

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 321**

51 Int. Cl.:
B01J 13/14 (2006.01)
A01N 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05364017 .3**
96 Fecha de presentación: **20.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1611946**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **EMULSIÓN DE MICROCÁPSULAS Y MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30 Prioridad:
21.06.2004 JP 2004182098

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2011

73 Titular/es:
**NISSIN CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
2-17-33 KITAGO
TAKEFU-SHI, FUKUI-KEN, JP y
SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD.**

72 Inventor/es:
**Yokoyama, Hiroshi;
Kinoshita, Kouji;
Fukamoto, Takehiko, Shin-Etsu Chem. Co., Ltd.;
Saguchi, Ryuichi, Shin-Etsu Chem. Co., Ltd.;
Hojo, Tatsuya, Shin-Etsu Chem. Co., Ltd.;
Kobayashi, Toshimi y
Ogawa, Kinya**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 321 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

Emulsión de microcápsulas y método para su producción.

Fundamento de la invención.

1. Campo de la invención.

5 La presente invención se refiere a una emulsión de microcápsulas que puede liberar casi la totalidad de una sustancia biológicamente activa, tal como una feromona sexual, contenida en la misma, a una velocidad de liberación constante a lo largo de un periodo prolongado, que impide la disminución de la vida de liberación en el momento de la dilución, facilita la pulverización o la dispersión, y confiere una función tal como la adhesión; y a un método para producir la emulsión de microcápsulas.

10 2. Descripción de la técnica relacionada.

En los últimos años ha existido una demanda para el desarrollo de un preparado de liberación prolongada que contenga una sustancia biológicamente activa tal como una feromona sexual, un producto farmacéutico, un producto agroquímico o un perfume. Se han propuesto varios métodos entre los que se incluye un método para producir un preparado de liberación prolongada que tiene una feromona sexual microencapsulada con un derivado de celulosa, de acuerdo con la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 58-183601/1983; un método para producir un preparado de liberación prolongada que comprende las etapas de impregnar una sustancia de feromonas sexuales en pellas de una resina sintética que tiene compatibilidad con la feromona sexual, pulverizar las pellas resultantes, y cubrir la superficie del polvo resultante con un polvo inorgánico o una resina sintética que no tiene compatibilidad con la feromona sexual, de acuerdo con la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 6-192024/1994; y un método para producir un preparado de liberación prolongada que comprende la etapa de mezclar pellas de resina sintética que contienen feromona sexual con una emulsión acrílica adhesiva de tipo O/W para suspender las primeras en la última, de acuerdo con la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 7-231743/1995.

15 El preparado de liberación prolongada microencapsulado y el preparado de liberación prolongada que comprende una sustancia biológicamente activa en una emulsión acrílica como se describe en la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 58-183601/1983, muestra una breve vida de liberación de la sustancia de feromona sexual. La prolongación de la vida de liberación tiene por resultado un mayor tamaño de partícula de la microcápsula, lo que hace difícil la pulverización.

30 El preparado de liberación prolongada como se describe en la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 6-192024/1994 trae consigo el problema de una mayor cantidad de liberación de la sustancia de feromona sexual en una fase de liberación temprana, y al mismo tiempo una cantidad de liberación de la misma extraordinariamente más baja en la fase más tardía, en la que la cantidad restante es tanto como un 10 a un 40 % en peso. Así pues, hay una pérdida sustancial de sustancia de feromona.

35 El preparado de liberación prolongada como se describe en la publicación de patente japonesa pendiente de examen No. 7-231743/1995 tiene, además del problema mencionado antes, problemas tales como una elevada posibilidad de una pulverización o una dispersión no uniformes a causa de la escasa dispersabilidad del preparado en el agua, y la necesidad de otra etapa de mezclado más.

40 Un método para producir un preparado de liberación prolongada del tipo de dispersión en agua, que comprende una sustancia biológicamente activa en una red polimérica interpenetrante (que en lo sucesivo se expone de forma abreviada como "IPN"), se publica en el documento WO01/37660A1. El preparado comprende una primera etapa de formación de una emulsión por copolimerización en emulsión en presencia de un componente elegido entre monómero de éster (met)acrilato que contiene fotoiniciador o peróxido orgánico polimerizable por radicales, componentes monómeros de monómero de alquil éster de (met)acrilato, monómero de éster de (met)acrilato multifuncional y un monómero hidrófilo opcional, y una segunda etapa de más polimerización añadiendo monómero de alquil éster de (met)acrilato y monómero de éster de (met)acrilato multifuncional, a la emulsión obtenida en la primera etapa. El término "(met)acrilato" significa acrilato y/o metacrilato y el término "alquil (met)acrilato" significa acrilato de alquilo y/o metacrilato de alquilo.

50 Sin embargo, el preparado de liberación prolongada del tipo de dispersión en agua que hace uso de IPN es considerablemente susceptible de dilución con agua de forma que la sustancia biológicamente activa diluida en agua tiene una vida de liberación más corta.

Sumario de la invención.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar una emulsión de microcápsulas que puede liberar casi la totalidad de una sustancia biológicamente activa comprendida en la misma, a una velocidad de liberación constante a lo largo de un periodo prolongado, que puede evitar la disminución de la vida de liberación en el momento de la dilución, puede facilitar la pulverización o la dispersión, y puede conferir una función tal como la adhesión.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una emulsión de microcápsulas que comprende:

una partícula en emulsión formada por la polimerización en emulsión de una cantidad total de 15 a 90 partes en peso de un primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un primer éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de 100 partes en peso de una sustancia biológicamente activa, y

10 una capa aplicada como recubrimiento sobre la partícula en emulsión, siendo la capa formada por polimerización en emulsión de una cantidad total de 20 a 200 partes en peso de un segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de la partícula en emulsión,

en donde la diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y el grupo alquilo del segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional es de 3 a 17.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona también un método para producir una emulsión de microcápsulas que comprende:

una primera etapa de formación de una partícula en emulsión por polimerización en emulsión de una cantidad total de 15 a 90 partes en peso de un primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un primer éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de 100 partes en peso de una sustancia biológicamente activa,

20 una segunda etapa de formación sobre la partícula en emulsión, de una capa aplicada como recubrimiento por polimerización en emulsión de una cantidad total de 20 a 200 partes en peso de un segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de la partícula en emulsión,

en donde la diferencia del número de carbonos entre el grupo alquilo del primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y el grupo alquilo del segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional es de 3 a 17.

25 El grupo alquilo puede incluir grupos de cadena lineal, y de cadena ramificada, y similares.

De acuerdo con la presente invención, la emulsión de microcápsulas puede liberar casi la totalidad de una sustancia biológicamente activa, tal como una sustancia de feromona sexual, comprendida en la microcápsula a una velocidad de liberación constante a lo largo de un periodo prolongado, incluso aunque la sustancia esté diluida. La microcápsula puede evitar también la disminución de la vida de liberación en el momento de la dilución, facilitar la pulverización o la dispersión, y conferir una función tal como la adhesión.

30

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe a continuación con más detalle.

35 La presente invención puede proporcionar una emulsión de microcápsulas en la que una partícula en emulsión, formada por polimerización en emulsión de un primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente A) y un primer éster de (met)acrilato multifuncional (Componente B) en presencia de una sustancia biológicamente activa, es cubierta con una capa aplicada como recubrimiento, siendo la capa formada por polimerización en emulsión de un segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E). Dado que la diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del Componente A y el grupo alquilo del Componente D es de 3 a 17, en un ejemplo en el que la sustancia biológicamente activa es feromona sexual, la capa aplicada como recubrimiento puede hacerse inferior al polímero en el interior de la capa aplicada como recubrimiento, en lo que se refiere a la compatibilidad con la sustancia biológicamente activa. Como la microcápsula tiene una estructura así, puede ser preparada para que tenga una calidad uniforme y pueda tener un comportamiento de liberación uniforme y una vida de liberación larga. Esto es, incluso después de que más de la mitad de la sustancia biológicamente activa ha sido liberada, puede mantenerse una liberación uniforme debido a que el interior de la capa aplicada como recubrimiento está humedecido con la sustancia biológicamente activa. La capa aplicada como recubrimiento comprende un polímero que tiene una menor compatibilidad con la sustancia biológicamente activa, de manera que la forma de película del preparado puede controlar la liberación prolongada y puede conseguirse una vida de liberación acusadamente prolongada en comparación con el preparado de tipo de

40

45

emulsión convencional. En particular, una microcápsula que ha sido sometida a polimerización en una tercera etapa, que se describirá más adelante, puede estar libre de la reducción drástica de la vida de liberación, incluso si se diluye con agua, siendo lo contrario que el preparado de liberación prolongada del tipo de emulsión corriente o del tipo IPN.

5 La sustancia biológicamente activa a usar en la presente invención puede incluir, pero sin limitarse a ellas, sustancias de feromona sexual, productos agroquímicos y perfumes. Los ejemplos específicos de sustancia de feromona sexual pueden incluir feromonas tales como 14-metil-1-octadeceno, Z9-tricoseno, acetato de E4- tridecenilo, acetato de dodecilo, acetato de Z7- dodecenilo, acetato de Z8- dodecenilo, acetato de Z9- dodecenilo, acetato de E7,Z9-dodecadienilo, acetato de Z9- tetradecenilo, acetato de E11- tetradecenilo, acetato de Z11- tetradecenilo, acetato de Z9,E11- tetradecadienilo, acetato de Z9,E12- tetradecadienilo, acetato de Z11- hexadecenilo, acetato de Z7, Z/E11-hexadecadienilo, acetato de Z13- hexadecenilo, acetato de Z13- octadecenilo, acetato de E13, Z13- octadecadienilo, Z11-hexadecenal, Z 13-octadecenal, Z 13-icosen-10-ona, 7,8-epoxi-2-metiloctadecano y 8 -metil-2- propionato de decilo.

15 Los ejemplos específicos de producto agroquímico pueden incluir aquellos que tienen una presión de vapor relativamente alta (sustancias que tienen un punto de ebullición de 20 a 250° bajo la presión reducida de 1 mm de Hg), tales como diazinona y monoésteres de propilenglicol de ácido graso.

Los ejemplos específicos de perfume pueden incluir ésteres de linanol, ésteres de cis-3-hexenol e irones.

20 La sustancia biológicamente activa puede ser usada sola o en mezcla. Cuando se usa una mezcla, puede cargarse una diversidad de sustancias biológicamente activas en una microcápsula o pueden mezclarse microcápsulas sintetizadas por separado.

25 El monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente A) puede incluir preferentemente el monómero que tiene un grupo alquilo de 4 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos específicos pueden incluir (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de n-octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de laurilo, (met)acrilato de cetilo, y (met)acrilato de estearilo. El monómero puede ser usado solo o como mezcla de dos o más de ellos.

30 Los ejemplos de monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente B) pueden incluir cualquier monómero que contenga dos o más grupos funcionales polimerizables por radicales, tales como los grupos vinilo. El polímero producido por polimerización de los Componentes A y B contiene una porción derivada del Componente A que puede considerarse que contribuye a la humectación con una sustancia biológicamente activa, y una porción derivada del Componente B que se considera que contribuye al mantenimiento de la sustancia biológicamente activa.

35 Los ejemplos de monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente B) pueden incluir di(met)acrilato de etilenglicol, di(met)acrilato de dietilenglicol, di(met)acrilato de trietilenglicol, di(met)acrilato de polietilenglicol, di(met)acrilato de 1,3-butilenglicol, di(met)acrilato de 1,4-butanodiol, di(met)acrilato de 1,6-hexanodiol, di(met)acrilato de neopentilglicol, ftalato de diacrilo, (met)acrilato de a lilo, 2 -hidroxi-1,3-di(met)acriloxipropano, 2, 2-bis(4-((met)acriloxietoxi)fenil)propano, tri(met)acrilato de trimetilolpropano, (met)acrilato de trimetilolpropano, tri(met)acrilato de pentaeritritol, tri(met)acrilato de dipentaeritritol, penta(met)acrilato de pentaeritritol, hexa(met)acrilato de dipentaeritritol, y tetra(met)acrilato de tetrametilolmetano. El monómero puede ser usado solo o como mezcla de dos o más de ellos.

40 La cantidad de monómero de (met)acrilato de alquilo (Componente A) puede ser típicamente de 80 a 99,9 % en peso, preferentemente de un modo especial de 80 a 98 % en peso, basado en la cantidad total de monómeros usados en la primera etapa. Cuando la cantidad es menor que el 80 % en peso, el preparado de liberación prolongada obtenido no puede mantener establemente la sustancia biológicamente activa en dicho preparado. Cuando la cantidad excede del 99,9 % en peso, el emulsionamiento puede ser inestable por lo que tiende a tener lugar la coagulación.

45 La cantidad de monómero de éster (met)acrilato multifuncional (Componente B) puede ser típicamente de 0,1 a 20 % en peso, preferentemente de un modo especial de 2 a 20 % en peso basado en la cantidad total de monómeros usados en la primera etapa. Cuando la cantidad es menor que el 0,1 % en peso, la velocidad de liberación prolongada puede ser excesivamente alta. Cuando la cantidad excede del 20 % en peso, puede impedirse la liberación de la sustancia biológicamente activa, por lo que tiende a aumentar su cantidad remanente.

50 La cantidad total de monómeros de Componentes A y B usados en la primera etapa puede ser preferentemente de 15 a 90 partes en peso, preferentemente de un modo especial de 30 a 70 partes en peso basado en 100 partes en peso de la sustancia biológicamente activa. Cuando la cantidad de monómeros es menor que 15 partes en peso, la partícula en emulsión puede hacerse inestable, y la dilución con agua o con otra emulsión puede hacer que la propia emulsión se haga inestable. Cuando la cantidad excede de 90 partes en peso, la polimerización puede tener lugar

- 5 solamente en la superficie de la partícula en emulsión en la segunda etapa, haciendo difícil que se forme una porción que comprende principalmente la sustancia biológicamente activa dentro de la capa aplicada como recubrimiento. En otras palabras, cuando la concentración de la sustancia biológicamente activa es baja, el polímero del interior de la capa aplicada como recubrimiento permanece sin copolimerizar con el monómero para formar la capa aplicada como recubrimiento. En este sitio, la sustancia biológicamente activa permanece amasada en el polímero, causando una reducción de la forma líquida de la sustancia biológicamente activa. En consecuencia, no queda forma líquida de la sustancia biológicamente activa al completarse la emisión del 30 al 50 % en peso de la sustancia biológicamente activa, por lo que la liberación en una fase más tarde puede hacerse no uniforme.
- 10 Puede añadirse a los Componentes A y B un monómero hidrófilo (Componente C) que sea soluble en agua en la relación deseada para la copolimerización, con el propósito de mejorar la estabilidad de la emulsión. Esto puede formar la orientación del componente hidrófilo sobre la superficie del polímero (partícula), dando lugar al aumento de la dispersabilidad en agua.
- 15 Los ejemplos específicos de monómero hidrófilo (Componente C) pueden incluir monómero de ácido monocarboxílico insaturado tal como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido crotonico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mesacónico, ácido citracónico y 6-(met)acrilóloxietil hidrógeno succinato; monómero de anhídrido de ácido insaturado tal como anhídrido maleico, anhídrido itacónico, anhídrido citracónico y anhídrido 4-metacrilóxiethyltrimelítico; monómero que contiene fenol tal como (met)acrilato de hidroxifenoxietilo, (met)acrilato de hidroxifenoxi polietilenglicol que tiene de 2 a 90 moles de óxido de etileno, (met)acrilato de hidroxifenoxi polipropilenglicol que tiene de 2 a 50 moles de óxido de propileno, (met)acrilato de hidroxifenoxi polietileno polipropilenglicol que tiene de 3 a 90 moles de tanto de óxido de etileno como de óxido de propileno, en donde la cantidad (en moles) de óxido de etileno es mayor que la de óxido de propileno, vinil fenol e hidroxifenil maleimida; monómero que contiene ácido sulfónico tal como (met)acrilato de sulfóxietilo, ácido estirenosulfónico, ácido acrilamido-t-butilsulfónico y ácido (met)alilsulfónico; monómero que contiene ácido fosfórico tal como fosfato ácido de mono-2-(met)acrilóloxietilo; monómero de (met)acrilamida tal como N,N-dimetil (met)acrilamida, N,N-dietil (met)acrilamida, N-isopropil (met)acrilamida, acrilólmorfolina, N,N-dimetilaminopropil (met)acrilamida, (met)acrilamida y N-metilol (met)acrilamida; monómero de (met)acrilato de aminoalquilo tal como (met)acrilato de N,N-dietilaminoetilo y (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo; monómero de (met)acrilato de hidroxialquilo tal como (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de 2-hidroxipropilo y (met)acrilato de 2, 3-dihidroxipropilo; monómero de polioxietileno mono(met)acrilato tal como mono(met)acrilato de polietilenglicol que tiene de 2 a 98 moles de óxido de etileno, mono(met)acrilato de metoxipolietilenglicol que tiene de 2 a 98 moles de óxido de etileno, (met)acrilato de fenoxipolietilenglicol que tiene de 2 a 98 moles de óxido de etileno, (met)acrilato de nonilfenol monoetoxilato que tiene de 1 a 4 moles de óxido de etileno, acrilato de metoxietilo y (met)acrilato de etoxi dietilenglicol; monómero que contiene grupo ácido tal como (met)acrilato sódico, estirenosulfonato sódico, acrilamido-t-butilsulfonato sódico, y acrilamido-2-metilpropanosulfonato sódico; monómero de (met)acrilato que contiene base de amonio cuaternario tal como (met)acrilato de cloruro hidroxipropil trimetil amónico; monómero de compuesto de (met)alilo tal como alilglicol, polietilenglicol mono(met)alil éter que tiene de 3 a 32 moles de óxido de etileno y metoxipolietilenglicol monoalil éter; monómero de compuesto cíclico que contiene heterociclo tal como N-vinilpirrolidona y N-vinil caprolactama; y monómero de cianuro de vinilo tal como acrilonitrilo, metacrilonitrilo y cianuro de vinilideno.
- 40 La cantidad de monómero hidrófilo (Componente C) puede ser típicamente de 0 a 20 % en peso, preferentemente de 1 a 5 % en peso basado en la cantidad total de monómeros usados en la primera etapa. Cuando la cantidad excede del 20 % en peso, puede hacerse difícil mantener establemente la sustancia biológicamente activa en el preparado de liberación prolongada.
- 45 Como componente monómero usado en la primera etapa, puede ser añadido otro monómero, por ejemplo, un monómero de vinilo aromático tal como estireno, α -metilestireno o vinil tolueno, o monómero de éster de vinilo tal como acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, pivalato de vinilo, laurato de vinilo o versatato de vinilo, en una cuantía que no perjudique la función de la partícula en emulsión antes de ser recubierta.
- El polímero que constituye la capa aplicada como recubrimiento de la partícula en emulsión es añadido con el fin de controlar la liberación de la sustancia biológicamente activa y conferir estabilidad a la partícula. Por consiguiente este polímero se selecciona de acuerdo con criterios diferentes de los empleados antes del recubrimiento.
- 50 Se precisa que el monómero capaz de la formación de la capa aplicada como recubrimiento sea elegido entre un monómero capaz de disolver parcialmente o hinchar la partícula en emulsión antes de ser recubierta. Si no puede disolver parcialmente o hinchar la partícula en emulsión antes de ser recubierta, incrementa la posibilidad de polimerización fuera de la partícula en emulsión, de forma que no puede formarse la capa aplicada como recubrimiento que tenga una buena calidad.
- 55 De acuerdo con la presente invención, se añaden un segundo alquilo éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E) a la partícula en emulsión formada en la primera etapa, y se polimeriza en emulsión para producir una capa aplicada como recubrimiento sobre la partícula en emulsión. Como la diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del Componente A y el grupo alqui-

lo del Componente D es de 3 a 17, la capa aplicada como recubrimiento puede hacerse inferior al polímero dentro de la capa aplicada como recubrimiento en términos de compatibilidad con la sustancia biológicamente activa. La diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del Componente A y el grupo alquilo del Componente D puede ser más preferentemente de 3 a 5.

- 5 El aumento de la cantidad de monómero capaz de formar una capa de polímero que tenga baja compatibilidad puede hacer que aumente la densidad de microcélulas de forma que la velocidad de liberación se haga más baja. Por otra parte, la disminución de la cantidad puede reducir la densidad de microcélulas de forma que la velocidad de liberación se hace más alta, con lo que no hay suficiente sustancia biológicamente activa en forma líquida en el interior de la microcápsula.
- 10 El monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) puede incluir preferentemente (met)acrilato de alquilo que tiene un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos pueden incluir (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de n-octilo y (met)acrilato de 2-etilhexilo. Puede ser usado solo o como mezcla de dos o más de ellos.
- 15 Los Componentes A y D pueden ser elegidos teniendo en cuenta su compatibilidad con la sustancia biológicamente activa. Por ejemplo, cuando la sustancia biológicamente activa tiene una elevada solubilidad en aceite, pueden elegirse (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de n-octilo o (met)acrilato de 2-etilhexilo como Componente D debido a que pueden formar el polímero que tiene baja compatibilidad con la sustancia. Cuando la sustancia biológicamente activa es una sustancia altamente polar, el monómero anteriormente descrito se elige como Componente A porque puede formar un polímero que tiene una alta compatibilidad con el substrato. La diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del Componente A y el grupo alquilo del Componente D es de 3 a 17 para que pueda hacerse tal selección.
- 20 Los ejemplos específicos de monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E) pueden ser cualquier monómero que tenga dos o más grupos polimerizables por radicales, tales como los grupos vinilo. Los ejemplos específicos de monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E) pueden incluir los que se mencionan como ejemplos de Componente B.
- 25 La cantidad de monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) puede ser típicamente de 60 a 99,9 % en peso, preferentemente de un modo especial de 70 a 99 % en peso basado en la cantidad total de componente monómero que constituye la capa aplicada como recubrimiento de la microcápsula.
- 30 La cantidad de monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E) puede ser típicamente de 0,1 a 40 % en peso, preferentemente de 1 a 20 % en peso basado en la cantidad total de monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) y monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E). Fuera del intervalo anteriormente descrito, no pueden obtenerse un buen comportamiento de liberación prolongada ni una función adicional tal como la adhesión.
- 35 La cantidad total de monómeros para la formación de la capa aplicada como recubrimiento en la segunda etapa puede ser preferentemente de 20 a 200 partes en peso, preferentemente de un modo especial de 50 a 140 partes en peso sobre la base de 100 partes en peso de sustancia biológicamente activa. Cuando la cantidad de monómeros es menor que 20 partes en peso, la formación de microcápsulas estables puede hacerse difícil. Cuando la cantidad excede de 200 partes en peso, la velocidad de liberación puede disminuir o la cantidad que se deja sin liberar puede aumentar.
- 40 El componente monómero para la formación de la capa aplicada como recubrimiento en la segunda etapa puede comprender otro monómero, por ejemplo, monómero hidrófilo anteriormente descrito (Componente C) hasta una cuantía que no dañe la función de la capa aplicada como recubrimiento.
- 45 La emulsión de microcápsulas así obtenida puede tener un contenido de sólidos (contenido en sólidos que no contienen la sustancia biológicamente activa) de típicamente de 10 a 65 % en peso, preferentemente de un modo especial de 20 a 60 % en peso, en forma de dispersión en agua. La microcápsula puede tener un diámetro de partícula medio de típicamente de 10 a 1000 nm, preferentemente de un modo especial de 50 a 700 nm.
- 50 De acuerdo con la presente invención, cuando la emulsión de microcápsulas obtenida se usa como preparado de control prolongado, el pH de la emulsión puede ser ajustado opcionalmente con una sustancia alcalina tal como agua amoniacal o hidróxido sódico con el fin de mejorar la dispersabilidad en agua del preparado de control prolongado y evitar la degeneración de la sustancia biológicamente activa. En este caso, el pH puede ser ajustado para que quede dentro de un intervalo de típicamente de 2 a 9, preferentemente de 3 a 8, más preferentemente de 3,5 a 7,5. Fuera de este intervalo de pH, la estabilidad de la emulsión puede ser dañada.

- 5 Cuando la emulsión de microcápsulas de la presente invención se usa como preparado de liberación prolongada, puede usarse en cualquiera de las formas siguientes: un estado de dispersión acuosa como emulsión, un polvo obtenido secando la emulsión, y película obtenida de la emulsión. El preparado de liberación prolongada en forma seca puede ser obtenido a partir de dispersión acuosa por cualquier método empleado normalmente para eliminar agua.
- La emulsión de microcápsulas de la presente invención muestra un comportamiento de liberación prolongada superior al de la técnica anterior. De acuerdo con la presente invención, las cantidades liberadas de sustancia biológicamente activa, tal como feromona sexual, en una fase temprana y en una fase tardía pueden mantenerse a un nivel similar.
- 10 A continuación se describe un método para producir la emulsión de microcápsulas de acuerdo con la presente invención.
- 15 En la primera etapa, por ejemplo, puede obtenerse una emulsión por copolimerización en emulsión usando el componente monómero que comprende el monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente A), el monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente B), y el monómero hidrófilo opcional (Componente C), así como la sustancia biológicamente activa, un agente tensioactivo, un iniciador de la polimerización, un iniciador de la fotopolimerización y agua.
- 20 En primer lugar, el componente monómero que comprende el monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente A), el monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente B), y el monómero hidrófilo opcional (Componente C); la sustancia biológicamente activa; un agente tensioactivo; un iniciador de la fotopolimerización y agua pueden ser pre-emulsionados en un agitador que tiene una elevada fuerza de cizalladura, tal como un agitador homogeneizador homomixer, para ser emulsionado uniformemente y dispersado (la solución obtenida de esta manera se llamará en lo sucesivo "pre-emulsión"). Esta pre-emulsión puede ser añadida gota a gota a agua que contiene un iniciador de la polimerización para llevar a cabo la copolimerización en emulsión. En esta fase, la sustancia biológicamente activa se incorpora en la primera capa de la microcápsula a medida que progresa la polimerización. El iniciador de la polimerización y el iniciador de la fotopolimerización pueden ser añadidos de antemano durante la preparación de la pre-emulsión.
- 25 El agente tensioactivo puede incluir, pero sin limitarse a ellos, un agente tensioactivo aniónico, un agente tensioactivo no iónico, un agente tensioactivo catiónico, un agente tensioactivo anfótero, un agente tensioactivo de alto peso molecular y un emulsionante reactivo. De estos, el agente tensioactivo aniónico y un agente tensioactivo no iónico pueden ser especialmente preferibles.
- 30 Los ejemplos de agente tensioactivo aniónico pueden incluir alquil sulfatos de metal alcalino tal como dodecil sulfato sódico y dodecil sulfato potásico; alquil sulfatos de amonio tales como dodecil sulfato amónico; dodecil poliglicol éter sulfato sódico; alquilsulfonatos tales como sal de metal alcalino de parafina sulfonada y sal amónica de parafina sulfonada; sales de ácido graso tales como laurato sódico, oleato de trietanolamina y abietato de trietanolamina; sulfonatos de alquilarilo tal como dodecibenceno sulfonato sódico y sulfatos de metal alcalino de fenol hidroxietileno alcalino; sales naftalenosulfonato de alquilo superior; productos de condensación de ácido naftalenosulfónico y formalina; sales dialquilsulfosuccinato tales como dioctilsulfosuccinato sódico; sales de polioxietileno alquil éter sulfato; sales de polioxietileno alquilfenil éter sulfato; y sales de polioxietileno alquil aril sulfato.
- 35 Los ejemplos de agente tensioactivo no iónico pueden incluir polioxietileno alquil éteres, polioxietileno alquil aril éteres, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, monoglicéridos de ácido graso tales como monolaurato de glicerol, copolímeros poli(oxietileno-oxipropileno), y productos de condensación entre óxido de etileno y ácido graso amina, amida o ácido.
- 40 Los ejemplos de agente tensioactivo catiónico pueden incluir acetato de octadecilamina, cloruro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de tetradecildimetilbencilamonio, cloruro de octadecildimetilbencilamonio y cloruro de dioleildimetilamonio.
- 45 Los ejemplos de agente tensioactivo anfótero pueden incluir dimetil lauril betaína, lauril diaminoetil glicina sódica, agentes tensioactivos de amidobetaína y agentes tensioactivos de imidazolina.
- 50 Los ejemplos de agente tensioactivo de alto peso molecular pueden incluir polímeros solubles en agua tales como poli(alcohol vinílico), poli((met)acrilato sódico), poli((met)acrilato potásico), poli((met)acrilato amónico), poli((met)acrilato de hidroxietileno) y poli((met)acrilato de hidroxipropilo).
- Los ejemplos de emulsionante reactivo pueden incluir "LATEMUL S-180 o S-180A" (producto de Kao Corporation), "serie Aquaron RN o serie HS" y "New Frontier A-229E o N-177E" (cada uno de ellos, producto de Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), "Antox MS-60, MS-2N, RA-1120, RA-2614, RMA-564, RMA-568 o RMA1114" (cada uno de ellos

producto de Nippon Nyukazai Co., Ltd.), "ADEKA REASOAP NE-10, NE-20 o NE-40" (cada uno de ellos producto de Asahi Denka Co., Ltd.), y "NK Ester MG20G, M-40G, M-90G o M-230G" (cada uno de ellos producto de Shin-Nakamura Chemical Co., Ltd.).

5 El agente tensioactivo puede ser usado solo o como mezcla de dos o más de ellos. La cantidad puede ser preferentemente de 0,1 a 20 partes en peso, más preferentemente de 0,5 a 10 partes en peso basado en 100 partes en peso de la cantidad total de monómero o monómeros usados en la primera etapa. Cuando la cantidad es menor que 0,1 partes en peso, la emulsión puede hacerse inestable por lo que puede tener lugar la coagulación. Cuando la cantidad excede de 20 partes en peso, la viscosidad de la emulsión puede aumentar.

10 El iniciador de la polimerización puede incluir, pero sin limitarse a ellos, persulfato sódico, persulfato potásico, persulfato amónico, peróxido de acetilo, peróxido de isobutilo, peróxido de octanoilo, peróxido de decanoilo, peróxido de lauroilo, peróxido de 3,3,5-trimetilhexanoilo, peróxido de benzoilo, diisopropilperoxi dicarbonato, t-butilperoxiacetato, ácido t-butilperoximaleico, 2,2-azobis(isobutironitrilo), 2,2-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 1,1-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo), 2-(carbamoilazo)isobutironitrilo, dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[N-(4-clorofenil)amidino]propano}, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(N-fenilamidino)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[N-(4-hidroxifenil)amidino]propano}, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(N-bencilamidino)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(N-alilamidino)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis(2-amidinopropano), dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[N-(2-hidroxietyl)amidino]propano}, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(5-metil-2-imidazolin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diadipin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(5-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[1-(2-hidroxietyl)-2-imidazolin-2-il]propano}, 2,2-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], 2,2-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxietyl)-2-hidroxietyl]propionamida}, 2,2-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietyl)-propionamida], 2,2-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxietyl)etyl]propionamida}, 2,2-azobis(2-metilpropionamida) dihidrato, 4,4'-azobis(4-ácido cianovalérico), y 2,2-azobis[2-(hidroxietyl)propionitrilo].

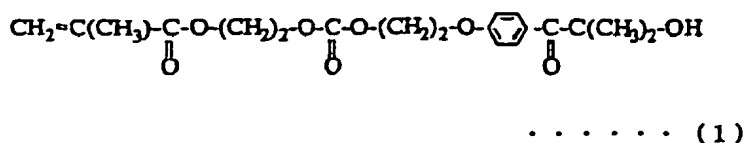
25 Los ejemplos preferidos de iniciador de la polimerización para conseguir una buena estabilidad de polimerización pueden incluir persulfato sódico, persulfato potásico, persulfato amónico, peróxido de acetilo, peróxido de isobutilo, peróxido de 3,3,5-trimetilhexanoilo, peróxido de benzoilo, diisopropilperoxi dicarbonato, ácido terc butil peroximaleico, 2,2-azobis(2-metilbutironitrilo), 2-(carbamoilazo)isobutironitrilo, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(N-fenilamidino)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[N-(4-hidroxifenil)amidino]propano}, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(N-bencilamidino)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis(2-amidinopropano), dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[N-(2-hidroxietyl)amidino]propano}, dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diadipin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis[2-(3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propano], dihidrocloruro de 2,2-azobis{2-[1-(2-hidroxietyl)-2-imidazolin-2-il]propano}, 2,2-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano], 2,2-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietyl)-propionamida], 2,2-azobis[2-metil-N-[1,1-bis(hidroxietyl)-2-hidroxietyl]propionamida}, 4,4'-azobis(4-cianovalérico ácido) y 2,2-azobis[2-(hidroxietyl)propionitrilo].

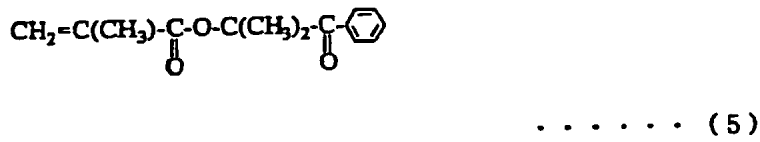
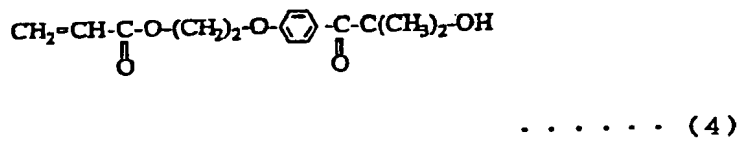
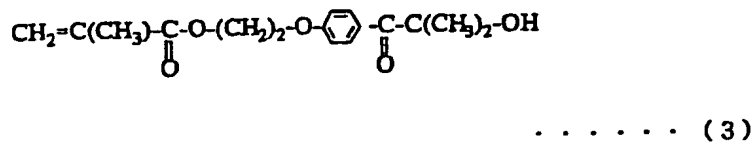
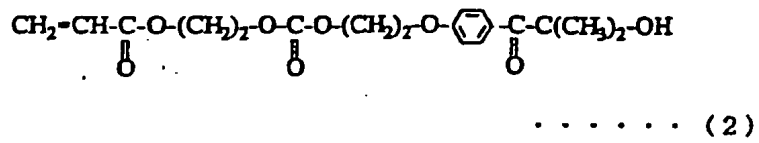
La cantidad de iniciador de la polimerización puede ser típicamente de 0,05 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,2 a 4 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de los monómeros usados en la primera etapa. Cuando la cantidad es menor que 0,05 partes en peso, la iniciación de la polimerización puede disminuir. Cuando la cantidad excede de 5 partes en peso, la estabilidad de la polimerización puede disminuir.

40 Se requiere la adición de un monómero de (met)acrilato que contiene fotoiniciador, que actúa como iniciador de la fotopolimerización en la primera etapa con el fin de formar la microcápsula.

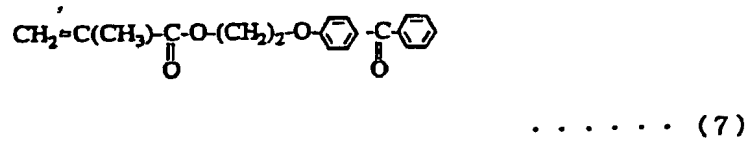
En la primera etapa, es necesario llevar a cabo la polimerización al tiempo que se bloquea la luz con el fin de impedir la generación de radicales debida a la descomposición del grupo de iniciación de la polimerización.

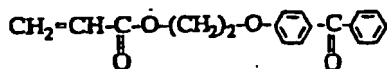
45 Los ejemplos de iniciador de la fotopolimerización pueden incluir monómeros de (met)acrilato que contienen fotoiniciador (Componente A1). Los Compuestos representados por las fórmulas (1) a (8) que siguen son preferidos, si bien los representados por las fórmulas (1) a (4) son especialmente preferidos en cuanto a la formación de la microcápsula.





5





. (8)

- 5 La cantidad de monómero de éster (met)acrilato que contiene fotoiniciador como iniciador de la fotopolimerización puede ser típicamente de 0,05 a 20 % en peso, preferentemente de 0,1 a 15 % en peso, basado en la cantidad total de componente monómero que constituye la capa aplicada como recubrimiento formada en la segunda etapa. Cuando la cantidad excede de 20 % en peso, el grupo fotoiniciador a introducir en la emulsión de microcápsulas puede causar una gelificación extrema en el momento de la reacción por lo que pueden darse dificultades en la formación de la emulsión.
- 10 Puede añadirse agua típicamente en una cantidad de 60 a 250 partes en peso, preferentemente de 80 a 150 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total de componente monómero y la sustancia biológicamente activa que se usan en la primera etapa. Cuando la cantidad es menor que 60 partes en peso, la formación estable de una microcápsula puede hacerse difícil. Cuando la cantidad excede de 250 partes en peso, la concentración de sustancia biológicamente activa se hace baja por lo que puede reducirse la eficiencia económica.
- 15 La temperatura de polimerización para la polimerización en emulsión puede ser típicamente de 40 a 90°C, preferentemente de 50 a 70°C. El tiempo de polimerización puede ser típicamente de 2 a 12 horas, preferentemente de 4 a 10 horas.
- 20 La segunda etapa puede ser una etapa para fotopolimerización (por exposición al UV) de los monómeros. Más concretamente, por ejemplo, durante o después de que el monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) y el monómero de éster de (met)acrilato multifuncional (Componente E) son añadidos gota a gota a la emulsión producida en la primera etapa, la mezcla puede ser fotopolimerizada con agitación a temperatura ambiente (por exposición al UV), sin adición de un iniciador de la polimerización o en presencia de un fotoiniciador que trabajará en la tercera etapa.
- 25 La fotopolimerización en la segunda etapa puede ser llevada a cabo sin adición de iniciador de la polimerización porque cuando la fotopolimerización se realiza en presencia de un fotoiniciador que ya existe en la partícula en emulsión obtenida en la primera etapa, tiene lugar el denominado efecto de precipitación salina en la partícula en emulsión que contiene la sustancia biológicamente activa a una concentración elevada. En consecuencia, la sustancia biológicamente activa está presente en forma líquida. Como la sustancia biológicamente activa existe en forma líquida en el interior de la capa aplicada como recubrimiento, puede mantenerse una liberación uniforme.
- 30 Por otra parte, cuando la fotopolimerización se lleva a cabo en la segunda etapa en presencia de un iniciador de la polimerización que trabajará en la tercera etapa, el iniciador de la polimerización puede ser el iniciador de radicales descrito más adelante, que no se descompone a la temperatura de polimerización de la segunda etapa pero que sí se descompone en la tercera etapa. No se añadirá ningún iniciador de radicales en la tercera etapa porque el iniciador de la polimerización ha sido añadido en la segunda etapa.
- 35 La cantidad de iniciador de la polimerización que ha de añadirse puede ser típicamente de 0,05 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,2 a 4 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso de monómeros totales usados en la segunda etapa. Cuando es menor que 0,05 partes en peso, la capacidad de iniciación de la polimerización puede descender. Cuando excede de 5 partes en peso, la estabilidad de la polimerización puede disminuir.
- 40 La temperatura de polimerización puede ser típicamente de 40 a 100°C, preferentemente de 50 a 90°C. El tiempo de polimerización puede ser típicamente de 2 a 12 horas, preferentemente de 4 a 10 horas.
- 45 La segunda etapa puede ser seguida por una tercera etapa opcional para un mayor recubrimiento, en la que una cantidad total de 20 a 200 partes en peso, sobre la base de 100 partes en peso de sustancia biológicamente activa, de un tercer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un tercer éster de (met)acrilato multifuncional puede ser añadida a la emulsión producida en la segunda etapa y puede ser polimerizada por emulsión a una temperatura similar durante un tiempo de polimerización similar a los de la segunda etapa. En consecuencia, el espesor de la capa aplicada como recubrimiento puede aumentar de forma que se consiga una excelente liberación prolongada.
- En la tercera etapa, por ejemplo, el monómero de alquil éster de (met)acrilato monofuncional (Componente D) y monómero de éster (met)acrilato multifuncional (Componente E) son añadidos gota a gota y polimerizados por radicales en presencia de un iniciador de la polimerización por radicales.

5 Cuando se realiza la polimerización por radicales, el iniciador de polimerización por radicales puede incluir carbonato de t-butilperoxiacrililoioxietilo, carbonato de t-butilperoximetacrililoioxietilo, carbonato de t-butilperoxialilo y carbonato de t-butilperoximetacrililo. De estos, el carbonato de t-butilperoxiacrililoioxietilo o el carbonato de t-butilperoximetacrililo pueden ser preferidos en cuanto a la formación de la microcápsula y a una alta temperatura de iniciación de la descomposición del enlace peróxido.

La temperatura de polimerización para la polimerización por radicales puede ser típicamente de 60 a 110°C, preferentemente de 90 a 105°C. El tiempo de polimerización puede ser típicamente de 2 a 10 horas, preferentemente de 3 a 6 horas.

10 Cuando se lleva a cabo la fotopolimerización (por exposición a UV), puede formarse la tercera capa de la microcápsula bajo condiciones similares a las empleadas en la segunda etapa para formar la segunda capa de la microcápsula.

15 De acuerdo con la presente invención, puede añadirse opcionalmente una emulsión que no contiene la sustancia biológicamente activa y que tiene preferentemente un contenido de sólidos de 30 a 65 % en peso, en una cantidad de 1 a 40 veces, más preferentemente de 1 a 35 veces el peso de la microcápsula obtenida en la segunda o en la tercera etapa.

20 La emulsión que no contiene sustancia biológicamente activa puede ser preferentemente una emulsión de polímero de (met)acrilato. El polímero de (met)acrilato puede ser formado preferentemente por polimerización de una mezcla de (met)acrilato de alquilo en la que el grupo alquilo que tiene de 8 a 20 átomos de carbono, y un componente opcional elegido entre el grupo consistente en (met)acrilato de alquilo en el que el grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, monómero de (met)acrilato multifuncional (Componente B) y monómero hidrófilo (Componente C).

El (met)acrilato de alquilo en el que el grupo alquilo tiene de 8 a 20 átomos de carbono puede incluir (met)acrilato de n-octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de laurilo, (met)acrilato de tetradecilo, (met)acrilato de hexadecilo, (met)acrilato de octadecilo y (met)acrilato de estearilo, y puede ser usado preferentemente en una cantidad suficiente para constituir del 20 al 100% en peso de dicho polímero de (met)acrilato.

25 El (met)acrilato de alquilo en el que el grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono puede incluir (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de pentilo y (met)acrilato de hexilo; y puede ser usado preferentemente en una cantidad suficiente para constituir del 0 al 80% en peso de dicho polímero de (met)acrilato.

30 El éster acrilato multifuncional (Componente B) y el monómero hidrófilo (Componente C) pueden incluir los ejemplos expuestos anteriormente, y cada componente puede ser usado en una cantidad de 0 a 5 partes en peso respectivamente, sobre la base de 100 partes en peso de la suma de (met)acrilato de alquilo en el que el alquilo tiene de 8 a 20 átomos de carbono y (met)acrilato de alquilo en el que el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono.

Las condiciones de polimerización para la polimerización en emulsión pueden ser las mismas que las de la primera etapa.

35 La presente invención será descrita a continuación mediante ejemplos. Ha de considerarse que la invención no está limitada por los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

40 En un matraz equipado con un agitador, un termómetro, un condensador, un embudo de adición gota a gota y un tubo de entrada de nitrógeno gas, se cargaron 23,7 partes en peso de agua desionizada. La temperatura se subió a 65°C con agitación, al tiempo que se borbotea nitrógeno gas en el matraz. Después, se añadieron 0,2 partes en peso de dihidrocloruro de 2,2-azobis(2-amidinopropano) (ABAPH) como iniciador de la polimerización.

45 En un vaso de precipitados se cargaron 36,5 partes en peso de 7,8-epoxi-2-metiloctadecano (EMOD: feromona sexual de la polilla gitana) como sustancia biológicamente activa, 12,3 partes en peso de componente monómero total que contiene fotoiniciador (véase la composición en la Tabla 1), 4,4 partes en peso de polioxietilen alquil éter sulfato (POEAES) ("Persoft EL", producto de NOF Corporation, agente tensioactivo aniónico) y 22,9 partes en peso de agua desionizada. La mezcla resultante se agitó con un homomixer a 10.000 rpm/min durante 15 minutos a temperatura ambiente, para preparar una pre-emulsión.

50 La pre-emulsión fue añadida gota a gota al matraz anteriormente descrito a lo largo de 3 horas, manteniendo al mismo tiempo la temperatura en 65°C. A continuación, se llevó a cabo la polimerización durante 4 horas más para preparar una emulsión.

A la emulsión resultante se añadieron gota a gota 12,3 partes en peso de componente monómero que había sido mezclado de antemano, con la composición descrita en la Tabla 2, y la fotopolimerización se llevó a cabo durante 3 horas para preparar una emulsión de microcápsulas. Se realizó el análisis por GC para confirmar que no quedaba monómero en la emulsión para la terminación de la polimerización.

5 De acuerdo con la composición y condición mostradas en la Tabla 3, se preparó una emulsión. Después, se agitaron 16 partes en peso de la emulsión resultante y 1 partes en peso de la emulsión de microcápsulas a temperatura ambiente durante 1 hora, con lo que se obtuvo una mezcla de la emulsión de microcápsulas con la emulsión que había sido añadida.

10 Con el fin de estudiar su comportamiento de liberación prolongada, la mezcla fue aplicada a una película de poli(tereftalato de etileno) y secada a 25°C durante 6 horas, con lo que se obtuvo un preparado de liberación prolongada que contiene 20 mg de EMOD forma de película.

15 El preparado de liberación prolongada resultante se puso en un comprobador de la liberación a 30°C bajo una velocidad de viento de 0,7 m/s y la velocidad de liberación de EMOD del preparado fue determinada midiendo el cambio de peso. Como resultado, el preparado de liberación prolongada tenía una liberación uniforme incluso 30 días después del emplazamiento, mostrando buenas propiedades de liberación prolongada. El porcentaje remanente de EMOD después de 40 días fue 44,4%. El preparado mostró también una buena velocidad de liberación al completarse el 80% de liberación de EMOD y no se observó un deterioro acusado en la vida de liberación debido a la dilución.

Ejemplo 2

20 En un matraz equipado con un agitador, termómetro, condensador, embudo de adición y tubo de entrada de nitrógeno gas, se cargaron 14,4 partes en peso de agua desionizada. La temperatura se elevó a 65°C con agitación, al tiempo que se borbotea nitrógeno gas en el matraz. Después se añadieron 0,2 partes en peso de persulfato potásico (PPS) como iniciador de la polimerización.

25 En un vaso de precipitados se cargaron 40,1 partes en peso de acetato de Z7,Z/E11- hexadecadienilo (PBW: feromona sexual de la lagarta rosada (*Pectinophora gossypiella: pink bollworm*)) como sustancia biológicamente activa, 15,2 partes en peso de componente monómero total que contiene un fotoiniciador (véase la composición en la Tabla 1), 4,4 partes en peso de dodecil sulfato sódico (SDS: un agente tensioactivo aniónico) y 25,7 partes en peso de agua desionizada. La mezcla resultante se agitó con un agitador homogenizador homomixer a 10.000 rpm/min durante 15 minutos a temperatura ambiente para preparar una pre-emulsión.

30 La pre-emulsión fue añadida gota a gota al matraz anteriormente descrito a lo largo de 3 horas, manteniendo al mismo tiempo la temperatura en 80°C. Subsiguientemente, la polimerización se llevó a cabo durante otras 4 horas para preparar una emulsión.

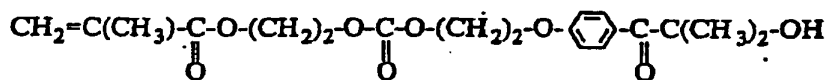
35 A la emulsión resultante, se añadieron gota a gota 13,0 partes en peso del componente monómero que había sido mezclado de antemano a la composición descrita en la Tabla 2, y se llevó a cabo la fotopolimerización durante 1 hora para preparar una emulsión de microcápsulas. Se realizó un análisis por GC para confirmar que no quedaba monómero en la emulsión para la terminación de la polimerización.

De acuerdo con la composición y condición mostradas en la Tabla 3, se preparó una emulsión. Después, 35 partes en peso de la emulsión resultante y 1 parte en peso de la emulsión de microcápsulas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, con lo que se obtuvo una mezcla de la emulsión de microcápsulas con la emulsión que había sido añadida.

40 Con el fin de estudiar su comportamiento de liberación prolongada, la mezcla fue aplicada a una película de poli(tereftalato de etileno) y se secó a 25°C durante 6 horas, con lo que se obtuvo un preparado de liberación prolongada que contiene 20 mg de PBW en forma de película.

45 El preparado de liberación prolongada resultante se puso en un aparato comprobador de la liberación a 30°C bajo una velocidad de viento de 0,7 m/s y la velocidad de liberación de PBW del preparado fue determinada midiendo el cambio de peso. Como resultado, el preparado de liberación prolongada tenía una liberación uniforme incluso 30 días después del emplazamiento, mostrando unas buenas propiedades de liberación prolongada. El porcentaje remanente de PBW después de 40 días fue 32,8%. El preparado mostró también una buena velocidad de liberación al completarse el 80% liberación de PBW.

En la Tabla 1, el iniciador de la fotopolimerización es un compuesto representado por la fórmula siguiente:



. Compuesto A

Ejemplo 3

5 Se produjo un preparado de liberación prolongada de acuerdo con las Tablas 1 a 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1, y la velocidad de liberación de EMOD del preparado fue determinada midiendo el cambio de peso. Como resultado, el preparado de liberación prolongada tenía una liberación uniforme incluso 30 días después del emplazamiento, mostrando unas buenas propiedades de liberación prolongada. El porcentaje remanente de EMOD después de 38 días fue 28,3%. El preparado mostró también una buena velocidad de liberación al completarse el 80% de liberación de EMOD.

Ejemplo 4

10 Se produjo un preparado de liberación prolongada de acuerdo con las Tablas 1 a 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1, y la velocidad de liberación de EMOD del preparado fue determinada midiendo el cambio de peso. Como resultado, el preparado de liberación prolongada tenía una liberación uniforme incluso 30 días después del emplazamiento, mostrando buenas propiedades de liberación prolongada. El porcentaje remanente de EMOD después de 36 días fue 25,1%. El preparado mostró también una buena velocidad de liberación al completarse el 80% liberación de EMOD.

Ejemplo 5

20 En un matraz equipado con un agitador, termómetro, condensador, embudo de adición y tubo de entrada de nitrógeno gas, se cargaron 14,4 partes en peso de agua desionizada. La temperatura se elevó a 65°C con agitación al tiempo que se borbotea nitrógeno gas en el matraz. Después, se añadieron 0,2 partes en peso de persulfato potásico (PPS) como iniciador de la polimerización.

25 En un vaso de precipitados se cargaron 35,1 partes en peso de acetato de Z7,Z/E11-hexadecadienilo (PBW: feromonas sexual de la lagarta rosada) como sustancia biológicamente activa, 15,2 partes en peso de componente monómero total que contiene un fotoiniciador (véase la composición en la Tabla 1), 4,4 partes en peso de dodecil sulfato sódico (SDS: un agente tensioactivo aniónico) y 30,7 partes en peso de agua desionizada. La mezcla resultante se agitó con un agitador homogenizador homomixer a 10.000 rpm/min durante 15 minutos a temperatura ambiente, para preparar una pre-emulsión.

La pre-emulsión fue añadida gota a gota al matraz anteriormente descrito a lo largo de 3 horas, manteniendo al mismo tiempo la temperatura en 80°C. Seguidamente se llevó a cabo la polimerización durante 4 horas más para preparar una emulsión.

30 A la emulsión resultante, se añadieron gota a gota 8,5 partes en peso del componente monómero que había sido mezclado de antemano con la composición descrita en la Tabla 2, y se llevó a cabo la fotopolimerización durante 1 hora para preparar una emulsión en microcápsulas.

35 A continuación, a la emulsión de microcápsulas obtenida se añadieron acrilato de butilo y peróxido de benzoilo (BPO, fotoiniciador) en la relación en peso de 100:0,045 en la suma total de 4,5 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición usada en la primera etapa. La mezcla fue sometida a polimerización a 80°C durante 30 minutos para producir una emulsión de microcápsulas. Se llevó a cabo análisis por GC para confirmar que no quedaba monómero en la emulsión para la terminación de la polimerización.

40 De acuerdo con la composición y condición mostradas en la Tabla 3, se preparó una emulsión. Después, 35 partes en peso de la emulsión resultante y 1 parte en peso de la emulsión de microcápsulas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, con lo que se obtuvo una mezcla de la emulsión de microcápsulas con la emulsión que había sido añadida a la misma.

Con el fin de estudiar su comportamiento de liberación prolongada, la mezcla fue aplicada a una película de poli(tereftalato de etileno) y secada a 25°C durante 6 horas, con lo que se obtuvo un preparado de liberación prolongada que contiene 20 mg de PBW en forma de película.

5 El preparado de liberación prolongada resultante se puso en un aparato comprobador de liberación a 30°C bajo una velocidad de viento de 0,7 m/s, y la velocidad de liberación de PBW del preparado fue determinada midiendo el cambio de peso. Como resultado, el preparado de liberación prolongada tenía una liberación uniforme incluso 30 días después del emplazamiento, mostrando unas buenas propiedades liberación prolongada. El porcentaje remanente de PBW después de 41 días fue 20,2%. El preparado mostró también una buena velocidad de liberación al completarse el 80% liberación de PBW.

Ejemplo comparativo 1

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se omitió la polimerización de la segunda etapa, se obtuvo un preparado de liberación prolongada. La velocidad de liberación de EMOD fue determinada a partir del cambio de peso de la misma manera que en el Ejemplo 1. Como resultado, el preparado de liberación prolongada resultante mostró una elevada velocidad de liberación en la fase temprana y el porcentaje remanente de EMOD después de 10 días fue 20,1%. Mostró una vida de liberación notablemente baja.

Ejemplo comparativo 2

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se redujo la cantidad de sustancia biológicamente activa, se obtuvo un preparado de liberación prolongada. La velocidad de liberación de EMOD fue determinada a partir del cambio de peso de la misma manera que en el Ejemplo 1. Como resultado, el preparado de liberación prolongada resultante mostró unas propiedades de liberación prolongada relativamente buenas, pero el porcentaje remanente de EMOD después de 30 días fue 28,2%. Así pues, en comparación con el Ejemplo 1, la vida de liberación fue más breve. La velocidad de liberación al completarse el 80% liberación fue más baja.

Ejemplo comparativo 3

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se redujo la cantidad de sustancia biológicamente activa, se obtuvo un preparado de liberación prolongada. La velocidad de liberación de EMOD fue determinada a partir del cambio de peso de la misma manera que en el Ejemplo 1. Como resultado, el preparado de liberación prolongada resultante mostró una velocidad de liberación elevada en la fase inicial y una liberación no uniforme 31 días después del emplazamiento. El porcentaje remanente de EMOD después de 31 días fue 12,5%. Así pues, en comparación con el Ejemplo 1, la vida de liberación fue más corta. La velocidad de liberación al completarse el 80% de liberación fue más baja.

Ejemplo comparativo 4

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se redujo la cantidad de sustancia biológicamente activa, se obtuvo un preparado de liberación prolongada. La velocidad de liberación de EMOD fue determinada a partir del cambio de peso de la misma manera que en el Ejemplo 1. Como resultado, el preparado de liberación prolongada resultante mostró a velocidad de liberación alta en la fase inicial. El porcentaje remanente de EMOD después de 13 días fue 8,4%. Así pues, en comparación con el Ejemplo 1, la vida de liberación fue más corta. La velocidad de liberación al completarse el 80% de liberación fue más baja.

ES 2 370 321 T3

Tabla 1

	Composición para la primera etapa (partes en peso)							cantidad de monómero basada en 100 partes en peso de sustancia funcional
	disolvente	sustancia funcional	iniciador de polimerización	agente tensioactivo	componente monómero			
					fotoiniciador	monómero de (met)acrilato componente A	monómero multifuncional componente B	
Ejemplo 1	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (12,3)			34
	(46,6)	(36,5)	(0,2)	(4,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ejemplo 2	agua	PBW	PPS	SDS	componente monómero (15,2)			38
	(40,1)	(40,1)	(0,2)	(4,4)	Compuesto A (5)	acrilato de 2-etilhexilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ejemplo 3	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (7,5)			17
	(44,9)	(43,0)	(0,2)	(4,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ejemplo 4	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (17,6)			88
	(57,8)	(20,0)	(0,2)	(4,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ejemplo 5	agua	PBW	PPS	SDS	componente monómero (15,2)			43
	(45,1)	(35,1)	(0,2)	(4,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (59) acrilato de butilo (49)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ej. comp.1	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (18,7)			141
	(63,0)	(13,3)	(0,3)	(4,7)		metacrilato de laurilo (55) acrilato de butilo (40)	di(met)acrilato de neopentil glicol(5)	
Ej. comp.2	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (20,0)			189
	(65,7)	(10,6)	(0,3)	(3,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	
Ej. comp.3	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (17,3)			99
	(61,5)	(17,5)	(0,3)	(3,4)	Compuesto A (5)	metacrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol(1)	
Ej. comp.4	agua	EMOD	ABAPH	POEAES	componente monómero (1,1)			11
	(84,9)	(10,3)	(0,3)	(3,4)	Compuesto A (5)	(met)acrilato de laurilo (99)	di(met)acrilato de neopentil glicol (1)	

Tabla 2

	Composición para la segunda etapa		
	componente monómero (partes en peso por cada 100 partes en peso de composición usada en la primera etapa)		
	componente monómero C capaz de formar polímero hidrófilo	componente monómero D	monómero multifuncional componente E
Ejemplo 1	componente monómero (12,9)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo 2	componente monómero (13,0)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo 3	componente monómero (12,9)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo 4	componente monómero (12,9)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo 5	componente monómero (13,0)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo comparativo 2	componente monómero (10,4)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo comparativo 3	componente monómero (10,4)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)
Ejemplo comparativo 4	componente monómero (10,4)		
	2-metilpropano sulfato de sodio acrilamida (1)	acrilato de butilo (90)	di(met)acrilato de neopentil glicol(9)

Tabla 3

	Condición para preparar la emulsión a añadir								concentración de sólidos de la emulsión (% en peso)	relación de emulsión añadida a la microcápsula en capas múltiples	cantidad de liberación de componente efectivo (% en peso)
	disolvente (partes en peso)	iniciador de la polimerización (partes en peso)	agente tensoactivo (partes en peso)	monómero (partes en peso)	temperatura de polimerización (°C)	tiempo de polimerización (horas)					
Ejemplo 1	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	(met)acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	17	1,9		
Ejemplo 2	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	(met)acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	19	1,9		
Ejemplo 3	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	(met)acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	20	1,9		
Ejemplo 4	agua (50,0)	APS (1,0)	POEAES (1,5)	acrilato de laurilo (47,5)	75	4	50,0	9	1,9		
Ejemplo 5	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	16	1,9		
Ej, Comp. 1	agua (50,0)	APS (1,0)	POEAES (1,5)	acrilato de laurilo (47,5)	75	4	50,0	7	1,9		
Ej, Comp. 2	agua (40,0)	PPS (0,5)	SDS (3,0)	acrilato de 2-etilhexilo (56,5)	70	4	60,0	5	1,9		
Ej, Comp. 3	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	8	1,9		
Ej, Comp. 4	agua (65,0)	ABAPH (1,0)	POEAES (1,5)	acrilato de laurilo (32,5)	75	4	35,0	5	1,9		

REIVINDICACIONES

1ª. Una emulsión en microcápsulas que comprende:

5

una partícula en emulsión formada por polimerización en emulsión de una cantidad total de 15 a 90 partes en peso de un primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un primer éster de (met)acrilato multifuncional, en presencia de 100 partes en peso de una sustancia biológicamente activa, y

una capa aplicada como recubrimiento sobre la partícula en emulsión, estando formada la capa mediante la polimerización en emulsión de una cantidad total de 20 a 200 partes en peso de un segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de la partícula en emulsión,

10

en la que la diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y el grupo alquilo del segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional es de 3 a 17.

2ª. La emulsión de microcápsulas según la reivindicación 1ª, en la que dicho grupo alquilo del primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional tiene un número de carbonos de 4 a 20, y dicho grupo alquilo del segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional tiene un número de carbonos de 1 a 8.

15

3ª. La emulsión de microcápsulas según una cualquiera de reivindicaciones 1ª o 2ª, en la que se añade una emulsión que no contiene sustancia biológicamente activa a dicha emulsión de microcápsulas.

4ª. Un método para preparar una emulsión de microcápsulas que comprende:

20

una primera etapa de formación de una partícula de emulsión por polimerización en emulsión de una cantidad total de 15 a 90 partes en peso de un primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un primer éster (met)acrilato multifuncional en presencia de 100 partes en peso de una sustancia biológicamente activa,

una segunda etapa de formación sobre la partícula en emulsión de una capa aplicada como recubrimiento por polimerización en emulsión de una cantidad total de 20 a 200 partes en peso de un segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un segundo éster de (met)acrilato multifuncional en presencia de la partícula en emulsión,

25

en el que la diferencia en el número de carbonos entre el grupo alquilo del primer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y el grupo alquilo del segundo alquil éster de (met)acrilato monofuncional es de 3 a 17.

5ª. Un método para preparar una emulsión en microcápsulas según la reivindicación 4ª, que comprende, a continuación de dicha segunda etapa, una tercera etapa de recubrir más dicha capa aplicada como recubrimiento por polimerización en emulsión de una cantidad total de 20 a 200 partes en peso de un tercer alquil éster de (met)acrilato monofuncional y un tercer éster de (met)acrilato multifuncional.

30

6ª. El método para preparar una emulsión en microcápsulas según la reivindicación 4ª, que comprende además otra etapa de añadir a dicha emulsión de microcápsulas producida en la segunda etapa, una emulsión libre de sustancia biológicamente activa que tiene un peso de 1 a 40 veces el peso de la emulsión de microcápsulas producida en la segunda etapa.

35

7ª. El método para preparar una emulsión en microcápsulas según la reivindicación 5ª, que comprende además otra etapa de añadir a dicha emulsión de microcápsulas producida en la tercera etapa, una emulsión libre de sustancia biológicamente activa que tiene un peso de 1 a 40 veces el peso de la emulsión de microcápsulas producida en la tercera etapa.

40

8ª. El método para producir una emulsión en microcápsulas según una cualquiera de las reivindicaciones 4ª a 7ª, en el que se añade un iniciador de la fotopolimerización en dicha primera etapa