la etapa c), es decir, la masa fundida de polímero dispersada en la fase líquida. El líquido refrigerante se aporta en este caso a través de una  
30 tubería que presenta un diámetro mayor que el de la tubería a través de la cual se introduce el producto de la etapa c) en la válvula mezcladora. Mediante esta ejecución, es posible añadir la masa fundida de polímero con una elevada velocidad en un gran volumen de líquido refrigerante, con lo cual se consigue un enfriamiento muy rápido, sin que se manifieste una agregación de las partículas. Preferiblemente, la relación de la velocidad con la que se introduce el producto procedente de la etapa c) en la válvula mezcladora a la velocidad del líquido refrigerante es mayor que 1, de  
35 manera particularmente preferida mayor que 2. De manera particularmente preferida, la relación se encuentra en el intervalo de 1 a 30, en particular en el intervalo de 3 a 10. En este caso, la velocidad se calcula a partir del volumen de la fase a enfriar que comprende, junto a la masa fundida de polímero, la segunda fase líquida. Preferiblemente, la relación en volumen del líquido refrigerante al producto de la etapa c) se encuentra en el intervalo de 20:1 a 1:20, de manera particularmente preferida 10:1 a 1:1.

40 La forma de realización del procedimiento con una válvula mezcladora hace posible una consolidación rápida y deliberada de la masa fundida de polímero y proporciona, sorprendentemente, partículas particularmente uniformes.

En otra forma de realización preferida de la presente invención, la longitud de la tubería, que se fija entre el recipiente de mezcla para la dispersión de la masa fundida de polímero en la segunda fase líquida y el dispositivo en la o a través de la masa fundida de polímero, se elige de manera que en la tubería tiene lugar una agregación deliberada de las  
45 partículas pequeñas. Preferiblemente, esta longitud se encuentra en el intervalo de 0,1 m a 100 m, de manera particularmente preferida de 1 m a 10 m.

La instalación puede comprender bombas que pueden servir, por ejemplo, para el transporte de líquidos o para crear una sobrepresión o depresión. Bombas adecuadas dependen de las finalidades respectivas. Las bombas preferidas pertenecen, por ejemplo, a bombas impelentes tales como, por ejemplo, norias, transportadores sin fin, bombas de  
50 fuelle, bombas de émbolo, bombas de émbolo de rotación, bombas de ruedas dentadas con dientes exteriores/interiores, bombas de membrana, bombas desplazadoras giratorias, bombas centrífugas, bombas de manguera, bombas de transmisión dentada, bombas de tornillos excéntrica, bombas de tornillos y compactadores de tornillos y/o arietes hidráulicos; bombas de flujo tales como por ejemplo, bomba centrífuga, bomba axial, bomba diagonal y/o bomba radial; bomba de fuelle, bomba de chorro de agua, bomba de chorro de vapor, arietes hidráulicos, bomba de cabeza de caballo (bomba de profundidad); bombas de vacío tales como, por ejemplo, bomba impelente, bomba de agente impulsor, bomba molecular, bomba turbomolecular, bomba criogénica, bomba de sorción o bomba de difusión de  
55

aceite.

Instalaciones de este tipo se explican a modo de ejemplo en las figuras descritas seguidamente con mayor detalle.

La Figura 1 describe una forma de realización de una instalación para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

- 5 La Figura 1a describe una variación específica de la instalación para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención conforme a la Figura 1.

La Figura 1b describe una variación específica de la instalación para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención conforme a la Figura 1.

- 10 En la Figura 1 se representa una forma de realización de una instalación para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

La forma de realización presenta un recipiente de mezcla 3 con conductos de alimentación 1, 2 para la preparación de una masa fundida de polímero, un recipiente de mezcla 6 para dispersar la masa fundida de polímero en una segunda fase líquida, un separador 13 y un secador 17.

- 15 Esta instalación presenta, por ejemplo uno, dos o más conductos de alimentación 1 ó 2, por ejemplo tuberías o tornillos de alimentación, a través de los cuales se aportan a un primer recipiente de mezcla 3 uno o varios polímeros de soporte y/o una o varias sustancias a encapsular. En el recipiente de mezcla 3, las sustancias aportadas pueden ser transferidas a una masa fundida de polímero que comprende al menos un polímero de soporte y al menos una sustancia a encapsular. En el recipiente de mezcla 3, los componentes pueden estar finamente distribuidos uno dentro de otro. Así, por ejemplo, se puede preparar una disolución, una dispersión o suspensión. Muchas veces, el polímero de soporte forma la fase de matriz en la que se reparte la sustancia a encapsular. Para ello, pueden emplearse los dispositivos previamente descritos.
- 20

- 25 La segunda fase líquida se prepara en otro recipiente de mezcla 19 que puede presentar, por ejemplo, uno, dos, tres o más conductos de alimentación 20, 21, 22. A través de los conductos de alimentación 20, 21 y 22 pueden añadirse al recipiente de mezcla 19 los componentes de la segunda fase líquida como componente principal, por ejemplo agua o etanol, así como sustancias auxiliares, por ejemplo estabilizadores y emulsionantes. El agua o el etanol puede ser reemplazado, independientemente de los otros componentes, por cada uno de los compuestos previamente indicados de la segunda fase líquida.

- 30 La disolución contenida en el recipiente de mezcla 19 puede ser transferida con una bomba 23 a través del conducto de alimentación 9, por ejemplo una tubería al recipiente de mezcla 6. En el recipiente de mezcla 6, la masa fundida de polímero se dispersa en la disolución previamente descrita. Para ello, el recipiente de mezcla 6 presenta dispositivos conocidos para la dispersión. Para ello, pueden emplearse los dispositivos anteriormente descritos.

- 35 Después de haber obtenido mediante la dispersión el tamaño de gota o la distribución del tamaño de gota deseado, se puede consolidar la masa fundida de polímero presente de forma dispersada en la segunda fase líquida, por ejemplo agua. El enfriamiento de la masa fundida de polímero después de la dispersión en la segunda fase líquida se consigue mediante la aportación de un líquido frío a través de la tubería 25, que corresponde esencialmente a la composición de la segunda fase líquida, con el fin de consolidar la masa fundida de polímero. La aportación del líquido frío tiene lugar a través de una válvula mezcladora 26 que está prevista en la tubería 12 entre el recipiente de mezcla 6 y el separador 13.

- 40 A través de la tubería de retorno 14 puede devolverse al recipiente de mezcla 6 una parte de la segunda fase líquida separada en el separador 13, por ejemplo agua o etanol, que puede contener adicionalmente sustancias auxiliares tales como emulsionantes o estabilizadores. Por consiguiente, del recipiente de mezcla 19 pueden introducirse en el recipiente de mezcla 6 únicamente las cantidades de la segunda fase líquida que no han podido ser recuperadas en el separador 13. En este caso, esta parte puede calentarse hasta la temperatura del recipiente de mezcla 6. Otra parte de la segunda fase líquida separada en el separador 13 puede ser conducida en la tubería 25. En este caso, la segunda fase puede enfriarse, de modo que la temperatura de la segunda fase líquida introducida en la tubería 25 corresponde a la temperatura del líquido frío.
- 45

Mediante esta ejecución particular, el presente procedimiento puede llevarse a cabo también de forma continua. Además de ello, esta forma de realización puede ponerse en funcionamiento de manera particularmente ahorradora de la energía.

- 50 En una forma de realización particular, la bomba 11 es reemplazada por una corriente de inyección. Esto se muestra en las Figuras 1a y 1b. En esta forma de realización, una bomba está dispuesta por fuera de la corriente de dispersión. Por ejemplo, puede estar prevista una bomba 25a en la tubería 25, con la que la corriente del líquido refrigerante es bombeada a la válvula mezcladora 26, tal como se representa en la Figura 1a. En la realización de la válvula

mezcladora como inyector, se ha de configurar la geometría de modo que la corriente refrigerante que se introduce cree una depresión con la que se aspire la dispersión.

5 En otra variación, puede introducirse en una corriente secundaria más líquida a través de una tubería 25b, con el fin de crear una depresión correspondiente que determina una mezcladura del líquido refrigerante con la masa fundida de polímero en la válvula mezcladora 26a. En este caso, puede conseguirse un enfriamiento en dos etapas, dado que en la tubería 25 puede ser alimentado más líquido refrigerante, comprendiendo esta forma de realización dos válvulas mezcladoras 26 y 26a. Esta forma de realización se representa en la Figura 1b. Mediante esta disposición pueden conseguirse ventajas sorprendentes. En particular, con ella se consigue obtener partículas esféricas particularmente homogéneas. Este enfriamiento en dos etapas se aplica preferiblemente cuando se haya establecido la relación de líquido refrigerante y dispersión en la válvula mezcladora 26a al ajuste de un determinado tamaño de partículas o el impulso del inyector necesario para la creación de la depresión conduciría a una deformación de la masa fundida de polímero antes de la consolidación. Preferiblemente, el procedimiento se realiza de modo que la masa fundida de polímero dispersada en la Figura 1b esté ya consolidada en la cámara mezcladora 26 o, al menos, se presente consolidada en la superficie con el fin de evitar una deformación de las partículas.

1.5 Las relaciones de presión y de flujo pueden ajustarse a través de la corriente de inyección y la geometría del inyector. Estas formas de realización hacen posible, sorprendentemente, un funcionamiento particularmente seguro de la instalación. A este respecto, se ha de tener en cuenta que en el caso de que falle la corriente de aceite refrigerante, se puede evitar una aportación adicional de la corriente de emulsión. Además, pueden evitarse influencias mecánicas de la bomba sobre las partículas de polímero dispersadas, y eventualmente todavía no totalmente consolidadas.

2.0 Las partículas, así obtenidas, pueden separarse de la segunda fase líquida. Para ello, la composición obtenida, que presenta micropartículas consolidadas, se transfiere, por ejemplo con una bomba 11, a través de la tubería 12 al separador 13. El separador 13 sirve para la separación o concentración de las micropartículas contenidas en la segunda fase líquida, pudiendo emplearse para ello cada uno de los dispositivos previamente indicados. Estando presentes, las micropartículas se separan en el separador de la segunda fase líquida, en donde muchas veces puede ser suficiente una concentración. La segunda fase líquida separada, que puede comprender, por ejemplo, agua, emulsionantes y estabilizadores, puede introducirse en el recipiente de mezcla 6 a través de una tubería de retorno 14, por ejemplo una tubería.

3.0 Las micropartículas separadas pueden transferirse al secador 17, por ejemplo con una bomba 15 a través del conducto de alimentación 16, por ejemplo una tubería. En el secador 17 pueden separarse restos de la segunda fase líquida, por ejemplo agua. Las micropartículas secadas pueden retirarse del secador a través de la tubería 18.

Otra forma de realización presenta un dispositivo para el lavado de las partículas.

Seguidamente, la presente invención se describe más detalladamente mediante ejemplos sin que con ello deba tener lugar una limitación.

### Ejemplos

#### 3.5 Ejemplo 1

Utilizando la instalación representada en la Figura 1, que presentaba una válvula mezcladora para la consolidación de la masa fundida de polímero, se produjo un preparado de acuerdo con la invención que comprendía vitamina E (tocoferol) y un poliéster hiper-ramificado.

4.0 El poliéster hiper-ramificado empleado se preparó mediante hidrofobización de un poliéster hiper-ramificado hidrófilo que presenta una media ponderal del peso molecular  $M_w$  de 3500 g/mol, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 35°C y un índice hidroxilo de aproximadamente 490 mg de KOH/g y que se puede adquirir en el comercio de la firma Perstorp® bajo la denominación Boltorn H30®. La hidrofobización tuvo lugar mediante esterificación del polímero hidrófilo con una mezcla a base de ácido esteárico y ácido palmítico (relación referida a la masa de ácido esteárico a ácido palmítico = 2 a 1), haciéndose reaccionar el 80% de los grupos hidroxilo del polímero hidrófilo. El peso molecular  $M_w$  ascendió a 10.000 g/mol. Otras particularidades para la preparación del polímero hidrófilo así como para la esterificación pueden tomarse de los documentos EP 0 630 389 B1 o WO 93/01760.

5.0 El recipiente de mezcla empleado para la preparación de la masa fundida de polímero tenía un volumen de aprox. 1 L, empleándose un agitador de ancla para la preparación de la masa fundida de polímero que se dispuso a una altura de 1/10 de la altura de la caldera con agitación por encima del fondo de la caldera con agitación. Para la producción del preparado se dispersó en un primer recipiente de mezcla, durante 5 minutos, 20% en peso de vitamina E (CAS:101 91-41-0; adquirible en el comercio de la firma Sigma Aldrich) en el polímero fundido a una temperatura de aproximadamente 80°C con un agitador de ancla a 200 revoluciones por minuto.

El recipiente de mezcla para la preparación de la fase continua presentaba un volumen de aprox. 6 L y estaba provisto

de un agitador de hojas oblicuas que se incorporó a una altura de 1/3 de la altura de la caldera con agitación por encima del fondo de la caldera con agitación. Aquí se creó una disolución a base de tensioactivos consistente en 1% en peso de poli(alcohol vinílico) ( $M = 6000 \text{ g/mol}$ , Polisciences® Warrington, EE.UU.) y 0,1% en peso de un alcohol graso etoxilado (Tego® Alkanol L4 de la firma Degussa® AG) en agua a 60°C bajo agitación con 500 revoluciones por minuto.

- 5 Las composiciones obtenidas en los recipientes de mezcla previamente indicados se transfirieron a un tercer recipiente de mezcla con el fin de crear una dispersión (emulsión). El recipiente de mezcla para la preparación de la dispersión de la masa fundida de polímero en la fase continua presentaba un volumen de aprox. 0,5 L (aprox. altura, aprox. 0,1 m; diámetro, aprox. 0,05 m), disponiéndose como agitador un aparato Ultra-Turrax UT25 a aproximadamente la mitad de la altura del recipiente de mezcla (0,05 m).
- 10 En el tercer recipiente de mezcla se dispersaron las dos fases a aprox. 60°C, poniéndose en funcionamiento el agitador ULTRA-TURRAX a 8.000 revoluciones por minuto. El tiempo de permanencia ascendía a aproximadamente 30 segundos.

- 15 Entre el fondo de la caldera con agitación y la punta del agitador se retiró en el centro de la caldera con agitación la masa fundida de polímero dispersada del recipiente de mezcla a través de una tubería (12) que conducía a un separador a través de una válvula mezcladora. La longitud de la tubería 12 entre el tercer recipiente de mezcla, que servía para la dispersión de la masa fundida de polímero en la fase continua, y la válvula mezcladora, ascendía a 4 m. En la válvula mezcladora se enfrió la emulsión contenida en el recipiente de mezcla, empleándose una fase acuosa con una temperatura de 20°C. Después de la válvula mezcladora, la composición presentaba una temperatura de aprox. 34°C. La tubería de alimentación a través de la cual se introdujo la fase acuosa con una temperatura de 20°C en la
- 20 válvula mezcladora, presentaba un diámetro de aprox. 0,012 m, mientras que, por el contrario, la tubería de alimentación a través de la cual se introdujo la masa fundida de polímero dispersada en la válvula mezcladora, presentaba un diámetro de aprox. 0,004 m. La relación de la velocidad de emulsión a agua refrigerante ascendía a aproximadamente 6, siendo la relación en masa de emulsión a agua refrigerante de aproximadamente 1:3. Estos valores pueden ajustarse a través de la presión del agua refrigerante o de la emulsión, con la que se introdujeron estos líquidos en la válvula
- 25 mezcladora.

Las partículas formadas en la válvula mezcladora se aportaron a una centrífuga en la que se separaron las partículas de sustancia activa a 25°C de la fase continua. A continuación, las partículas de sustancia activa se secaron en un secador de vacío a 25°C y 10 mbar durante 100 h.

- 30 Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partícula de  $14,1 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 46,3 \mu\text{m}$ . La expresión  $d_{90,\text{partícula}}$  significa que aproximadamente el 90% de las partículas presentaban un tamaño en el intervalo de 14,1  $\mu\text{m}$  a 46,3  $\mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E, referido a la masa de las partículas.

#### Ejemplo 2

- 35 En esencia, se repitió el Ejemplo 1, pero la velocidad de agitación del agitador Ultra-Turrax para la preparación de la dispersión de la masa fundida de polímero en la fase acuosa ascendía a 9500 revoluciones por minuto.

Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $10,5 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 40,9 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

#### 40 Ejemplo 3

En esencia, se repitió el Ejemplo 1, pero la velocidad de agitación del agitador Ultra-Turrax para la preparación de la dispersión de la masa fundida de polímero en la fase acuosa ascendía a 12.000 revoluciones por minuto.

- 45 Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $4,2 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 32,7 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

Los Ejemplos 1 a 3 demuestran que a través de la variación de la velocidad de agitación se puede ajustar el tamaño de las partículas.

#### Ejemplo 4

- 50 En esencia, se repitió el Ejemplo 2, pero la temperatura para dispersar la masa fundida de polímero en el tercer recipiente de mezcla (recipiente de mezcla 6 en la Figura 1), así como la temperatura de la fase continua en el recipiente de mezcla 19 (Figura 1) se ajustó a 70°C. La velocidad de agitación del agitador Ultra-Turrax para la preparación de la

dispersión de la masa fundida de polímero en la fase acuosa ascendía a 9500 revoluciones por minuto.

Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $8,6 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 37,2 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

- 5 La comparación del Ejemplo 2 y del Ejemplo 4 demuestra que la temperatura a la que se genera la dispersión tiene una influencia sobre el tamaño de partícula, conduciendo temperaturas elevadas a partículas más pequeñas.

#### Ejemplo 5

- 1.0 En esencia se repitió el Ejemplo 2, pero la temperatura para la dispersión de la masa fundida de polímero en el recipiente de mezcla 6, así como la temperatura de fase continua en el recipiente de mezcla 19 se ajustó a 80°C. La velocidad de agitación del agitador Ultra-Turrax para la preparación de la dispersión de la masa fundida de polímero en la fase acuosa ascendía a 9500 revoluciones por minuto. Además, la relación de la velocidad de la emulsión al agua refrigerante se ajustó a aproximadamente 3, en donde la relación en masa de emulsión a agua refrigerante ascendía a aproximadamente 2:3. Estos valores pueden ajustarse a través de la presión del agua refrigerante o de la emulsión con la que se introducen estos líquidos en la válvula mezcladora.

- 1.5 Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $2,8 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 35,2 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

#### Ejemplo 6

- 2.0 En esencia, se repitió el Ejemplo 5, pero la longitud de la tubería entre el recipiente de mezcla para la preparación de la dispersión y la válvula mezcladora ascendía a 1 m.

Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $1,5 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 35,1 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

#### Ejemplo 7

- 2.5 En esencia, se repitió el Ejemplo 5, pero la longitud de la tubería entre el recipiente de mezcla para la preparación de la dispersión y la válvula mezcladora ascendía a 2 m.

Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $2,0 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 34,9 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

- 3.0 Ejemplo 8

En esencia, se repitió el Ejemplo 5, pero la longitud de la tubería entre el recipiente de mezcla para la preparación de la dispersión y la válvula mezcladora ascendía a 8 m.

- 3.5 Las partículas obtenidas mostraban una distribución del tamaño de partículas de  $4,9 \mu\text{m} < d_{90,\text{partícula}} < 35,5 \mu\text{m}$ . Las partículas estaban exentas de disolventes indeseados y se componían del poliéster hiper-ramificado modificado con ácidos grasos y aproximadamente 20% en peso de vitamina E referido a la masa de partículas.

- 4.0 Los Ejemplos 5 a 8 demuestran que mediante la variación de la longitud entre el recipiente de mezcla 3 y la válvula mezcladora se puede mejorar, sorprendentemente, la distribución del tamaño de partícula. En este caso, tramos mayores, a través de cuales pueden agregarse las partículas, conducen a una disminución muy intensa de la proporción de partículas pequeñas, mientras que, por el contrario, el tamaño de las partículas grandes aumenta sólo de forma no esencial. Por lo tanto, con ello pueden alcanzarse distribuciones de partículas sorprendentemente particularmente estrechas también en el caso de tamaños de partículas muy pequeñas.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Procedimiento para la preparación de micropartículas, que comprende las etapas
- a) preparar una masa fundida de polímero que comprende al menos un polímero de soporte y al menos una sustancia a encapsular,
- 5 b) introducir la masa fundida de polímero en una segunda fase líquida en la que el polímero de soporte es soluble a lo sumo en un 20 por ciento en masa, en donde la segunda fase líquida presenta una temperatura de consolidación que se encuentra por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte,
- 10 c) dispersar la masa fundida de polímero en la segunda fase líquida a una temperatura que es mayor o igual a la temperatura de consolidación del polímero de soporte y
- d) consolidar la masa fundida de polímero dispersada en la segunda fase líquida mediante enfriamiento de la segunda fase líquida hasta una temperatura por debajo de la temperatura de consolidación del polímero de soporte mediante la aportación de un líquido refrigerante en una válvula mezcladora.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo de forma continua.
- 15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se separan las partículas formadas en la segunda fase líquida.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la segunda fase líquida es una fase hidrófila.
- 20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque al menos el 80% de las partículas obtenidas se encuentran dentro de un intervalo de tamaño de a lo sumo 100 µm.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación en volumen de líquido refrigerante al producto de la etapa c) se encuentra en el intervalo de 10:1 a 1:1.
- 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación de la velocidad de flujo con la que se introduce el producto procedente de la etapa c) en la válvula mezcladora a la velocidad de flujo del líquido refrigerante es mayor que 1.
- 25 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque entre la dispersión de la masa fundida de polímero y la consolidación existe un tiempo de permanencia de 0,5 segundos a 1 hora.
- 9.- Instalación para llevar a cabo el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende al menos tres recipientes de mezcla (3, 6, 19), un separador (13), un conducto de alimentación (12) y una válvula mezcladora (26), en donde al menos dos recipientes de mezcla (3, 19) están unidos con un tercer recipiente de mezcla (6) a través de conductos de alimentación (5, 9), el tercer recipiente de mezcla (6) está unido con el separador (13) y la válvula mezcladora está revista en el conducto de alimentación (12) entre el recipiente de mezcla (6) y el separador (13).
- 30 10.- Instalación según la reivindicación 9, caracterizada porque la instalación presenta al menos un secador (17) que está unido con el separador (13).
- 35 11.- Instalación según la reivindicación 9 ó 10, caracterizada porque la instalación presenta un dispositivo para el lavado de partículas.



Figura 1a

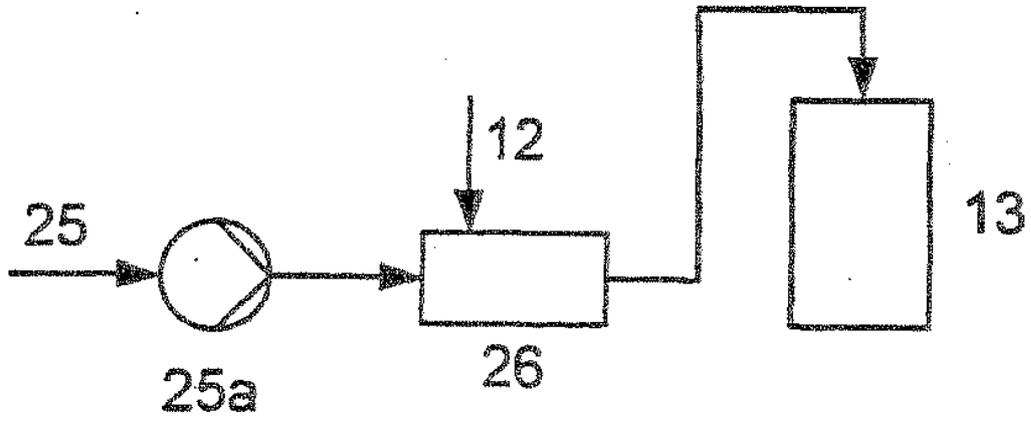


Figura 1b

