



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 600 856**

⑮ Int. Cl.:

A01N 25/28 (2006.01)
A01N 43/12 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2012 PCT/EP2012/062946**

⑯ Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13004705**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012 E 12745648 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2729002**

⑮ Título: **Partículas cristalinas orgánicas en bloque recubiertas con micelas**

⑯ Prioridad:

04.07.2011 GB 201111438

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2017

⑯ Titular/es:

SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre Priestley Road Surrey
Research Park
Guildford Surrey GU2 7YH, GB

⑯ Inventor/es:

MULQUEEN, PATRICK, JOSEPH;
THOMSON, NIALL, RAE;
BIGGS, SIMON, RICHARD;
CHAGNEUX, NELLY;
DUBOIS, MATHIEU, EDMOND, RENÉ;
SARKER, PRODIP y
SCANLON, SHANE

⑯ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 600 856 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

Partículas cristalinas en bloque recubiertas con micelas

La presente invención se refiere a partículas cristalinas orgánicas recubiertas con micelas de copolímeros en bloque AB, a composiciones que comprenden dichas partículas, a un proceso de preparación de las partículas recubiertas y a usos de las partículas y las composiciones [por ejemplo para producir recubrimientos de superficie con cargas altas de copolímero y usos de productos derivados de los mismos].

Es difícil lograr un recubrimiento efectivo de partículas pequeñas tales como cristales orgánicos con un polímero. Se han aplicado muchas técnicas a las partículas recubiertas, tales como las que se basan en las tecnologías de recubrimiento Wurster para recubrimientos de secado por pulverización en donde un lecho fluidizado de partículas secas tiene una solución de recubrimiento pulverizada sobre el lecho fluidizado y solidificada sobre las partículas por evaporación de un disolvente volátil en la solución de recubrimiento o enfriamiento para endurecer el polímero de recubrimiento (si se aplica en forma fundida). Dichas técnicas son notoriamente variables, dado que es difícil evitar la aglomeración de las partículas en masas más grandes y el recubrimiento puede ser extremadamente inefectivo para recubrir todas las superficies y bordes de una partícula (especialmente una pequeña partícula cristalina con bordes y lados de cristal variables). Esta limitación puede superarse parcialmente empleando cantidades más altas de composición de recubrimiento pero esto puede alterar significativamente las propiedades de la partícula orgánica que se recubre, así como tener un impacto sobre la economía del proceso y el costo del producto.

El recubrimiento de las partículas en un medio líquido es muy atractivo pero debe identificarse una técnica. El trabajo con dispersiones de plaguicidas orgánicos en agua (WO2006/015791) en presencia de monómeros reactivos produjo partículas "recubiertas" como dispersiones en agua pero estas son partículas matrices donde la partícula se cubre en un polímero durante el proceso de polimerización. Muchas técnicas similares producen dichas partículas matrices.

Se reconoce que los tensioactivos son adsorbidos únicamente por interfaces tales como interfaces de aceite/agua e interfaces de sólido/líquido y se emplean como estabilizadores para producir dispersiones de partículas en un medio líquido (tal como agua) que sigue siendo estable a la aglomeración en almacenamiento. Debido a esta propiedad de adsorción como una capa monomolecular en una interfaz, los tensioactivos en forma de polielectrolitos se han empleado para producir capas de tensioactivo sobre un sustrato, tal como una partícula sólida. Dichos procesos (por ejemplo, como se describe en WO2000/077281) son lentos para acumular capas únicas con cargas opuestas de polielectrolito (siendo cada capa sólo del espesor de una monocapa de tensioactivo y siendo necesarias muchas capas para formar un espesor de recubrimiento de utilidad). Los tensioactivos también pueden aglomerarse formando estructuras que contienen muchas moléculas tensioactivas en un único aglomerado. Estos aglomerados también se denominan micelas. Comúnmente son de forma esférica pero pueden tener un amplio rango de formas y estructuras. El número de moléculas que componen dicho aglomerado pueden alto, a menudo en el orden de cientos de moléculas. Las micelas pueden estar compuestas por estructuras tensioactivas relativamente simples pero también pueden estar compuestas por tensioactivos de copolímeros en bloque de peso molecular alto. Además, incluso los copolímeros en bloque complejos grandes también pueden formar micelas. Dichas micelas de copolímeros en bloque, cuando están compuestas por micelas con cargas opuestas, se han inducido para absorber capa a capa (LbL) en partículas coloidales esféricas para producir recubrimientos sobre partículas tales como un látex o una partícula de sílice esférica (NSTI-Nanotech 2007, www.nsti.org, ISBN 1420061836 Vol. 2, 2007 páginas 13-16 y *Adv. Mater.* 2007, 19, 247-250).

Timothy Addison *et al.*, *Langmuir*, vol. 26, n.º 9, 4 de mayo de 2010, páginas 6281-6286 divulga el uso de partículas de carbonato de calcio esféricas. El documento US2010/323884A1 divulga una micela inversa cargada que se puede aplicar a nanopartículas de óxidos metálicos. Phuong M. Nguyen *et al.*, *Chemistry of Materials*, vol. 19, n.º 23, 1 de noviembre de 2007, páginas 5524-5530 divulga la preparación de micelas a partir de óxido de polipropileno-polí(amidoamina) que se aplican capa por capa sobre cuarzo. El documento WO96/00567A1 divulga el uso de surfactantes que son copolímeros en bloque como recubrimientos estabilizadores para formulaciones de nanocristales.

Inesperada y sorpresivamente encontramos que el uso de micelas copoliméricas complejas como agentes de recubrimiento para partículas cristalinas produce recubrimientos de superficie con cargas altas de copolímero en un único tratamiento (o muy pocos tratamientos) y dichos productos encuentran utilidad en un rango de aplicaciones, particularmente el campo agroquímico.

En un aspecto, la presente invención proporciona una partícula cristalina orgánica de acuerdo con la reivindicación 1.

Los documentos WO08071957 y WO10038046 describen la química de copolímeros en bloque AB que pueden formar estructuras de micelas y pueden emplearse para recubrir las superficies de estructuras tales como telas, estructuras de concreto, parabrisas de vidrio, estructuras de vidrio para mantenerlas limpias por medio de una combinación de efectos de repelencia al polvo y escurrido de agua en capas. Dichas estructuras son grandes (en términos coloides). Los copolímeros en bloque AB mencionados en los documentos WO08071957 y WO10038046

son adecuados para usar en la presente invención pero otros copolímeros en bloque AB también son de relevancia para la presente invención.

Una partícula cristalina recubierta de acuerdo con la presente invención puede prepararse a partir de un sistema de recubrimiento derivado de:

- 5 (a) un copolímero en bloque AB; y
 (b) un medio líquido;

donde el copolímero en bloque AB comprende:

- (i) un primer bloque A hidrófobo, que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un homopolímero de un monómero de acrilato o alquilacrilato; un copolímero que comprende dos o tres monómeros diferentes seleccionados de monómeros de acrilato o alquilacrilato; un homopolímero de un monómero de un derivado estirénico; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de derivados estirénicos; un homopolímero de un monómero de alqueno o dieno; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de alqueno y dieno; un homopolímero de un monómero heterocíclico; y un copolímero en gradiente o bloque aleatorio alternante que comprende monómeros seleccionados de monómeros de acrilato, monómeros de alquilacrilato, monómeros de derivados estirénicos, monómeros de alqueno y monómeros de dieno; y
 (ii) un segundo bloque hidrófobo B o un bloque hidrófilo B que tiene diferente afinidad que el bloque A por el medio líquido en el cual los copolímeros AB están dispersos de forma tal que se formen micelas.

20 La diferencia principal entre en bloque A y el bloque B es que los dos bloques tienen afinidades por el líquido, o solubilidades en el mismo, diferentes; incluso el bloque A y el bloque B pueden pertenecer al mismo tipo de composición química, siempre que tengan composiciones químicas suficientemente diferentes [por ejemplo, en virtud de patrones de sustitución diferentes] de forma tal que tengan afinidades por el líquido, o solubilidades en el mismo, diferentes.

El medio líquido comprende:

- 25 (i) agua; o
 (ii) un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos; o
 (iii) un disolvente orgánico libre [o básicamente libre] de agua; o
 (iv) un disolvente orgánico y agua.

30 La expresión "disolvente orgánico" significa un disolvente polar o apolar (por ejemplo, un aceite). El medio líquido comprende también opcionalmente uno o más aditivos (seleccionados de, por ejemplo, modificadores de pH, tensioactivos y agentes humectantes).

Por lo tanto, la presente invención depende de un copolímero en bloque AB que comprende dos bloques (A y B) que tienen diferentes afinidades por un medio líquido de forma tal que se forman micelas en el medio líquido.

35 A pesar de que las micelas se forman en un medio líquido, cualquier partícula recubierta eventual puede estar presente no solo en una composición líquida, sino alternativamente en una composición sólida, seca [por ejemplo, debido a una etapa de evaporación o etapa de secado]; en un aspecto la presente invención proporciona una composición que comprende una pluralidad de partículas cristalinas recubiertas como se describe en la presente, en donde en un aspecto la composición es una composición sólida y en un aspecto alternativo comprende partículas dispersas en un líquido [donde el líquido puede comprender agua o puede ser no acuoso].

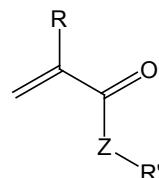
40 Se describe un copolímero en bloque AB que comprende:

- (i) un primer bloque A hidrófobo, que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un homopolímero de un monómero de acrilato o alquilacrilato (preferiblemente un acrilato o un alquilC₁₋₄acrilato; más preferiblemente un acrilato o metacrilato); un copolímero que comprende dos o tres monómeros diferentes seleccionados de monómero de acrilato o alquilacrilato (preferiblemente un acrilato o alquilC₁₋₄acrilato; más preferiblemente un acrilato o metacrilato); un homopolímero de un monómero de derivado estirénico; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de derivados estirénicos; un homopolímero de un monómero de alqueno o dieno; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de alqueno y dieno; un homopolímero de un monómero heterocíclico; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros heterocíclicos; y un copolímero en gradiente o bloque aleatorio alternante que comprende monómeros seleccionados de monómeros de acrilato, monómeros de alquilacrilato (preferiblemente alquilC₁₋

acrilato; más preferiblemente metacrilato), monómeros de derivados estirénicos, monómero de alqueno, monómeros de dieno y monómeros heterocíclicos; y

- (ii) un segundo bloque B hidrófobo o un bloque B hidrófilo que tiene diferente afinidad que el bloque A por el medio líquido en el cual los copolímeros AB están dispersos de forma tal que se formen micelas.
- 5 En toda la descripción de la presente invención, las referencias a grupos y restos alquilo y alquieno se refieren a versiones de cadena recta o ramificada.

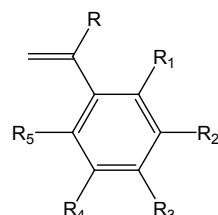
Preferiblemente, cualquier monómero de acrilato o alquilacrilato es, independientemente, de fórmula A'



Fórmula A'

- 10 en donde R es H o una cadena de alquilo C₁ a C₄; Z es O, un derivado de fósforo [preferiblemente PH₃] o un derivado de nitrógeno [preferiblemente NH]; R' se selecciona del grupo que comprende: alquilo C₁ a C₁₈; alquilaminoalquieno que contiene de 1 a 18 átomos de carbono (preferiblemente de 2 a 18 átomos de carbono); alcoxialquieno que contiene de 1 a 18 átomos de carbono (preferiblemente de 2 a 18 átomos de carbono); dihidroxialquilo C₁ a C₁₈; sililalquilo C₁ a C₁₈; epoxi alquilo C₁ a C₁₈; fosforilo; fosforilalquilo C₁ a C₁₈; un monómero de fosfonato de vinilo o ácido fosfórico; y un metacrilato que tiene al menos una función reticulable o una unidad UV o de respuesta térmica; donde cada grupo alquilo o alquieno es, independientemente, fluorado o no fluorado.
- 15

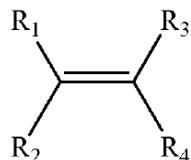
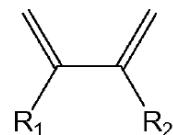
Preferiblemente, cualquier monómero de derivado estirénico es, independientemente, de fórmula B'



Fórmula B'

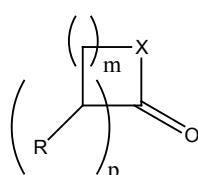
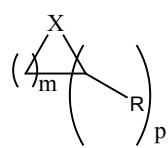
- 20 en donde R es H o un grupo alquilo C₁ a C₄; y R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁ a C₈ o un átomo de halógeno [preferiblemente cloro o flúor].

Preferiblemente, cualquier monómero de alqueno o dieno es, independientemente, de fórmula C_a o C_b

Fórmula C_aFórmula C_b

- 25 en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente seleccionados de H y alquilo C₁ a C₄ (preferiblemente R₁, R₃ y R₄ son cada uno H; y R₂ es H o alquilo C₁ a C₄).

Preferiblemente, cualquier monómero heterocíclico es, independientemente, de fórmula D_a, D_b, D_c o D_d



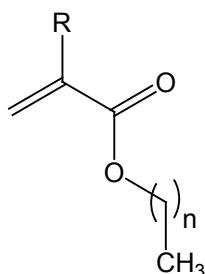
Fórmula D_aFórmula D_bFórmula D_cFórmula D_d

en donde n es de 1 a 7, m es de 0 a 5 y p es de 1 a 7; R es H o un grupo alquilo C₁ a C₈; y X es O, N o S.

La relación de los monómeros en cada bloque de copolímero en bloque AB es tal que la fracción en peso de los agentes del bloque A (hidrófobo) y los agentes del bloque B (hidrófobo o hidrófilo) conduce a la formación de aglomerados organizados, tales como micelas. El número de monómeros que comprenden el copolímero en bloque

5 AB es: preferiblemente de 5 a 250 unidades de A; más preferiblemente de 10 a 200 unidades de A; y más preferiblemente de 15 a 150 unidades de A; y, de la misma manera, preferiblemente de 5 a 250 unidades de B; más preferiblemente de 10 a 200 unidades de B; y más preferiblemente de 15 a 150 unidades de B.

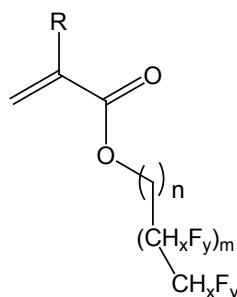
10 Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado de Fórmula A' es aquel en el que Z es O; y R' es un grupo alquilo C₁ a C₁₈ (más preferiblemente un grupo alquilo C₁ a C₈); otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 1:



Fórmula 1

donde n es 1 a 17, más preferiblemente 1 a 8.

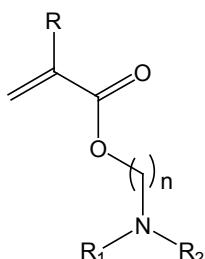
15 Un monómero alquilacrílico o de acrilato fluorado adecuado de Fórmula A' es aquel en el que Z es O; y R' es un grupo alquilo fluorado; otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 2:



Fórmula 2

donde n es 1 a 6 y la cadena es lineal o no lineal, más preferiblemente 1 o 2; m es 0 a 7 y la cadena es lineal o no lineal, x es 0 a 2 e y es 3-x.

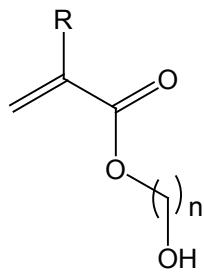
20 Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado para la Fórmula A' es aquel en el que Z es O; y R' es un grupo alquilaminoalquilo que contiene hasta dieciocho átomos de carbono. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 3:



Fórmula 3

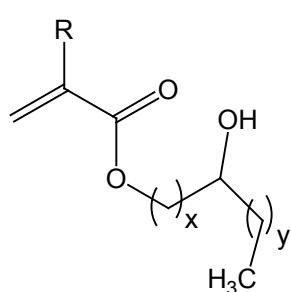
25 donde R₁ y R₂ son cada independientemente H, un grupo alquilo C₁ a C₆; fenilo; bencilo o ciclohexilo; y n es de 1 a 17; más preferiblemente, R₁ y R₂ son cada uno metilo y n es de 1 a 5.

Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado para la Fórmula A' es aquel en el que Z es O; y R' es un grupo hidroxialquilo que contiene hasta 18 átomos de carbono. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 4a o 4b:



5

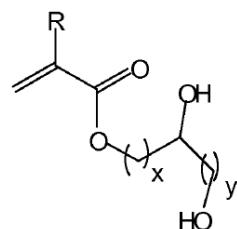
Fórmula 4a

 $x = 0 \text{ a } 16, y = (0 \text{ a } 16) - x$

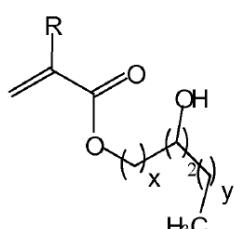
Fórmula 4b

donde n es 1 a 18 y la cadena es lineal o no lineal (más preferiblemente n es de 1 a 4) y x e y son cada uno 0 a 16, más preferiblemente 0 a 6. De forma adecuada, para la Fórmula 4b, x = 0 a 16; y = 0 a 16; y x + y ≤ 16.

10 Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado para la Fórmula A' es cuando Z es O; y R' comprende un grupo dihidroxialquilo. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 5a o 5b:

 $x = 0 \text{ a } 17, y = (0 \text{ a } 17) - x$

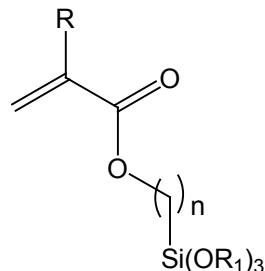
Fórmula 5a

 $x = 0 \text{ a } 16, y = (0 \text{ a } 16) - x$

Fórmula 5b

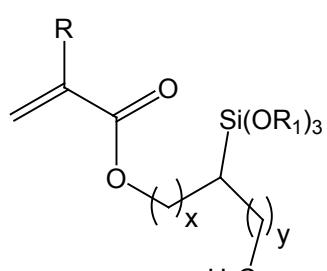
15 donde x e y son cada uno 0 a 17 en la Fórmula 5a o 0 a 16 en la Fórmula 5b; más preferiblemente x e y son cada uno 0 a 7 en la Fórmula 5a o 0 a 6 en la Fórmula 5b (y la cadena puede ser lineal o no lineal). De forma adecuada, para la Fórmula 5a, x = 0 a 17; y = 0 a 17; y x + y ≤ 17. De forma adecuada, para la Fórmula 5b, x = 0 a 16; y = 0 a 16; y x + y ≤ 16.

Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado para la Fórmula A' es cuando Z es O; y R' es un grupo sililalquilo C₁ a C₁₇. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 6a o 6b:



20

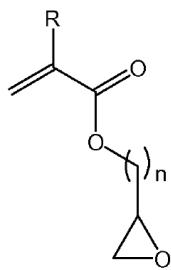
Fórmula 6a

 $x = 0 \text{ a } 16, y = (0 \text{ a } 16) - x$

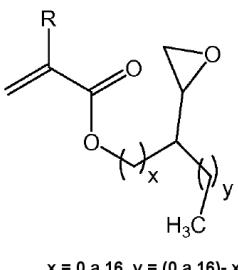
Fórmula 6b

donde R₁ es H o alquilo C₁ a C₄ y x e y son cada uno de 0 a 16, preferiblemente de 1 a 6. De forma adecuada, para la Fórmula 6b, x = 0 a 16; y = 0 a 16; y x + y ≤ 16.

25 Un monómero alquilacrílico o de acrilato adecuado para la Fórmula A' es cuando Z es O; y R' es un grupo epoxialquilo. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 7a o 7b:



Fórmula 7a

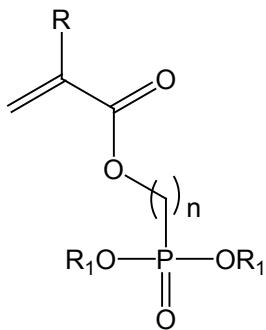


$$x = 0 \text{ a } 16, y = (0 \text{ a } 16) - x$$

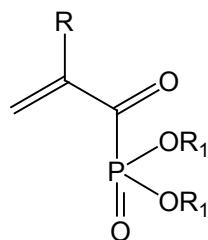
Fórmula 7b

donde x e y son cada uno de 0 a 16, preferiblemente de 0 a 6. De forma adecuada, para la Fórmula 7b, $x = 0$ a 16; $y = 0$ a 16; $y + x \leq 16$.

- 5 Un monómero adecuado de Fórmula A' es cuando Z es O; y R' es un grupo fosforilo o fosforilalquilo. Otro monómero adecuado de Fórmula A' es proporcionado por la Fórmula 8a u 8b:



Fórmula 8a



Fórmula 8b

donde cada R_1 es independientemente H o alquilo C₁ a C₆, preferiblemente H o metilo.

- 10 Monómeros adecuados de Fórmula B' son independientemente seleccionados de estireno, α -metilestireno, 2-metilestireno, 4-metilestireno, 2,4-dimetilestireno, 2,4,6-trimetilestireno, 4-isopropilestireno, 2-fluoroestireno, 3-fluoroestireno, 4-fluoroestireno, 2,6-difluoroestireno, 2,3,4,5,6-pentafluoroestireno, 2-doroestireno, 3-cloroestireno, 4-cloroestireno y 2,6-dicloroestireno y otros aromáticos vinilo sustituidos.

- Monómeros adecuados de Fórmula C_a o C_b son independientemente seleccionados de etileno, propileno, butileno, butadieno e isopreno.

- 15 Monómeros adecuados de Fórmula D_a o D_b o D_c o D_d son independientemente seleccionados de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno y monómeros de tipo caprolactona (tales como ϵ -caprolactona o γ -butirolactona, láctido, oxiran-2-ona, 1,3-dioxolano y caprolactama).

- 20 Cuando el Bloque B es hidrófobo, puede comprender uno o más monómeros, independientemente seleccionados de los monómeros definidos anteriormente. Se elige un Bloque B que tenga afinidad diferente por el medio líquido que el Bloque A. Las estructuras presentadas para el Bloque A pueden aplicarse para el Bloque B siempre que el Bloque A y el B sean diferentes entre sí.

Cuando el Bloque B es hidrófilo, pueden emplearse una serie de químicos para el componente B hidrófilo, todos los cuales deben ser solubles en agua; los ejemplos pueden seleccionarse del grupo que comprende:

- 25 monómeros, oligómeros, prepolímeros o copolímeros orgánicos hidrófilos derivados de alcohol vinílico, N-vinilpirrolidona, N-vinil lactama, acrilamida, amida, ácido estirenosulfónico, combinaciones de vinilbutiral y N-vinilpirrolidona, ácido metacrílico, ácido acrílico, éter de vinilmethyl, haluro de vinilpiridilio, melamina, anhídrido maleico/éter vinílico de metilo, vinilpiridina, etilenóxido, etilenimina de etilenóxido, glicol, acetato vinílico, acetato de vinilo/ácido crotónico, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetiletilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, hidroxialquil (alquil)acrilato, 2-(dimetil amino) etil acrilato, 2-(diisopropilamino) etil acrilato, 2-(N-morfolino) etil acrilato o un derivado del mismo, (met)acrilatos de etilenglicol (por ejemplo, (met)acrilato de trietilenglicol) y (met)acrilamida, N-alquil (met) acrilamidas (por ejemplo N-metil (met)acrilamida y N-hexil (met)acrilamida), N,N-dialquil (met)acrilamidas (por ejemplo N,N-dimetil (met)acrilamida y poli-N,N-dipropil (met)acrilamida), polímeros de N-hidroxialquil

(met)acrilamida, tal como poli-N-metilol (met)acrilamida y poli-N-hidroxi etil (met)acrilamida, y polímeros de N,N-dihidroxialquil (met)acrilamida, tal como poli-N,N-dihidroxietil (met)acrilamida, polioles de éter, polietilenóxido, óxido de polipropileno, y poli(vinil éter), alquilvinil sulfonas, alquilvinilsulfona-acrilatos, (alquil)acrilato con un grupo de fósforo colgante tal como vinilfosfonato, ácido vinilfosfónico, óxido de vinilfosfina y cualquier (alquil)acrilato con

5 función de éster $-COOR$ tal como R es $C_xH_{2x}PO_3R_2$ en donde x es 2 a 10, más preferiblemente x es 2 y R es un grupo hidrógeno un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo; y compuestos relacionados o una combinación de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, los polímeros que comprenden el copolímero en bloque AB comprenden monómeros, y la relación de los monómeros que comprenden cada polímero del copolímero AB en bloque es tal que 10 la relación en peso entre el bloque A (hidrófobo) y el bloque B (hidrófobo o hidrófilo) produce la formación de aglomerados organizados. Además, la fracción en peso del bloque A (hidrófobo) y el bloque B (hidrófobo o hidrófilo) produce la formación de micelas. Se ha encontrado que ciertos copolímeros usados en la presente invención forman micelas complejas y grandes en solución.

Como se indicó anteriormente, los copolímeros en bloque AB pueden comprender un bloque A hidrófobo ("sin 15 afinidad por el agua") y un segundo bloque B hidrófilo ("con afinidad por el agua"); o dos bloques A y B hidrófobos pueden diferenciarse porque tienen diferentes parámetros de solubilidad en el mismo medio líquido. La variación en las propiedades de los copolímeros puede obtenerse variando los tipos de monómeros (diferentes composiciones químicas disponibles), los pesos moleculares del copolímero (a una relación fija de los dos tamaños de bloque componentes) y la relación de los pesos moleculares de los bloques constituyentes (a un peso molecular general fijo 20 para el copolímero).

Cabe señalar que para formar micelas (es decir, aglomerados formados por moléculas de copolímero en bloque) en 25 un medio líquido, los bloques insolubles (o poco solubles en el medio líquido) producen la formación de aglomerados de las moléculas. Las estructuras de los aglomerados dependen de la concentración del copolímero y la naturaleza exacta de las moléculas copoliméricas. Esquemáticamente, las micelas pueden verse, por ejemplo, como un aglomerado esférico que tiene dos partes; un núcleo compuesto por el bloque de copolímero insoluble o menos soluble en el medio líquido y una corona compuesta por un bloque copolimérico que tiene afinidad por el medio líquido. Otras estructuras micelares son posibles y conocidas por los expertos en la técnica.

En la presente invención, una vez que los copolímeros en bloque AB comprenden un bloque A hidrófobo ("sin 30 afinidad por el agua") y un segundo bloque B hidrófilo ("con afinidad por el agua"), dichas estructuras de copolímeros en bloque AB formarán micelas con una corona hidrófila compuesta por el bloque B en un medio líquido acuoso o en disolventes polares pero también formarán micelas inversas con una corona hidrófoba compuesta por el bloque A en disolventes más apolares tales como ácido alifático. En los medios líquidos acuosos, dichos copolímeros anfifílicos se utilizan para formar aglomerados esféricos en las concentraciones empleadas.

En la presente invención, una vez que el copolímero en bloque AB comprende dos bloques hidrófobos A y B 35 diferenciados porque tienen diferentes parámetros de solubilidad en el mismo medio líquido, dichas estructuras formarán micelas con una corona compuesta por el bloque A en un medio líquido donde el bloque B es menos soluble que el bloque A en el medio líquido elegido o micelas con una corona compuesta por el bloque B en un medio líquido donde el bloque A es menos soluble que el bloque B en el medio líquido elegido.

La química de las micelas (aglomerados micelares) debería ser de forma tal que las micelas sean adsorbidas 40 libremente en una amplia variedad de superficies de partículas. Asimismo, la composición puede formar micelas que tienen preferiblemente una dimensión máxima [diámetro en el caso de micelas esféricas] de 3 a 500nm, preferiblemente de 3 a 300nm. Las estructuras de micelas de copolímeros en bloque tienen más preferiblemente una dimensión máxima [diámetro en el caso de micelas esféricas] de 10 a 100nm.

En un ejemplo preferido, los polímeros usados en la composición se preparan por medio de reacciones de 45 polimerización radical viva controlada. Preferiblemente, los copolímeros en bloque se preparan por medio de polimerización radical viva controlada para obtener copolímeros de distribución de peso molecular estrecha. Rutas sintéticas adecuadas incluyen, a modo no taxativo: Transferencia de cadena por adición – fragmentación reversible (RAFT), Polimerización de transferencia de grupo (GTP) y Polimerización radical por transferencia atómica (ATRP), Transferencia activada regenerada por electrones (ARGET), Polimerización mediada por nitróxido (NMP), 50 polimerización de apertura de anillos y tipo iónico de polimerización y combinaciones de técnicas si corresponde.

En otro aspecto, las micelas pueden reticularse resultando en un recubrimiento más durable sobre el sustrato. En la invención actual, la reticulación puede describirse como la interacción física y/o química entre las cadenas del copolímero en dibloque AB. La reticulación puede tener lugar en el núcleo de las micelas, en la corona de las micelas y/o entre las coronas de las dos micelas contiguas y la reticulación puede ser reversible o no.

55 La reticulación química requiere el uso de una molécula denominada reticulador o reactivo reticulante. Las estrategias de reticulación química preferidas son: (1) reticulación con un compuesto orgánico multifuncional, por ejemplo, por medio de reacciones de condensación o adición (tales como ácidos carboxílicos con aminas; ácidos carboxílicos con hidroxilos; e hidroxilos con isocianatos); (2) reacciones de apertura de anillo (tales como grupos

epoxi con aminas); y (3) reticulación iniciada por radical de vinilo o funciones químicas similares (tales como aquellas en divinil benceno y/o di-metacrilatos); que pueden introducirse a los copolímeros en dibloque AB.

Un compuesto orgánico multifuncional se define como un compuesto orgánico que contiene dos o más grupos funcionales que pueden reaccionar con los grupos funcionales descritos para los copolímeros en dibloque AB

5 usados en la presente invención para formar reticulaciones. Los grupos funcionales en el compuesto orgánico pueden ser cualquiera que reaccione con las funciones descritas en la presente para el copolímero en dibloque AB incluidos, a modo no taxativo: amina, hidroxilo, carbonilos tales como cetonas o aldehídos, carboxilos tales como ácido carboxílico, isocianatos y sulfhidrilo.

10 Los grupos vinilo pueden introducirse en el copolímero en dibloque AB usando compuestos de vinilo que también contienen una función que reaccionará con grupos funcionales descritos en la presente invención para el copolímero en dibloque AB. Ejemplos de dicha química incluyen, a modo no taxativo, compuestos de vinilo amino funcionalizados tales como metacrilatos de aminoalquilo. Luego de la introducción de la química de vinilo, la reticulación se lleva a cabo por iniciación radical por medio de curado térmico o UV.

15 Las reticulaciones covalentes químicas son estables mecánica y térmicamente, de modo que una vez que se forman son difíciles de romper, mientras que las reticulaciones físicas son reversibles y el proceso de reticulación física puede requerir o no el uso de agentes de reticulación. La reticulación física ocurre cuando existe la formación de una interacción física entre los grupos funcionales ubicados en el copolímero en dibloque AB solo o entre los grupos funcionales ubicados en el copolímero en dibloque AB y en el reticulador multifuncional. Las técnicas incluyen, a modo no taxativo, tratamiento deshidrotérmico, tratamiento de plasma, unión de hidrógeno, interacciones iónicas y

20 congelado-descongelado.

La reticulación (física y/o química) puede tener muchos beneficios incluido, en sistemas de base acuosa o sistemas polares, hacer la corona hidrófila (o hidrófoba) de micelas más hidrófoba (y hacer los cambios correspondientes en los sistemas apolares). Esto permite controlar la tasa de liberación de un activo recubierto con micelas reticuladas.

25 En la presente invención, el copolímero en bloque comprende al menos un bloque que es adsorbido por una superficie objetivo. La composición puede comprender también un promotor de la adhesión (AP). Un AP generalmente consistirá en un polielectrolito de potencial (carga) opuesto al potencial (carga) del cristal (partícula cristalina); en este caso las micelas de copolímero en bloque recubren la superficie modificada del AP. Esto permite que micelas copoliméricas de potencial (carga) similar al cristal se depositen sobre el cristal (a través de un arreglo de cristal-AP-copolímero en bloque).

30 También en la composición usada de acuerdo con la presente invención, el medio líquido puede comprender agua, agua y un disolvente orgánico, un disolvente orgánico o mezclas de disolvente o un disolvente orgánico libre de agua; en donde el copolímero en bloque preferiblemente se disuelve completamente en el medio líquido. Para motivar especial pero no exclusivamente la micelización inversa, el medio líquido empleado consistirá en dos disolventes: un primer disolvente bueno para el copolímero en bloque y un segundo disolvente menos efectivo que provocará la separación del copolímero en bloque de la solución y la formación de micelas. Este segundo disolvente generalmente se clasifica como un disolvente apolar.

35 En general se prefieren los disolventes polares tales como disolventes orgánicos miscibles en agua que pueden seleccionarse de: alcohol C₁₋₆ (preferiblemente, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, terc-butanol o sec-butanol), alquilcetonas, arilalquilcetonas, cetoalcoholes, cetonas cílicas, cetonas heterocíclicas, éteres (tales como tetrahidrofurano), éteres cílicos (preferiblemente etilenglicol o glicoléteres), ésteres (preferiblemente etilacetato), amidas (preferiblemente dimetilformamida) y sulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido) y combinaciones de los mismos. Otros disolventes, a pesar de que no sean miscibles en agua, son disolventes aromáticos – tales como tolueno, xileno y los homólogos y análogos empleados más a menudo como disolventes en productos comerciales, tales como Solvesso 100 y Solvesso 150. Disolventes aromáticos más altos tales como alquilnaftalenos, por ejemplo, Solvesso 200 y Solvesso 200ND, pueden emplearse como disolventes poderosos para copolímeros solubles en aceite que pueden emplearse para formar micelas (normales o inversas) en un medio de aceite. Cualquier disolvente usado convencionalmente en formulaciones agroquímicas puede ser adecuado para usar en la presente invención (por ejemplo, ciclohexano, alquilciclohexanonas, NMP, N-octil pirrolidona y amidas de ácido graso C₈-C₁₀).

40 50 Disolventes apolares preferidos, en oposición a disolventes polares, pueden seleccionarse de, a modo no taxativo: alkanos, preferiblemente pentano y hexano; disolventes halogenados, preferiblemente diclorometano; cloroformo, clorobenceno y fluoroalcano; y disolventes aromáticos y combinaciones de los mismos. Disolventes apolares adecuados también pueden seleccionarse de lo que generalmente se clasifica como aceites, tal como alkanos de alto peso molecular, por ejemplo aceite parafínico; tal como Isopar V y Exxsol D140; aceite comestible tal como aceite de oliva, aceite de soja y aceite de ricino y combinaciones de los mismos. Disolventes de éster convencionales también son adecuados.

Cuando una composición de la presente invención comprende un líquido, la relación en peso entre el copolímero en bloque y el medio líquido es preferiblemente de 1:100.000 a 1:1; más preferiblemente de 1:10.000 a 1:2; especialmente de 1:5.000 a 1:5; y más preferiblemente de 1:5.000 a 1:10.

5 Un experto en la técnica también apreciará que la composición de acuerdo con la presente invención puede comprender además preferiblemente componentes adicionales o agentes auxiliares seleccionados de, por ejemplo, a modo no taxativo, dispersantes, perfumes, biocidas, estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes colorantes, tintes, pigmentos, absorbentes UV, depuradores radicales, antioxidantes, agentes anti-corrosión, abrillantadores ópticos, agentes fluorescentes, blanqueadores, activadores de blanqueado, catalizadores de blanqueado, enzimas no activadas, sistemas estabilizadores de enzimas, quelantes, ayudantes de recubrimiento, catalizadores metálicos, catalizadores de óxido metálico, catalizadores organometálicos, promotores formadores de película, endurecedores, aceleradores de unión, agentes de flujo, agentes niveladores, agentes antiespumantes, lubricantes, partículas de mata, modificadores reológicos, espesantes, partículas de óxido metálico conductoras o no conductoras, partículas magnéticas, agentes antiestáticos, agentes de control del pH, conservantes, plaguicidas (por ejemplo, herbicidas, insecticidas y fungicidas), agente antiincrustante, alguicidas, bactericidas, gemicidas, desinfectantes, agentes bioefectores, vitaminas, fármacos y agentes terapéuticos y una combinación de los mismos.

20 Hemos encontrado ahora que estas estructuras de micela pueden emplearse convenientemente para recubrir pequeños materiales particulados tales como cristales orgánicos. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una partícula recubierta donde la partícula es una partícula cristalina orgánica. La química de estas aplicaciones se incorpora así a la presente. Asimismo, la técnica es fácil de emplear y permite que se apliquen altos pesos de recubrimiento sobre toda la superficie (incluidas esquinas y bordes de cristales, si están presentes). Las estructuras de micela usadas en la presente invención pueden producir un espesor de recubrimiento típicamente de hasta 50 nm en un tratamiento de una sola pasada – mucho más alto que cualquier otra técnica conocida – manteniendo al mismo tiempo estabilidad completa y no aglomeración de la partícula recubierta. Múltiples recubrimientos producen pesos y espesores de recubrimiento todavía más altos.

25 30 Los copolímeros en bloque usados en la presente invención forman aglomerados micelares típicamente de 3 a 500nm de tamaño, adecuadamente de 3 a 300nm. El número de aglomeración es controlado por la química del copolímero en bloque en términos de química absoluta, carga, peso molecular y las condiciones de solución en las cuales se forma la micela. Los números de aglomeración típica para dicha micela de copolímero en bloque pueden ser en el orden de 100 moléculas. Por lo tanto, adecuadamente las micelas están presentes como aglomerados micelares que comprenden cada uno de 10 a 1000 moléculas. Los pesos moleculares típicos de copolímeros en bloque usados en la presente invención son de 3000 a 100000 Daltones pero se especifican dentro de la química.

35 40 Las micelas de copolímeros en bloque pueden emplearse simplemente agregándose a una dispersión de una partícula en un líquido portador y dejando equilibrar. La confirmación de recubrimiento puede obtenerse por observación mediante SEM y datos cuantitativos por análisis de una muestra para contenido total de material activo (donde un material activo está recubierto). Otras técnicas para inducir la formación de micelas (tal como cambio de pH, temperatura, intercambio de disolventes y dilución) pueden emplearse adecuadamente. Como un proceso alternativo, puede emplearse una técnica de secado para quitar un disolvente o inducir un cambio químico - tal como una pérdida de amoníaco en un proceso de secado.

45 50 Para recubrir una partícula, el proceso puede lograrse simplemente agregando micelas de copolímeros en bloque (o induciendo la formación de micelas de copolímeros en bloque) a una dispersión de una partícula en un líquido portador. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de preparación de una partícula como se describe en la presente que comprende las etapas de (a) formar micelas del copolímero; y (b) mezclar las micelas con la partícula cristalina.

55 60 Como realizaciones adicionales, hemos encontrado que si la dispersión de partículas es pre-tratada con un promotor de la adhesión, que no es una micela de copolímero, entonces se logra una deposición mejorada de las micelas de copolímeros en bloque.

65 70 En una realización, el promotor de la adhesión es un polielectrolito que es un homopolímero seleccionado de, a modo no taxativo: cloruro de poli(dialildimetilamonio) (PDADMAC), poli(sulfonato estirénico de sodio) (PNaSS), sal sódica de ácido poli(metacrílico), sal sódica de ácido poli(acrílico), sal de poli(vinilpiridinio) y sal de poli(alquilamonio). En una realización adicional, el promotor de la adhesión puede ser una micela de copolímero en bloque de forma tal que se logre un recubrimiento doble de micelas con cargas opuestas. En otra realización adicional, es posible acumular múltiples capas de micelas por tratamiento secuencial. Es posible contemplar un copolímero en bloque anfifílico con propiedades anfotéricas de forma tal que simplemente por cambio de pH, puede inducirse el depósito de varias capas del mismo copolímero. Para modificar significativamente una superficie de partícula, el número de micelas que recubren una partícula individual debe ser grande. Generalmente habrá un número al menos 10 veces mayor de micelas por partícula recubierta (y generalmente significativamente mayor).

Determinados productos de la invención comprenden un material particulado cubierto con un recubrimiento de micelas de copolímero en bloque (que incluyen, únicamente, bordes y esquinas al igual que caras). Un aspecto

clave de la presente invención es la capacidad de proporcionar una buena cobertura [y protección] para características marcadas tales como bordes, particularmente, esquinas de cristales. Por lo tanto, de forma adecuada una partícula de acuerdo con la presente invención está recubierta por al menos 10 micelas. Más preferiblemente, las partículas de acuerdo con la presente invención están completamente recubiertas por las micelas.

- 5 Se ha encontrado que los copolímeros de acuerdo con la presente invención forman micelas complejas y grandes en solución.

La naturaleza de la micela (en términos de si el núcleo comprende una estructura hidrófoba y la corona una estructura hidrófila; o si es una micela inversa que comprende un núcleo hidrófilo y una corona hidrófoba) es indicada por la química del copolímero en bloque y el entorno del disolvente en el cual el copolímero en bloque se formula. En algunas composiciones químicas, el carácter anfífilico puede introducirse teniendo dos bloques en los cuales un bloque es significativamente más hidrófobo que el segundo bloque, lo que induce una solubilidad diferencial en los bloques e induce también una estructura anfílica que permite la formación de micelas. Cabe señalar que para formar micelas (es decir, aglomerados formados por moléculas con un carácter anfílico) en un medio líquido, un bloque del copolímero debería ser poco soluble en el líquido para producir la formación de aglomerados de las moléculas. Las estructuras de los aglomerados dependen de la concentración de copolímeros y la naturaleza exacta de las moléculas de copolímero así como la naturaleza del entorno líquido (por ejemplo, tipo y temperatura del líquido). En la presente invención, se utilizan copolímeros que preferiblemente forman aglomerados esféricos en las concentraciones empleadas pero otras formas de micelas también funcionan con la presente invención.

- 10 20 Las micelas están generalmente compuestas por dos regiones definidas dentro de sus estructuras; un "núcleo" central donde todas las partes hidrófobas de un tensioactivo están alineadas y una "corona" externa donde todas las partes hidrófilas de un tensioactivo están alineadas. En una micela normal, el núcleo es la región más hidrófoba y la corona es la región más hidrófila. En una micela inversa, sucede lo opuesto, es decir, el núcleo es la región más hidrófila y la corona es la región más hidrófoba (y en este contexto, una región más hidrófila no tiene que ser soluble en agua, sólo lo suficientemente más hidrófila que la parte hidrófoba de la molécula para inducir la separación de fases en dichas estructuras de micelas). La química de la corona de los aglomerados micelares es tal que las micelas se adsorberán libremente en una variedad de superficies de partículas.

- 25 30 El copolímero en bloque AB puede tomar adecuadamente cualquier forma seleccionada de: copolímero en bloque lineal (dibloque, tribloque o multibloque), copolímero de miktoam (copolímero estrella), copolímero en escalera (en forma de H), (co)polímero injerto y en peine; preferiblemente es un copolímero en bloque lineal.

La distribución de los monómeros que componen cada bloque copolimérico se selecciona de la forma de (co)polímeros homo, aleatorios,gradientes, alternativos, en bloque, injerto y en peine; es decir, cualquier tipo de estructura copolimérica que produzca la segregación de copolímero en el medio líquido como aglomerados organizados.

- 35 40 Se prefiere que el copolímero en bloque se seleccione del grupo que comprende: bloques AB, bloques ABA y bloques ABC.

De acuerdo con la presente invención, el copolímero en bloque comprende al menos un bloque que es absorbido por una superficie objetivo. La composición puede comprender también un promotor de la adhesión. También, la composición debe formar micelas y las estructuras de aglomerados micelares en la composición preferiblemente tienen una dimensión máxima [o diámetro para micelas esféricas] de 3 a 300nm. Las micelas de copolímeros en bloque tienen más preferiblemente una dimensión máxima [o diámetro para micelas esféricas] de 10 a 100nm.

En una realización preferida, los polímeros usados en la composición se preparan por medio de una reacción de polimerización radical viva controlada.

- 45 En una composición usada de acuerdo con la presente invención, el medio líquido puede comprender agua, agua y un disolvente orgánico, un disolvente orgánico o mezcla de disolventes, o un disolvente orgánico libre de agua; en donde el copolímero en bloque preferiblemente se disuelve completamente en el medio líquido antes de la formación de las micelas.

- 50 Ejemplos de materiales pequeños que deben recubrirse son objetos que necesitan ser protegidos de su entorno, por ejemplo cristales orgánicos solubles en agua que pueden de otro modo ser incompatibles en una formulación acuosa y partículas que pueden reaccionar con los otros ingredientes de la formulación causando un aumento de viscosidad y disminución de la vida útil de la formulación.

- 55 Los productos de utilidad pueden ser agroquímicos, químicos para lavandería, cosméticos, aditivos de alimentos, pintura y aditivos de recubrimiento, biocidas para pinturas, productos farmacéuticos y otras partículas que pueden encontrar utilidad en varios campos. El recubrimiento nuevo, producido por polímeros que forman micelas, encuentra utilidad en una variedad de formas. Ahora se puede dirigir la partícula recubierta más efectivamente para su adhesión a un sustrato por medio de la selección del copolímero en bloque, como por ejemplo dirigirla a un sustrato específico en la agricultura (tal como una cutícula de insecto, superficie de hoja o patógeno fúngico) o en la industria

farmacéutica (para administración a un órgano objetivo específico o protección de un agente para administración a través del estómago de un mamífero para su posterior administración protegida en el aparato digestivo) o en lavandería (para la liberación de un agente en el punto apropiado en el ciclo de lavado). Asimismo, las partículas efectivamente recubiertas confieren mayor estabilidad coloidal a los sistemas, permitiendo una mayor estabilidad mejorada cuando se mezclan con otros componentes.

Otras aplicaciones adecuadas incluyen, a modo no taxativo: usos de liberación sostenida y liberación controlada, por ejemplo: en el campo farmacéutico, por ejemplo estructuras resistentes a ácidos (administración oral que soporte el bajo pH del estómago), protección de activos lábiles, liberación de pseudo-orden cero a través de la capa de micelas y formulaciones resistentes a la maduración de Ostwald; cosméticos; perfumes, por ejemplo ralentizando la evaporación de los primeros aromas o liberación sostenida y minimizando los olores intensos; partículas que tienen gran afinidad por la celulosa y son atrapadas en la superficie textil durante el lavado; sabores, por ejemplo, suavemente estabilizados para evitar la oxidación; recubrimientos autorregenerativos, por ejemplo partícula inducida a estallar para liberar una resina que repara daños; papel de copia autocopiativo; alimentos nuevos con doble sabor y textura, por ejemplo una partícula que se disuelve en la boca y libera un sabor nuevo; adhesivos sensibles a la presión; selladores; nutrición (por ejemplo, mayor biodisponibilidad de moléculas complejas y moléculas sensibles tales como vitaminas, probióticos y otros aditivos de alimentos); tintas de tóner con fotosensibilidad o sensibilidad térmica; recubrimientos textiles, por ejemplo, para alterar las propiedades de permeabilidad; recubrimientos antiincrustantes; recubrimientos protectores de superficie, por ejemplo, para mejorar la resistencia a los rayos o a la abrasión; y materiales de construcción, por ejemplo, placas para paredes, placas de yeso y cementos.

Se sabe bien que la incompatibilidad química entre diferentes componentes en formulaciones de lavandería líquidas puede causar inestabilidad en estas formulaciones. En particular, agentes de activación de blanqueado de lavandería tales como, a modo no taxativo, tetraacetiletilentiamina (TAED), que se usan ampliamente en la formulaciones de lavandería en polvo son incompatibles con los detergentes de lavandería líquidos. Los agentes, precursores y catalizadores de la activación de blanqueado tienden a ser inestables en muchas formulaciones líquidas y a pesar de que los tensioactivos en la formulación líquida son estables, pueden reaccionar con productos químicos de blanqueado activadores de blanqueado o catalizadores o derivados de los mismos. Una solución es agregar un activador de blanqueado en forma sólida como una dosis separada del detergente de lavandería líquido, pero esto no es conveniente para el consumidor. La presente invención proporciona un medio de protección del activador de blanqueado sólido a partir de la interacción con agua y otros componentes de detergente líquido para permitir que se formule un detergente líquido estable.

La liberación sostenida de biocidas y agentes antiincrustantes es de interés comercial para la industria de pinturas y recubrimientos y en particular para aplicaciones marítimas. Un ejemplo de un biocida que se ha empleado como agente antiincrustante para uso marítimo es DCOIT (4,5-dicloro-2-n-octil-3(2H)-isotiazolona). Este activo tiene una baja solubilidad en el agua del mar, lo que es extremadamente deseable. Sin embargo, en los disolventes usados en formulaciones de pinturas tales como xileno, es extremadamente soluble. Esto significa que es probable que reaccione con los aglutinantes de pintura dentro de la formulación y puede aumentar la viscosidad de la pintura o inducir la plastificación de la pintura. Los fabricantes de pinturas marítimas se beneficiarán de un biocida que mejora la estabilidad en la lata de la pintura mientras incorpora una liberación sostenida del activo después de la aplicación en la embarcación marítima. La presente invención proporciona un medio de protección del biocida de los otros ingredientes activos en una formulación de pintura y proporciona un medio de liberación sostenida en el agua del mar.

La administración segura de ingredientes farmacéuticos activos (API) al sitio objetivo dirigido dentro del cuerpo de un mamífero es una parte importante de una necesidad comercial no satisfecha y la investigación científica. En muchos casos, los API deben ser protegidos de la interacción con su entorno para evitar una reacción química o uso biológico no deseado del activo en el sitio incorrecto dentro del cuerpo o a la tasa incorrecta. Una solución a este problema es formular el API en forma de un comprimido y agregar un recubrimiento de protección o entérico al comprimido. Esto puede ser subóptimo por varias razones, incluido porque el paciente prefiere una formulación que no sea en comprimidos y por el riesgo potencial de sobredosis [si falla el recubrimiento entérico]. La presente invención permite que cristales individuales de API se recubran permitiendo una formulación en forma de una cápsula en vez de un comprimido y minimizando el riesgo de sobredosis [ya que el recubrimiento podría fallar múltiples veces en cristales de API recubiertos individualmente en vez de sólo una vez sobre el comprimido].

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno y diclofenac están limitados en su administración porque en dosis más altas, los efectos secundarios tales como erosión gástrica, trombastenia, trombocitopenia y retención de líquidos pueden ser severos.

La vitamina C también se conoce como ácido ascórbico, ascorbato y monoanión de ascorbato. Es la forma enólica de una α -cetolactona. La vitamina C funciona fisiológicamente como un antioxidante soluble en agua en virtud de su alto poder de reducción. Actúa como un aplacador de óxido singlete y es capaz de regenerar la vitamina E. La vitamina C se denomina antioxidante debido a su capacidad de aplacar o estabilizar los radicales libres que de otra forma pueden conducir con el tiempo a enfermedades degenerativas, incluido el cáncer, enfermedad cardiovascular y cataratas.

Las propiedades del ácido ascórbico son afectadas por su alta reactividad, y por lo tanto, baja estabilidad en solución, lo que puede resultar en grandes pérdidas durante el procesamiento de alimentos. Puede degradarse rápidamente en presencia de oxígeno o por procesos oxidativos mediados por radicales libres. Los procesos son fuertemente catalizados por iones metálicos de transición, especialmente hierro y cobre, produciendo una destrucción rápida del ascorbato. La oxidación también es acelerada en un pH neutro y superior.

5 La destrucción puede ocurrir debido a la presencia de enzimas, tales como oxidasa de ascorbato y peroxidasa de ascorbato.

La industria de alimentos puede emplear la microencapsulación para producir alimentos que sean más completos 10 nutricionalmente. Las propiedades de los nutrientes microencapsulados le proporcionarán al procesador de alimentos mayor flexibilidad y control en el desarrollo de alimentos con un alto valor nutricional. El ácido ascórbico se agrega de manera extensiva a muchos tipos de productos alimenticios para dos fines bastante diferentes: como complemento vitamínico para reforzar la ingesta dietética de vitamina C, y como antioxidante, para proteger la calidad sensorial y nutritiva de los alimentos en sí mismos.

15 La presente invención permite que los cristales individuales de ácido ascórbico u otros complementos alimenticios se recubran para su aplicación en la industria de alimentos como fortificación. Pueden incorporarse partículas recubiertas en forma seca en mezclas de tortas, budines, postres de gelatina, goma de mascar, leche en polvo, jaleas, alimentos para mascotas o cereales, en poca cantidad, en productos con baja actividad de agua.

20 Una composición de acuerdo con la presente invención puede ser adecuadamente una formulación agroquímica; la formulación agroquímica puede comprender un ingrediente activo agroquímico (tal como un fungicida, herbicida, insecticida o regulador del crecimiento de las plantas) o puede comprender un adyuvante que se usa para mejorar el bio-rendimiento de un agroquímico [ya sea en la misma formulación que el adyuvante o que debe aplicarse de una formulación separada]. La composición puede estar en la forma de un concentrado que se diluye o se dispersa en un tanque de pulverización antes de su uso, aunque también se pueden realizar composiciones listas para el uso. La dilución final está hecha usualmente con agua, pero puede estar hecha en vez de, o además de, agua, con por ejemplo fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes. Las composiciones 25 pueden elegirse de varios tipos de formulación, muchos de los cuales se conocen del Manual sobre el Desarrollo y Uso de las Especificaciones para Productos para la Protección de Cultivos de la FAO, 5a Edición, 1999. Estas incluyen polvos secos (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados dispersables (DC), 30 concentrados de suspensión (SC), suspensiones en cápsula (CS; en cuyo caso, la partícula es una microcápsula) y formulaciones de tratamiento de semillas.. La formulación agroquímica puede usarse para controlar o combatir una plaga [ejemplos de plagas agrícolas incluyen plantas no deseadas (malezas), insectos y hongos].

35 Como realizaciones adicionales, las micelas comprenden un núcleo y una corona que son químicamente diferentes. La diferencia puede ser explotada para obtener otros beneficios. El núcleo de la micela puede cargarse selectivamente con un componente que se disuelve (o que puede disolverse por un disolvente adecuado) en la química del núcleo. Por ejemplo, la aplicación de un fotoestabilizador por medio de dicha técnica (incorporando el fotoestabilizador en el núcleo de la micela que luego se recubre en la superficie del cristal) mejorará la capacidad de 40 estabilizar la química sensible contra la degradación fotolítica. La movilidad en el suelo de las partículas cristalinas de un plaguicida puede mejorarse de manera similar recubriendo una micela de polímero estable en la superficie del cristal (opcionalmente en combinación con tensioactivos específicos agregados que pueden promover una mejor movilidad en el suelo). En algunas situaciones, los plaguicidas pueden inducir una respuesta fitotóxica (en algodón por ejemplo) debido a una degradación fotolítica demasiado rápida. Recubrir los cristales de ese modo con una micela de polímero que contiene un fotoestabilizador podría reducir la tasa de degradación.

45 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una partícula cristalina como se describe en la presente donde los núcleos de las micelas contienen un químico, que puede ser fotoprotector o compuesto biológicamente activo o un adyuvante (por ejemplo, un adyuvante para mejorar o controlar el bio-rendimiento de un agroquímico).

50 Más aún, la partícula cristalina recubierta puede ser un compuesto biológicamente activo [por ejemplo, un agroquímico] mientras que el núcleo de micela puede cargarse con un segundo compuesto biológicamente activo [por ejemplo, un agroquímico]. Alternativamente, dos o más compuestos biológicamente activos diferentes [por ejemplo, agroquímicos] pueden mezclarse como partículas recubiertas de acuerdo con la presente invención de manera tal que los recubrimientos micelares superen cualquier problema potencial de incompatibilidad [por ejemplo, incompatibilidad física o química].

55 En un aspecto adicional, la capacidad de recubrir dichos sistemas de micelas de copolímeros en bloque sobre un sustrato proporciona un procedimiento elegante de preparación de productos mixtos recubriendo una micela de polímero que contiene un primer activo sobre la superficie de cristal de un segundo activo (con la opción de activos adicionales disueltos o en otro estado disperso). Además, dichos sistemas de polímeros recubiertos podrían aplicarse entonces a superficies relevantes que podrían requerir protección contra ataques (tal como madera) o sobre superficies donde una barrera de larga duración puede ser necesaria (tal como para evitar el ingreso de

termitas, hormigas o arañas o para evitar el crecimiento fúngico en situaciones sensibles – por ejemplo, fungicidas en/sobre paneles de paredes).

Además, las aplicaciones de protección de cultivos incluyen un recubrimiento de partículas que produce: antagonismo reducido alterando la disponibilidad relevante de dos o más ingredientes activos, potencial de liberación accionada – los accionadores pueden ser pH, luz, agua, enzimas – y alteración del perfil de liberación. Estas alteraciones de la tasa de liberación pueden ser posibles no sólo en los productos de la invención sino también cuando se aplican posteriormente (por ejemplo, a semillas – liberación accionada de semillas por tecnología de recubrimiento - los accionadores pueden ser pH, luz, agua o enzimas. El rango de tamaño de las partículas a recubrir puede variar enormemente. Cuando la partícula es un cristal orgánico, el rango de tamaño puede ser 5 útilmente de 10nm a 500 micrones, preferiblemente 500nm a 100 micrones (a pesar de que el material técnico mayor que 500 micrones también podría recubrirse y emplearse en algunas utilidades (tales como fármacos) en una fase de pre-granulación para proteger un material). El tamaño puede definirse como la mayor dimensión de la partícula. Por consiguiente, en un aspecto adicional de la presente invención, la mayor dimensión de la partícula es de 10nm a 10 5mm. Cuando el tamaño del cristal es pequeño, el tamaño de la micela elegido para recubrir la partícula debe ser 15 aún más pequeño. Cuando la partícula es un gránulo (o un granulado aglomerado por pulverización) el tamaño puede variar de aproximadamente 50 micrones a unos pocos milímetros.

El uso de esta tecnología puede adaptarse para recubrir partículas poco solubles tales como activos farmacéuticos que induyen, a modo no taxativo, griseofulvina, troglitazona, felodipina y ketoconazol (que tienen cada uno una solubilidad acuosa muy baja y una tasa de disolución lenta) con un sistema de polímero hidrófilo. Este es un método 20 conveniente para aumentar la tasa de solubilidad dado que el sistema se beneficia de un área de superficie más alta y menos tensión superficial/interfacial.

La presente invención es ilustrada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de polímeros y copolímeros en bloque.

1A. Preparación de copolímeros en bloque que tienen un bloque A hidrófobo y un bloque B hidrófilo.

25 Los copolímeros descritos en este ejemplo tienen un bloque hidrófobo. Este bloque puede comprender uno o más monómeros, por ejemplo; estireno y derivados de estireno, metacrilato y derivados tales como butil metacrilato (BuMA), trifluoro etil metacrilato (TFEMA), etil hexil metacrilato (EHMA), metil metacrilato (MMA) y óxido de propileno (PO). Los expertos en la técnica apreciarán que la síntesis descrita en este ejemplo no está limitada a los monómeros enumerados aquí.

30 Para los polímeros descritos en el presente ejemplo, el bloque hidrófilo está compuesto por ácido metacrílico (MAA) o dimetilamino etil metacrilato (DMA) pero los expertos en la técnica comprenderán que también pueden usarse otros monómero que producen un bloque hidrófilo.

35 Los copolímeros usados en la presente se produjeron de acuerdo con el protocolo descrito en las solicitudes de patente WO08071957 y WO10038046. Los copolímeros en bloque pueden prepararse por medio de técnicas de polimerización viva controlada, tal como polimerización de transferencia de grupo (GTP), polimerización radical por transferencia atómica (ATRP), polimerización mediada por nitróxido (NMP) y transferencia activada regenerada por electrones (ARGET) o transferencia activada generada por electrones (AGET) que pueden sintetizar homopolímeros y copolímeros en bloque bien definidos. En este ejemplo, además de las estructuras descritas en las solicitudes de patente WO08071957 y WO10038046, se produjeron nuevas estructuras de copolímeros por polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT) usando el agente de RAFT 2-cianoisopropil ditibenzoxoato (CPDB). Mientras que el presente ejemplo prepara el copolímero en bloque usando el agente de RAFT, CPDB, los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otros agentes de RAFT.

40 Además de la polimerización radical controlada, en el caso de monómeros heterocíclicos tales como óxido de propileno, pueden usarse técnicas de polimerización de apertura de anillo. En la Tabla 1.2 se proporcionan ejemplos 45 de la composición de nuevos copolímeros preparados.

Síntesis por RAFT de copolímero Poli(BuMA-*b*-MAA): P(BuMA-*b*-MAA)

50 Se prepararon una serie de copolímeros poli[BuMA_x-*b*-MAA_y] por polimerización por RAFT usando CPDB como agente de transferencia de cadena, azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador y propan-2-ol (IPA) como disolvente. La síntesis fue un proceso en dos etapas. Primero se sintetizó el bloque hidrófobo (BuMA), luego se inició la síntesis del bloque hidrófilo (MAA) del homopolímero de PBuMA.

a) *Síntesis del bloque PBuMA hidrófobo.*

55 Se agregó BuMA (15g, 105mmol, 69eq), CPDB (0.37g, 1.51mmol, 1eq), AIBN (0.12g, 0.75mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 6.33g, 105mmol) en un matraz de dos cuellos que contenía un agitador magnético equipado con una columna de enfriamiento. La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno y se calentó a 90°C en un baño de aceite termostáticamente controlado bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó con agitación durante un

mínimo de 2 horas 30 minutos (en este ejemplo, 2h45min). Se retiró una muestra de la mezcla bruta y se analizó por cromatografía de exclusión de tamaño (SEC – Ver la Figura 1.4), y por ^1H NMR (CDCl_3 – Ver la Figura 1.1). Se determinó una conversión de 98.3% por ^1H NMR en CDCl_3 . Así, el producto resultante fue homopolímero $\text{P}(\text{BuMA})_x$ donde $x = 68$.

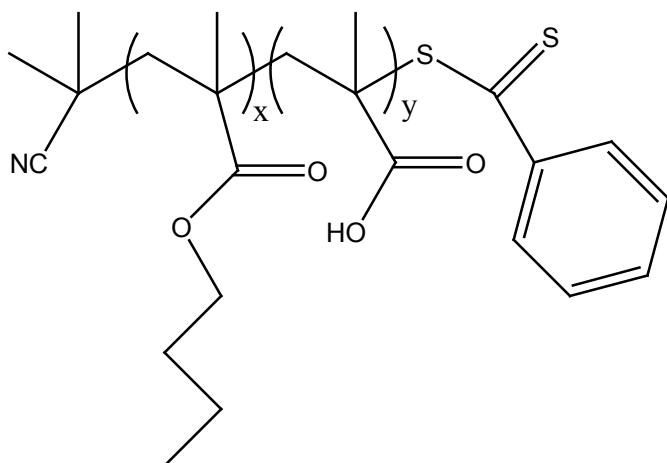
5 b) *Síntesis del bloque hidrófilo a partir del bloque hidrófobo*

Treinta minutos antes del final de la primera síntesis, se agregó MAA (7.78g, 90.4mmol, 59.9eq), AIBN (0.12g, 0.75mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 36.2g, 603mmol) en otro matraz que contenía un agitador magnético. La mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno.

10 Al final de la primera síntesis (en el presente ejemplo 2h 45min), el baño de aceite termostáticamente controlado se retiró para detener la polimerización. La mezcla que contenía el segundo monómero se transfirió después al matraz de dos cuellos inicial por medio de una cánula. Este matraz se calentó nuevamente a 85°C en el baño de aceite termostáticamente controlado (equipado con una columna de enfriamiento) bajo atmósfera de nitrógeno para lograr la preparación del segundo bloque de copolímero. Después de un mínimo de 2h 30min (en este ejemplo 2h 45min) se retiró una muestra de la mezcla bruta y se analizó por ^1H NMR (DMSO – Ver la Figura 1.3) y SEC (Figura 1.4).

15 Se midió una conversión de 93% por ^1H NMR en DMSO. El producto resultante se determinó como copolímero $\text{P}(\text{BuMA}_x-b-\text{MAA}_y)$ donde $x = 68$ e $y = 55$.

Se prepararon otros polímeros $\text{P}(\text{BuMA}_x-b-\text{MAA}_y)$ con $x=59$ e $y=54$ y con $x=127$ e $y=51$. La estructura genérica de los copolímeros $\text{P}(\text{BuMA}_x-b-\text{MAA}_y)$ correspondientes se muestra a continuación en la Fórmula 1.2:



20 Fórmula 1.2: Estructura genérica del $\text{P}(\text{BuMA}_x-b-\text{MAA}_y)$ sintetizado

Los copolímeros $\text{P}(\text{BuMA}_x-b-\text{MAA}_y)$ también pueden prepararse por NMP, ATRP, GTP o polimerización aniónica indirecta.

Caracterización

25 Se usó cromatografía de exclusión de tamaño (SEC) para determinar la masa molar promedio en número (M_n) y así demostrar el aumento de masa molar debido a la adición del segundo bloque durante la polimerización por RAFT. También se usó SEC para determinar el índice de polidispersidad ($\text{PDI} = M_w/M_n$, donde M_w es la masa molar promedio en peso) de los polímeros y copolímeros, siendo necesario un PDI bajo para lograr micelas regulares.

Las muestras se inyectaron en el equipo de SEC. (2 columnas PLgel Mixed-c de 5 micrones) Se llevó a cabo un análisis como se describe a continuación

- 30 - El eluyente estaba compuesto de THF (tasa de flujo de elución: 1 mL/min, tiempo de ejecución: 30 min).
- El cálculo (para análisis de datos) se realizó con una curva de calibración en base a poli(metilmetacrilato).
- Antes de inyectar las muestras de polímeros que contenían unidades de ácido metacrílico se realizó una reacción de metilación para convertir los grupos ácidos en ésteres de metilo, usando trimetilsilildiazometano como agente de metilación, con el fin de solubilizar los polímeros en THF para realizar el análisis.
- 35 - Se disolvieron las muestras (20mg) en el eluyente y se filtraron luego con un filtro de PTFE de $0.2\mu\text{m}$ en los viales de SEC.

Un ejemplo de un cromatograma de SEC se proporciona en la Figura 1.4. Se representan el cromatograma de SEC del primer bloque de P(BuMA) y el cromatograma del copolímero P(BuMA-*b*-MAA). El desplazamiento observado en el cromatograma es coherente con una extensión de cadenas entre ambas etapas.

5 Tabla 1.1: Indicación del índice de polidispersidad (PDI) obtenido por SEC para algunos copolímeros descritos en la Tabla 1.2 y 1.3.

Copolímero	PDI – bloque 1	PDI – bloque 2
P(BuMA ₅₉ - <i>b</i> -MAA ₅₅)	1.13	1.21
P(BuMA ₁₂₇ - <i>b</i> -MAA ₅₁)	1.17	1.28
P(BuMA ₃₀ - <i>b</i> -DMA ₁₀₀)	1.16	1.42
P(MMA ₁₅ - <i>b</i> -DMA ₅₅)	1.32	1.20
P(TFEMA ₅₂ - <i>b</i> -MAA ₂₉)	1.23	1.50

Se usó resonancia magnética nuclear (1H NMR) para determinar la conversión de cada polimerización y, por consiguiente, el grado calculado de polimerización (en número: DP_n) para cada bloque.

La 1H NMR se llevó a cabo con un aparato 500MHz (Bruker) en CDCl₃ para el homopolímero y en DMSO para el copolímero.

10 Los espectros de NMR, con la ubicación de los picos de monómeros y polímeros se proporcionan en las Figuras 1.1 y 1.3.

Preparación de otros copolímeros por Síntesis por RAFT.

15 Se sintetizaron varios copolímeros en bloque. El bloque hidrófobo se obtuvo de estireno y varios monómeros de metacrilato tales como TFEMA y EHMA. El bloque hidrófilo estaba compuesto cada vez de unidades de MAA, HEMA o DMA.

Se usó el método descrito anteriormente para la síntesis de P(BuMA_x-*b*-MAA_y), que produjo una síntesis exitosa de P(TFEMA_x-*b*-MAA_y), P(EHMA_x-*b*-MAA_y), P(MMA_x-*b*-DMA_y) y P(BuMA_x-*b*-DMA_y). Las tasas de conversión, los tamaños de los bloques y los tiempos de reacción se proporcionan en la Tabla 1.2:

Tabla 1.2

Copolímero	Bloque 1			Bloque 2		
	DP _n th (unidades)	Conv. / tiempo	DP _n exp x =	DP _n th (unidades)	Conv. / tiempo	DP _n exp y =
P(BuMA _x - <i>b</i> -MAA _y)	69	98%, 2h45	68	59	93%, 2h45	55
P(BuMA _x - <i>b</i> -MAA _y)	136	93%, 2h45	127	60	85%, 3h05	51
P(TFEMA _x - <i>b</i> -MAA _y)	60	98%, 2h15	59	60	84%, 3h15	50
P(BuMA _x - <i>b</i> -DMA _y) ⁱ⁾	30	85 %, 3h00	26	100	79 %, 3h00	95
P(MMA _x - <i>b</i> -DMA _y) ⁱ⁾	15	92 %, 2h30	14	55	98 %, 6h40	54
P(EHMA _x - <i>b</i> -MAA _y)	60	98%, 3h15	59	60	88%, 2h35	53
P(Sty _x - <i>b</i> -HEMA _y) ⁱⁱ⁾	55	40 %, 5 h 00	22	110	55 % 18 h 00	61

20 Tabla 1.2: Datos de síntesis y composición de acuerdo con ¹H NMR. BuMA: butil metacrilato; MAA: ácido metacrílico; TFEMA: trifluoroethyl metacrilato; DMA: N,N-dimetilaminoethyl metacrilato; MMA: metilmetacrilato; EHMA: 2-ethyl hexil metacrilato; Sty: Estireno; HEMA: 2-hidroxietil metacrilato; Conv.: conversión dada en %; DP_n th: grado de polimerización objetivo; DP_n exp: grado de polimerización calculado;

25 i) Los copolímeros con un bloque de DMA pueden clasificarse así como copolímeros anfíflicos cuando están dispersos en solución acuosa de pH bajo.

ii) Síntesis realizada en DMF en vez de IPA.

1b: Preparación de copolímeros en bloque que tienen dos bloques hidrófobos A y B.

Los copolímeros en bloque que tienen dos bloques hidrófobos se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se usó para la preparación de copolímeros $P(BuMA_x-b-MAA_y)$ como se describe en el Ejemplo 1 sección 1a. En la Tabla 1.3 se incluyen ejemplos de las estructuras preparadas por este método:

Tabla 1.3

Copolímero	Bloque 1			Bloque 2		
	DPn th (unidades)	Conv. / tiempo	DPn exp x =	DPn th (unidades)	Conv. / tiempo	DPn exp y =
$P(LMA_x-b-EHMA_y)$ ⁽ⁱ⁾	35	95.3%, 1h30	33	106	100%, 2h05	106
$P(EHMA_x-b-ODMA_y)$ ⁽ⁱ⁾	42	95.2 % 1h15	40	70	100 %, 19h00	70

5 Tabla 1.3: Datos de síntesis y composición de acuerdo con 1H NMR. EHMA: 2-etil hexil metacrilato; LMA: lauril metacrilato; ODMA: octadecil metacrilato; Conv.: conversión dada en %; DPn th: grado de polimerización teórico; DPn exp: el grado experimental de polimerización medida;

i) Síntesis realizada usando RAFT en tolueno

Ejemplo 2: Demostración de formación de micela en un sistema acuoso o disolvente polar

10 Los aglomerados de micelas pueden formarse a partir de los copolímeros del Ejemplo 1 mediante distintas vías. Una de dichas vías se describe a continuación. Se realizaron mediciones de distribución de tamaño usando un Malvern Nano Zetasizer para demostrar la formación de micelas para soluciones de copolímeros en mezclas basadas en agua o en disolventes orgánicos tales como tolueno, acetato de etilo, dodecano, hexano, Exxsol D140, Solvesso 200ND e Isopar V.

15 Producción y caracterización de micelas

1. El copolímero se disolvió en un buen disolvente con la asistencia de una agitación suave (por ejemplo usando un agitador magnético en velocidad baja durante 1 hora).
2. Cuando el polímero se hubo disuelto, se agregó un segundo disolvente gota a gota hasta que alcanzó una cantidad suficientemente grande que se volvió la fase continua. El segundo disolvente elegido fue un disolvente malo para uno de los bloques del copolímero y un buen disolvente para el otro bloque, induciendo así la formación de micelas.
3. Para asegurar que se alcanzara el equilibrio, la mezcla se agitó suavemente durante 2 horas usando un agitador magnético en velocidad baja. Al final de este período, se formaron micelas estables. Las siguientes secciones detallan las condiciones precisas usadas para formar micelas a partir de los copolímeros del Ejemplo 1 en un rango de disolventes.

La Tabla 2.1 muestra las estructuras de los copolímeros usados para este experimento, la concentración de las soluciones micelares y el tamaño de micela registrado en la solución.

Sistemas acuosos y disolventes polares

1. El copolímero se disolvió a 1%p de solución en agua o etanol. Como se describió en las solicitudes de patente WO08071957 y WO10038046, el etanol se usó (a 8%p) si el copolímero no se disolvió directamente en agua u otros disolventes orgánicos.
2. Un segundo disolvente, en este caso agua, metanol o acetato de etilo se agregó gota a gota hasta que se alcanzó una concentración de 0.05-1%p.
3. La solución se agitó suavemente durante al menos 2 horas usando un agitador magnético en velocidad baja para dejar que las micelas se estabilicen en la solución.

Para asegurar una medición precisa, es importante durante el uso del Malvern Nano Zetasizer tener la concentración correcta para una solución de copolímero dada. Se mostró que el rango de concentración óptimo para los ejemplos de la presente era de 0.05-1%p. Las mediciones de distribución de tamaño en la Tabla 2.1 muestran que los copolímeros forman micelas, dado que el diámetro mínimo es 6 – 11 nm y si los copolímeros estuvieran presentes como unímeros, el diámetro sería menor que 5 nm.

Tabla 2.1

Bloque hidrófobo		Bloque hidrófilo		Caracterización con Zetasizer	
Monómero	No. de unidades	Monómero	No. de unidades	Concentración (%p)	Rango de diámetro (nm)

BuMA i)	15	MAA	120	0.25	30 - 90
BuMA i)	59	MAA	54	0.5	6 - 11
BuMA i)	127	MAA	51	0.25	20 - 50
TFEMA i)	20	MAA	140	0.05	30 - 50
EHMA i)	29	MAA	49	0.5	30 - 60
Estireno ii)	22	HEMA	61	1	8 - 30
TFEMA iii)	20	MAA	140	0.05	96-118
EHMA iii)	29	MAA	49	0.05	102-108

Tabla 2.1 Datos de Zetasizer obtenidos de los copolímeros dispersados en medios basados en agua y polares; i) Mediciones realizadas a partir de solución acuosa; ii) Mediciones realizadas a partir de solución de metanol; iii) Mediciones realizadas a partir de solución de acetato de etilo. Mediciones obtenidas usando un Malvern Zetasizer.

- 5 Los datos en la Tabla 2.1 demuestran que las micelas de copolímero pueden formarse en un rango de disolventes polares, con el tamaño de las micelas estando en un rango de 6 a 108nm.

Ejemplo 3. Cristal de recubrimiento en un sistema acuoso

3.a. Recubrimiento capa a capa de un cristal, con una capa de homopolímero que contiene cargas catiónicas y una capa de copolímero polarizado negativamente.

- 10 Se recubrieron cristales de tiometoxam (TMX) con una distribución de tamaño de aproximadamente 2.5 – 5µm (Figura 3.1) con dos capas de copolímeros.

Primero se aplicó en el cristal una capa de homopolímero de polí(doruro de dialidimetilamonio) (PDADMAC) que contenía cargas catiónicas. Luego se aplicó una capa de copolímero polarizado negativamente, P(BuMA(15)-b-MAA(120)) siguiendo el protocolo descrito a continuación.

- 15 El protocolo de recubrimiento requirió que el cristal a recubrirse permaneciera disperso en el medio líquido. En este ejemplo, TMX se recubrió en agua. Como TMX soluble en agua hasta 4.1g/litro, se preparó una solución concentrada saturada de TMX a una concentración mucho más alta que 4.1 g/litro. El procedimiento experimental se detalla a continuación.

- 20 1. Se colocó 1g de partículas de TMX cargadas negativamente en 10ml de solución concentrada saturada de TMX.
2. Se agregaron 10ml de solución de PDADMAC (0.35%p) a la solución de TMX.
3. La muestra se centrifugó durante 30 minutos.
4. La muestra luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm de modo de depositar las partículas en el fondo del tubo.
- 25 5. Tras la centrifugación se eliminaron 15 ml del sobrenadante.
6. Esto se reemplazó por 15 ml de solución concentrada saturada de TMX.
7. La muestra se centrifugó durante 30 minutos.
8. La muestra luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm de modo de depositar las partículas en el fondo del tubo.
- 30 9. Tras la centrifugación se eliminaron 15 ml del sobrenadante.
10. La concentración de la solución luego se llevó a 10ml agregando 5ml de solución concentrada saturada de TMX.
11. Se agregaron 10ml de una solución de 1%p de P(BuMA(15)-b-MAA(120)) a la solución de TMX.
12. La muestra se centrifugó durante 30 minutos.
- 35 13. La muestra luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm de modo de depositar las partículas en el fondo del tubo.
14. Tras la centrifugación se eliminaron 15 ml del sobrenadante.
15. Esto se reemplazó por 15 ml de solución concentrada saturada de TMX.
16. La muestra se centrifugó durante 30 minutos.

17. La muestra luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm de modo de depositar las partículas en el fondo del tubo.

18. Tras la centrifugación se eliminaron 15 ml del sobrenadante.

5 19. La concentración de solución luego se trajo hasta 10ml agregando 5ml de solución concentrada saturada de TMZ.

Nota: El pH de cada solución se ajustó y se mantuvo en pH 9 usando una solución de amoníaco al 35% o una solución de hidróxido de potasio (KOH) 0.1M en agua.

Se extrajo una muestra de la mezcla en la etapa 8 y se analizó mediante microscopía electrónica de barrido. Las imágenes de este recubrimiento final se muestran en la Figura 3.2 (a y b)

10 La Figura 3.2 muestra claramente depósitos micelares en todas las caras, rincones y bordes de los cristales de TMX según lo indica la topografía despareja y los bordes redondos en comparación con los cristales de TMX sin recubrir que se muestran en la Figura 3.1.

3.b. Recubrimiento capa a capa de un cristal con una capa de homopolímero que contiene cargas catiónicas y una capa de copolímero polarizado negativamente.

15 El promotor de la adhesión PDADMAC del ejemplo 3a puede reemplazarse por copolímeros cargados catiónicamente y repitiendo el proceso de 3a de modo de depositar una doble capa de micelas de copolímero. En este ejemplo se depositó una primera capa de copolímero catiónico PDEA(26)-b-PDMA (74 unidades no cuaternizadas y + 22 unidades cuaternizadas) antes de una segunda capa de un copolímero aniónico PDPA(90)-b-PMAA(50); PDEA significa poli(N,N'-diethylaminoethyl metacrilato), PDMA significa poli(N,N'-dimethylaminoethyl metacrilato), PDPA significa poli(diisopropilaminoethyl metacrilato) y PMAA significa ácido polimetacrílico. La Figura 3.3 muestra que el recubrimiento cubre todas las caras, rincones y bordes de los cristales.

20 La presencia de micelas sobre toda la superficie de los cristales de TMX se ilustra claramente en la Figura 3.3a y la comparación de la Figura 3.3b y 3.1b ilustra que la superficie de cristal se modificó significativamente mediante el recubrimiento de superficie.

25 **Mediciones del potencial Z de las partículas de TMX recubiertas**

La deposición de capas de copolímero secuencial en la superficie de los cristales de TMX puede demostrarse mediante mediciones del potencial Z dado que cada capa tiene una carga diferente: (PDEA(26)-b-PDMA(74+22) tiene una carga positiva y PDPA(90)-b-PMAA(50) una negativa. Usando mediciones del potencial Z es posible rastrear la deposición de al menos 5 capas cargadas alternativamente, como se muestra en la Figura 3.4.

30 El procedimiento de recubrimiento, usando una capa de homopolímero o una capa de copolímero como un pre-tratamiento de promoción de la adhesión para la deposición posterior de una segunda capa de copolímero se realizó en TMX y tetraacetiletilendiamina (TAED). Además, varios tipos de copolímeros participaron en este procedimiento de recubrimiento demostrando que este procedimiento es flexible y fácilmente adaptable La Tabla 3.1 resume un rango de sistemas preparados usando el procedimiento de recubrimiento descrito anteriormente. Las Figuras 3.5-3.7 demuestran la deposición de micelas en todas las caras de TMX y TAED.

Tabla 3.1

Activos	1a capa	2a capa	Figura No
	Catiónica	Aniónica	
TMX	-----	-----	3.1
TMX	PDADMAC	P(BuMA(15)-b-MAA(120))	3.2
TMX	PDADMAC	P(TFEMA(20)-b-MAA(140))	3.5
TMX	PDEA(26)-b-PDMA(74+22)	PDPA(90)-b-PMAA(50)	3.3
TMX	PBuMA(26)-b-PDMAEMA(100)	P(BuMA(15)-b-MAA(120))	3.6
TAED	PDADMAC	P(BuMA(15)-b-MAA(120))	3.7

TMX: Tiametoxam; TAED: tetraacetiletilendiamina; PBuMA: polibutil metacrilato; PDAMAC: cloruro de poli(dialidimétalamonio); PDEA: poli(N,N'-diethylaminoethyl metacrilato); PDMA: poli(N,N'-dimethylaminoethyl metacrilato); PDPA: poli(N,N'-diisopropilaminoethyl metacrilato); PMAA: ácido polimetacrílico; PTFEMA: poli(trifluoroethyl metacrilato).

40 Tabla 3.1: Descripción de cristales recubiertos de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente invención.

Ejemplo 4: Reticulación y alteración de perfiles de disolución

La reticulación se describe como la interacción física y/o química entre cadenas del copolímero dibloque AB. La reticulación puede tomar lugar en el núcleo de las micelas, en la corona de las micelas y/o entre las coronas de dos micelas contiguas.

En este ejemplo, la reticulación de micelas de copolímeros se usa para reducir la solubilidad de un material cristalino recubierto en agua. Las micelas que comprenden copolímeros dibloque AB se depositaron en la superficie de cristales de un material cristalino (por ejemplo un farmacéutico o un agroquímico) en medios líquidos acuosos y en base a aceite. La adición de moléculas de diamina lineales y cíclicas a este sistema llevó a la modificación de la topología del recubrimiento micelar. Esto también resultó en una reducción en la tasa de liberación del material cristalino en agua.

10 Ejemplo de reticulación en un sistema basado en agua.

TMX se recubrió con Poli(BuMA₅₈-b-MAA₅₄) usando el protocolo descrito en el Ejemplo 3a. Tras el recubrimiento la muestra se reticuló tras el procedimiento descrito a continuación.

1. Un compuesto de diamina (ver la Tabla 4.1 para la relación de masa y molar en comparación con las funciones MAA en el copolímero) se agregó a la solución (1g de TMX recubierto en solución concentrada saturada) y se centrifugó durante 48 horas.

2. La mezcla luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm y se eliminaron aproximadamente 8ml del sobrenadante líquido. Se agregó la misma cantidad de solución concentrada saturada de TMX y la mezcla se centrifugó nuevamente durante 30 minutos.

3. La mezcla luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm y se eliminaron aproximadamente 8ml del sobrenadante líquido, se agregaron 8ml de la solución concentrada saturada de TMX.

4. La muestra se secó al vacío a 50°C durante 8 horas, eliminando así todos los disolventes.

Se realizó una prueba de liberación visual (es decir observación de la velocidad y grado de la disolución) en las partículas recubiertas antes y después de la reticulación. Se encontró que las muestras reticuladas se disolvieron a una tasa más lenta en comparación con las muestras sin reticular.

25 Las muestras reticuladas y sin reticular se pesaron antes y después de 8 horas en agua de modo de medir la pérdida de peso porcentual. Los resultados se muestran en la Tabla 4.1. Ellos confirman la observación de la tasa de liberación visual: las muestras de TMX recubiertas con copolímeros reticulados muestran menor pérdida de peso, en otras palabras menor disolución que las muestras recubiertas con copolímero sin reticular.

Tabla 4.1

Reticulador	Relación molar entre funciones de ácido carboxílico y funciones de amina	Masa de reticulador usado (g)	% de pérdida de peso
Testigo (recubierto pero no reticulado)	-	0.0000	84
Metíleno bis(cidohexilamina)	1 : 1.0	0.0715	54
Metíleno bis(cidohexilamina)	1 : 2.1	0.1454	35
Metíleno bis(cidohexilamina)	1 : 3.1	0.2170	38
Hexametilendiamina	1 : 2	0.0348	41
Hexametilendiamina	1 : 2.4	0.0708	36
Hexametilendiamina	1 : 3.6	0.1057	34

30 Tabla 4.1: Porcentajes de pérdida de peso de las partículas de TMX recubiertas

Para realizar el análisis de tasa de liberación, se pesaron 45-55mg de cada muestra precisamente en un frasco para polvo de 60ml y se agregaron 50ml de solución dispersante (0.1%p/p de Aerosol OTB, 0.5%p/p MorwetD425 en agua DI) en tiempo cero. Las muestras luego se colocaron en un rodillo que se movía a 20 rpm. Se realizó una medición de punto de tiempo de TMX en solución extrayendo 3ml de solución y pasándola a través de un filtro de jeringa de 0.45µm. El filtrado luego se analizó mediante HPLC para determinar la concentración de TMX. El análisis se realizó mediante HPLC usando un Agilent 1100 (equipado con un autoinyector), una COLUMNA DE ACE 50 X 3.0 MM ACE 3µM C18, NÚMERO DE ARTÍCULO ACE-111-0503 y fases móviles de (A) Acetonitrilo + 0.1% ácido fórmico y (B) ASTM II agua + 0.1% ácido fórmico. El análisis se llevó a cabo con una carga de inyección de 5µl y temperatura de columna de 40°C. Los datos se recolectaron en un rango de puntos de tiempo.

El contenido de TMX total de las muestras se determinó pesando 30-50mg de cada polvo seco precisamente pesado en una cápsula de pesada de aluminio. La cápsula de pesada luego se colocó en un matraz volumétrico y se agregaron 50ml de acetonitrilo. El matraz se agitó con movimientos circulares hasta que se formó una solución incolora. Esta solución se analizó usando las condiciones de HPLC descritas previamente.

- 5 La Tabla 4.2 muestra la cantidad de liberación de TMX luego de 1, 8 y 24 horas como un porcentaje de la concentración de TMX total medida mediante el método descrito previamente.

Tabla 4.2

tiempo (horas)	Sin reticulador	Reticulador hexametilen-diamina 1:1.5	Reticulador Metileno bis(cidohexilamina)1:1.5
1	100	18	29
4	100	28	44
24	100	34	81

10 Tabla 4.2: Cantidad de tiametoxam liberado en períodos de tiempo 1, 4 y 24 horas como un porcentaje del contenido total medido. Ambos reticuladores estuvieron presentes en una relación molar de 1:1.5 entre funciones de COOH y diamina.

Ejemplo 5: Demostración de deposición de polímero aumentada usando micelas de copolímero

15 El procedimiento de recubrimiento descrito en el Ejemplo 3 se usó para depositar 4 capas de electrolito de homopolímero (PDADMAC / PNaSS / PDADMAC / PNaSS) en cristales de TMX, muestra 5.1; y 4 capas de micelas de copolímero (P(BuMA₂₆-DMAEMA₉₅ (50% cuaternizado)/P(BuMA₁₅-MAA₁₂₀)/ (P(BuMA₂₆-DMAEMA₉₅ (50% cuaternizado)/ P(BuMA₁₅-MAA₁₂₀) en cristales de TMX, muestra 5.2.

20 Las muestras se secaron luego a 40°C en un horno de vacío a 1000mbar por debajo de la presión atmosférica durante toda la noche. Luego de este período se observó que el líquido se eliminó y las partículas recubiertas en seco de TMX permanecieron. Se pesaron precisamente 30-50mg de cada polvo seco en una cápsula de pesada de aluminio. La cápsula de pesada luego se colocó en un matraz volumétrico y se agregaron 50ml de acetonitrilo. El matraz se agitó en círculos hasta que se formó una solución incolora. Esta solución se analizó para determinar el contenido total del TMX presente. El análisis se realizó mediante HPLC usando un Agilent 1100 (equipado con un autoinyector), una COLUMNA DE ACE de 50 X 3.0 MM ACE 3 μ M C18, NÚMERO DE ARTÍCULO ACE-111-0503

25 y fases móviles de (A) Acetonitrilo + 0.1% Ácido fórmico y (B) ASTM II agua + 0.1% Ácido fórmico. El análisis se llevó a cabo con una carga de inyección de 10 μ l y una temperatura de columna de 40C. La Tabla 5. 1 detalla las relaciones de fase móvil usadas durante el análisis.

Tabla 5.1

Tiempo (mins)	Fase móvil (A)	Fase móvil (B)	Tasa de flujo (ml / min)
0	1	99	2
1.8	60	40	2
2.8	95	5	2
3.0	1	99	2
4.0	1	99	2

Tabla 5.1: Relaciones de fase móvil para el análisis de contenido total de TMX.

El contenido total de las muestras de TMX se muestra en la Tabla 5.2

Tabla 5.2

Referencia de muestra	Contenido de TMX total en la muestra %p/p	Contenido de recubrimiento total (%p/p)
(a) Muestra 5.1	98.55	1.45
(b) Muestra 5.2	91.16	8.84

- 30 Tabla 5.2 Contenido total de tiametoxam (TMX) de las muestras recubiertas por 4 capas de (a) homopolímero; y (b) 4 capas de micelas de copolímero

La Tabla 5.2 demuestra claramente que se depositó más de 6 veces el peso del polímero usando micelas de copolímero en vez de homopolímero.

Ejemplo 6: Aumento del tamaño de las micelas mediante adición química

Está bien establecido que el tamaño de la micela puede aumentarse agregando químicos que se dividen en el núcleo de la micela. En este ejemplo demostramos que las micelas de los copolímeros en el Ejemplo 1 pueden cargarse con químicos de modo que se observe un aumento del tamaño de partícula. La observación de la alteración del tamaño en presencia de dichos químicos es una demostración adicional de la presencia de micelas.

- 5 Se disolvió el copolímero (0.1g, 0.5%p) en etanol (1.6g, 8%p) con agitación en un frasco con tapa de rosca de 120 ml. Se agregó agua (18.5g, 91.5%p) gota a gota en esta mezcla, siempre con agitación. Cuando la mezcla se volvió turbia, la agitación se detuvo. Finalmente se vertió estireno (40g, el doble de la masa de la solución acuosa) sobre la fase acuosa. El sistema de dos fases se dejó equilibrar durante dos días. La fase inferior, que contenía las micelas cargadas, se extrajo usando una pipeta y se almacenó para el análisis y/o uso adicional. (Los porcentajes en peso se proporcionan en comparación con el agua)

Se usó un Malvern Nano Zetasizer para monitorear el tamaño de micelas de copolímero luego de la adición de químicos. En primera instancia, se agregó estireno a las micelas de copolímero de P(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀). Las mediciones de distribución de tamaño que se muestran en la Tabla 6.1 muestran que el diámetro de micela mínimo aumentó de 20 a 30 nm.

- 10 15 Como era de esperar, un mayor aumento en el tamaño de micela puede obtenerse usando micelas con un núcleo hidrófobo mayor, por ejemplo aquellas formadas a partir de copolímero P(BuMA₁₂₇-b-MAA₅₁). En este caso, las mediciones de distribuciones de tamaño que se muestran en la Tabla 6.1 demuestran un aumento de 29% en el tamaño promedio de las micelas.

Tabla 6.1

	P(BuMA ₁₅ -b-MAA ₁₂₀)	P(BuMA ₁₂₇ -b-MAA ₅₁)
Antes de la carga	20 - 70nm	20 - 50nm
Luego de la carga	30 - 70nm	30 - 60nm

- 20 Tabla 6.1 Medición de distribución de tamaño antes y luego de la carga del copolímero

El aumento en el tamaño de micela en presencia de estireno es una prueba adicional de que se formaron micelas.

Ejemplo 7: Recubrimiento de cristales de griseofulvina

Los cristales de griseofulvina se recubrieron con dos capas de copolímero usando el protocolo como se describe en la sección 3a.

- 25 Los copolímeros usados fueron Poli(BuMA₆₀-b-MAA₅₅) y Poli(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀) a 0.4, 1, 2.5 y 5%p.

Una imagen de SEM que demuestra el recubrimiento de griseofulvina con PDADMAC a 0.35%p y Poli(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀) a 1%p pueden verse en la Figura 7.1.

Ejemplo 8 – Administración dirigida de fotoprotectores a la interfaz de cristal

- 30 El núcleo de la micela puede cargarse hinchado como se demuestra en el Ejemplo 6. En este ejemplo el tamaño de micela se aumentó por adición de un fotoprotector y se demostró el impacto en la fotoestabilidad de un agroquímico recubierto con dichas micelas recubiertas. La adición del fotoestabilizador puede realizarse antes de recubrir el ingrediente activo con las micelas de copolímero.

- 35 Para cargar la micela antes de recubrir se preparó una solución de Poli(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀) en etanol (1g de polímero, 8g de etanol), para lo cual se agregaron 0.5g de 2,6-di-butil-4-metil-fenol. Luego de una disolución completa se agregó una solución de agua y amoníaco (35%p) para preparar una solución de copolímero de 1%p a pH 9. Esta solución micelar luego se usó para recubrir 0.86 g de partículas de benzoato de emamectina usando el método a continuación.

1. Se colocó 1g de partículas de benzoato de emamectina en 10ml de agua desionizada y se sometió a agitación vortical suave para dispersar las partículas.
2. Se agregaron 10 ml de la solución de P(BuMA(15)-b-MAA(120))/ 2,6-di-butil-4-metil-fenol descrita anteriormente a la dispersión de benzoato de emamectina.
3. La muestra se centrifugó durante 30 minutos.

- 45 Los expertos en la técnica reconocerán que puede agregarse opcionalmente un promotor de la adhesión. Los expertos en la técnica también reconocerán que la carga de las micelas no se optimizó para este ejemplo y que es posible una hinchazón adicional de las micelas.

El abordaje posterior a la carga se describe a continuación.

- Una solución micelar de 1%p de Poli(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀) a pH 9 se preparó en agua (1%p de polímero, 8%p de etanol, 91%p de solución de agua/amoníaco).
 - Se pesaron 0.86g de benzoato de emamectina y se colocaron en un tubo de centrífuga y se agregaron 8.6 ml de agua.
 - La muestra luego se sometió a agitación vortical de modo de dispersar lentamente el activo.
 - Se agregaron 8.6ml de 1% de solución micelar y la muestra se centrifugó durante 30 mins.
 - Luego se agregaron 0.22g de 2,6-di-butil-4-metil-fenol y 1.72g de sulfonato de lignina [PolyfonTM H] y la dispersión se centrifugó hasta que quedara homogénea (en este ejemplo la muestra se centrifugó durante 1 hora).
- 10 La caracterización mediante SEM de la muestra recubierta demuestra la asociación de las micelas de copolímero cargadas con las partículas de cristal de benzoato de emamectina, Figura 8.1.
- La fotoestabilidad de las muestras recubiertas se evaluó irradiando muestras y midiendo la concentración restante de benzoato de emamectina; reuniendo datos para un número de puntos de tiempo se puede determinar la semivida para la benzoato de emamectina bajo irradiación.
- 15 Se prepararon diluciones de 50ppm de dispersiones de benzoato de emamectina en agua ultra-pura. Se aplicaron 8 x 2μl de estas diluciones a portaobjetos de microscopio y se irradió a 750W/m² con muestras tomadas luego de irradiaciones de 0, 1h, 3h, 6h, 17h y 25horas. Los depósitos se eliminaron de los portaobjetos usando disolvente 40/50/10 MeCN/0.1% H3PO4/THF y se analizó mediante LC de fase inversa con detección de MS. Los estándares se prepararon del siguiente modo:
 - 20 - Se agregaron directamente gotas de 8 x 2μl directamente en viales de cromatografía líquida e inmediatamente el disolvente se agregó antes de almacenar a 4°C hasta el análisis.
 - Las muestras de tiempo cero se prepararon dispensando gotas de 8 x 2μl de solución de aplicación en un portaobjetos de microscopio de vidrio, permitiendo que el disolvente se evaporara e inmediatamente eliminando el depósito mediante inmersión en el disolvente de lavado.
 - 25 La Tabla 8.1 demuestra el impacto de fotoprotectores en el núcleo micelar en la semivida de benzoato de emamectina.

Descripción	Concentración de benzoato de emamectina (%p/p)	Poli(BuMA ₁₅ -b-MAA ₁₂₀) (%p/p)	2,6-di-butil-4-metil-fenol (%p/p)	Relación entre sulfonatos de lignina y benzoato de emamectina	Semivida de prueba de benzoato de emamectina (horas)
Benzoato de emamectina sin recubrir	4.8	2.4	-	-	8
Benzoato de emamectina recubierta con copolímero	4.8	2.4	-	-	6
Benzoato de emamectina recubierta con copolímero y sulfonatos de lignina	4.4	2.2	-	2:1	8
Benzoato de emamectina recubierta con copolímero + (BHT) posterior a la carga + sulfonatos de lignina	4.4	2.2	1.1	2:1	14

Tabla 8.1 Efecto de micelas de copolímero y fotoprotectores en la semivida de Benzoato de emamectina

Ejemplo 9: Preparación de polímeros y copolímeros en bloque para la formación de micelas en líquidos apolares

- 30 El tratamiento de superficie de la presente invención es hidrófobo. Los copolímeros descritos en este ejemplo son copolímeros en bloque AB que comprenden un bloque A básicamente hidrófobo y un bloque B básicamente hidrófobo o hidrófilo que tiene una afinidad diferente por, o un parámetro de solubilidad diferente dentro, de los medios líquidos donde los copolímeros se dispersan en comparación con el bloque A de modo que las micelas se forman en el medio líquido.

El bloque A puede comprender uno o más monómeros, por ejemplo; estireno (S) y derivados de estireno, metacrilato y derivados tales como 2-etil hexil metacrilato (EHMA), lauril metacrilato (LMA), octadecil metacrilato (ODMA), glicidil metacrilato (GMA) y óxido de propileno (PO). Los expertos en la técnica apreciarán que la síntesis descrita en este ejemplo no se limita a los monómeros listados aquí.

- 5 En el presente ejemplo, el bloque B hidrófobo o hidrófilo estaba compuesto por ácido metacrílico (MAA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) o 2-etil hexil metacrilato pero los expertos en la técnica comprenderán que también pueden existir otros monómeros que conducen a un bloque hidrófilo.

Los copolímeros usados en la presente se produjeron mediante transferencia de cadena por adición – fragmentación reversible (RAFT) de acuerdo con el protocolo descrito en las solicitudes de patente WO08071957 y WO10038046 o mediante polimerización mediada por nitróxido (NMP) de acuerdo con el protocolo descrito en WO2007/057620A1. Por lo tanto los copolímeros en bloque pueden prepararse mediante técnicas de polimerización viviente controladas, tales como polimerización de transferencia de grupo (GTP), polimerización radical por transferencia atómica (ATRP) y transferencia activada regenerada por electrones (ARGET) o transferencia activada generada por electrones (AGET) que pueden sintetizar homopolímeros y copolímeros en bloque bien definidos.

- 15 Los ejemplos de la composición de copolímeros nuevos preparados se proporcionan en la Tabla 9.2.

A) Uso de RAFT para sintetizar copolímeros

En este ejemplo, además de las estructuras descritas en WO08071957 y WO10038046, se produjeron nuevas estructuras de copolímeros mediante polimerización por RAFT usando el agente de RAFT, 2-cianoisopropil ditiocarbonato (CPDB). Si bien el actual ejemplo prepara el copolímero en bloque CPDB, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otros agentes RAFT.

Síntesis RAFT de copolímero Poli(EHMA-*b*/bloque-MAA): P(EHMA-*b*-MAA)

Se preparó una serie de copolímeros poli[EHMA_x-*b*-MAA_y] mediante polimerización por RAFT usando CPDB como agente de transferencia de cadena, azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador y propano-2-ol (IPA) como un disolvente. La síntesis fue un proceso de dos etapas: Primero, el bloque hidrófobo (EHMA) se sintetizó, luego la síntesis del bloque hidrófilo (MAA) se inició a partir del homopolímero PEHMA.

a) *Síntesis del bloque A: PEHMA.*

Se agregaron EHMA (15g, 75.7mmol, 60eq), CPDB (0.31g, 1.26mmol, 1eq), AIBN (0.10g, 0.63mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 6.82g, 114mmol) en un matraz de dos cuellos con un agitador magnético equipado con una columna de enfriamiento. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno y se calentó a 90°C en un baño de aceite controlado termostáticamente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó con agitación durante un mínimo de 2 horas 30 minutos (en este ejemplo 3h15min). Se extrajo una muestra de la mezcla bruta y se analizó mediante cromatografía de exclusión (SEC – ver Figura 9.4) y mediante Resonancia Magnética Nuclear (¹H NMR). Se determinó una conversión de 98% mediante ¹H NMR en CDCl₃, por lo tanto el producto resultante fue homopolímero P(EHMA)_x donde x = 59.

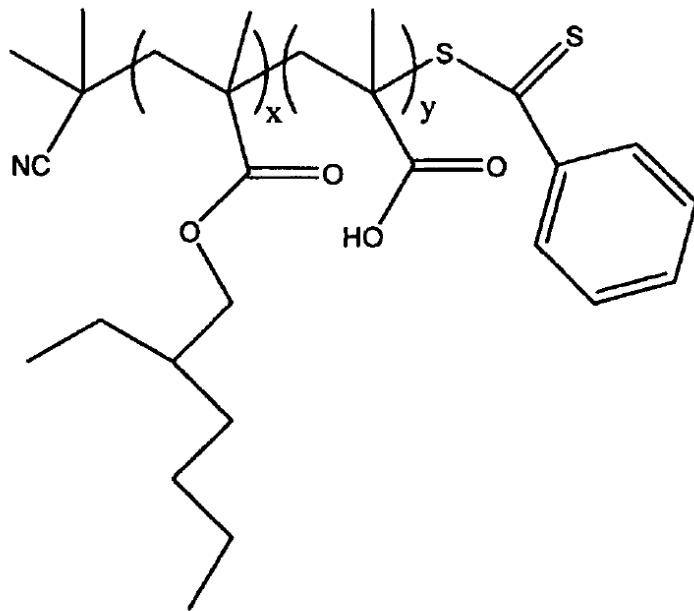
35 b) *Síntesis del bloque B a partir del bloque A*

Treinta minutos luego del final de la primera síntesis, se agregó MAA (6.54g, 76.0mmol, 60 q), AIBN (0.10g, 0.64mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 45.39g, 757mmol) en otro matraz que contenía un agitador magnético. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno.

40 Al final de la primera síntesis (en el presente ejemplo 3h15min), el baño de aceite controlado termostáticamente se eliminó para detener la polimerización. La mezcla que contiene el segundo monómero luego se transfirió en el matraz de dos cuellos inicial a través de una cánula. Este matraz se calentó nuevamente a 85°C en el baño de aceite controlado termostáticamente (equipado con una columna de enfriamiento) bajo atmósfera de nitrógeno para lograr la preparación del segundo bloque de copolímero. Luego de un mínimo de 2h30min (en este ejemplo 2h35min) se extrajo una muestra de la mezcla bruta y se analizó mediante ¹H NMR y SEC (Figura 9.4).

45 Se midió una conversión de 88% mediante ¹H NMR en DMSO. El producto resultante se determinó como copolímero P(EHMA_x-*b*-MAA_y) donde x= 59 e y = 53.

Se prepararon otros polímeros P(EHMA_x-*b*-MAA_y) con x=68 e y=25 y con x=33 e y=21. La estructura genérica de los copolímeros P(EHMA_x-*b*-MAA_y) correspondientes se proporciona a continuación.



Fórmula 9.1: Estructura genérica del $P(EHMA_x-b-MAA_y)$ sintetizado mediante RAFT

Los copolímeros $P(EHMA_x-b-MAA_y)$ también pueden prepararse mediante NMP, ATRP, GTP y polimerización aniónica indirecta.

5 Preparación de otros copolímeros mediante síntesis RAFT.

Se sintetizaron varios copolímeros en bloque. El bloque A se obtuvo a partir de varios monómeros basados en metacrilato tales como EHMA, LMA, ODMA y TFEMA. El bloque B estuvo compuesto de unidades hidrófilas tales como MAA y HEMA, o monómeros hidrófobos tales como EHMA. En este caso, el tolueno fue el disolvente usado para la síntesis en vez de isopropanol.

- 10 Se usó el método descrito anteriormente para la síntesis de $P(EHMA_x-b-MAA_y)$ que condujeron por ejemplo a la síntesis exitosa de $P(LMA_x-b-EHMA_y)$ y $P(ODMA_x-b-MAA_y)$. Las tasas de conversión, tamaños de bloque y tiempo de reacción se proporcionan en la Tabla 9.2.

Para la síntesis de $(PEHMA_{51}-r-PGMA_{22})-b-PMAA_{47}$ se usó el siguiente protocolo:

a) *Síntesis del bloque A: PGMA y EHMA*

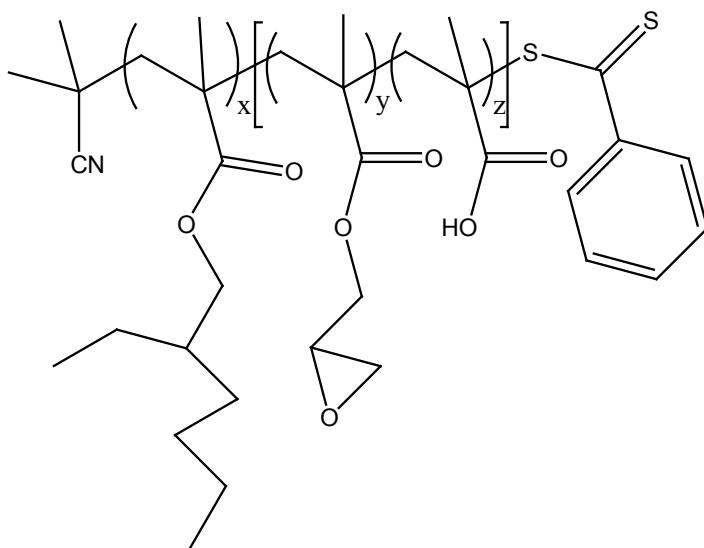
- 15 Se agregaron GMA (3.29g, 23.2mmol, 25.6eq), EHMA (11.01g, 55.6mmol, 61.3eq), CPDB (0.22g, 1mmol, eq), AIBN (0.08g, 0.5mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 24.32g, 407mmol) en un matraz de dos cuellos que contenía un agitador magnético equipado con una columna de enfriamiento. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno y se calentó a 82°C durante 5 horas en un baño de aceite termostáticamente controlado en una atmósfera de nitrógeno y luego se redujo a 70°C durante otras 16 horas. Se retiró una muestra para análisis por NMR. Se midió una conversión de 93% de GMA y 89% de EHMA mediante 1H NMR en $CDCl_3$.

b) *Síntesis del bloque B a partir del bloque A*

Treinta minutos antes de la finalización de la primera síntesis se agregaron MAA (4.7882g, 55.6mmol, 56.4eq), AIBN (0.0771g, 0.5mmol, 0.5eq) e IPA (disolvente, 24.5034g, 408.7mmol) en otro matraz que contenía un agitador magnético. La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno.

- 25 Al cabo del primer análisis se retiró el baño de aceite termostáticamente controlado para detener la polimerización. La mezcla que contenía el segundo monómero luego se transfirió al matraz de dos cuellos inicial a través de una cánula. Este matraz se calentó nuevamente a 82°C durante 4 horas en el baño de aceite termostáticamente controlado (equipado con una columna de enfriamiento) en una atmósfera de nitrógeno y luego se redujo a 70°C durante 16 horas para lograr la preparación del segundo bloque del copolímero. Los polímeros se precipitaron en éter dietílico y se secaron en un horno de vacío a 40°C.

Se midió una conversión de 82% de MAA mediante 1H NMR en DMSO. Se determinó que el producto resultante era copolímero de $(PEHMA_x-r-PGMA_y)-b-PMAA_z$, en donde $x = 51$, $y = 22$ y $z = 47$.



Fórmula 9.2: Estructura genérica de (PEHMAX-r-PGMAy)-b-PMAAz sintetizado por RAFT

B) Uso de NMP para sintetizar copolímeros

5 En este ejemplo, de acuerdo con el protocolo descrito en la patente WO2007/057620A1, se produjeron nuevas estructuras de copolímeros mediante polimerización NMP usando el agente de NMP Blocbuilder®. Si bien este ejemplo prepara el copolímero en bloque usando Blocbuilder®, los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otros agentes de NMP.

Síntesis por NMP de PS_x-b-(HEMA_y-r-PS_z)

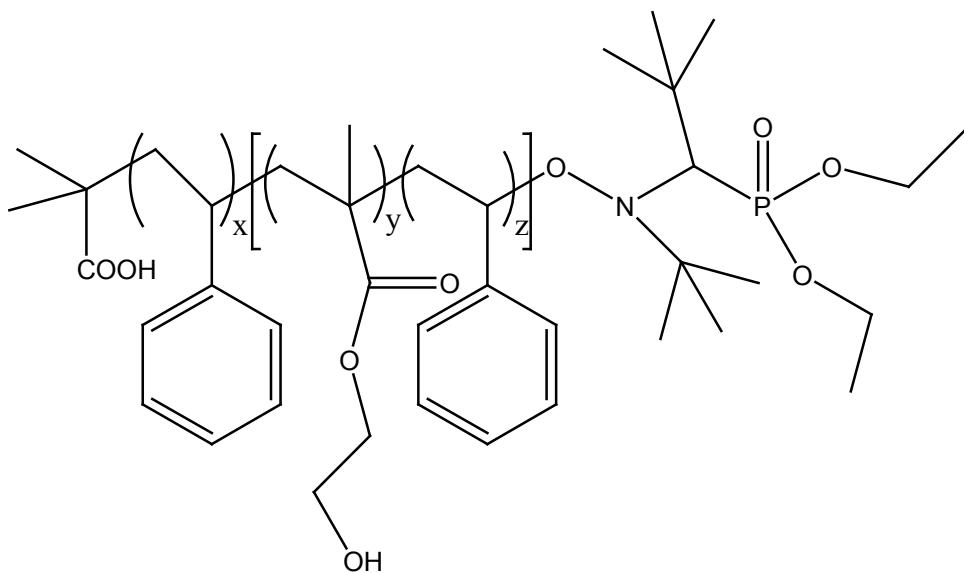
10 En la primera etapa se usaron las siguientes condiciones para la síntesis de PS con un grado de polimerización objetivo de 55. Se agregaron estireno (15.00g, 0.14mol) y Blocbuilder® (1.00g, 2.62mmol) a un matraz de fondo redondo de 100ml equipado con un agitador magnético. El matraz de la reacción se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 20 minutos y luego se calentó a 90°C en un baño de aceite temostáticamente controlado en una atmósfera de nitrógeno. Después de 78 h 40 min de polimerización se retiró una muestra y se analizó mediante ¹H NMR (CDCl₃). Se determinó una conversión de 76.9% mediante ¹H NMR en CDCl₃, por lo que el producto resultante fue homopolímero de PS_x, en donde x = 42.

15 Al cabo de esta etapa se agregaron 15g de clorofomo para solubilizar el PS. La mezcla de reacción se precipitó por goteo en 300ml de metanol frío y luego se filtró en papel. El producto se secó en un horno de vacío.

20 En una segunda etapa se agregaron PS recientemente sintetizado (1.00g, 0.23mmol), estireno (0.24g, 2.32mmol), HEMA (2.95g, 22.7mmol) y dimetilformamida (DMF, 4.02g, 0.55mmol) a un matraz de fondo redondo de 50ml equipado con un agitador magnético. Se solubilizó PS en DMF usando un baño sónico (20min). El matraz de la reacción se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 20 minutos y luego se calentó a 90°C en un baño de aceite temostáticamente controlado en una atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas de polimerización se retiró una muestra y se analizó mediante ¹H NMR (DMSO). Se determinó una conversión de 90.0% para HEMA y 8.0% para estireno mediante ¹H NMR en DMSO, por lo que el producto resultante fue copolímero de dibloque PS_x-b-(HEMA_y-r-PS_z), en donde x = 42, y = 90 y z = 8.

25 Al cabo de esta etapa se agregaron 7mL de DMF para solubilizar el copolímero. La mezcla de reacción se precipitó por goteo en 300ml de éter frío y luego se filtró en papel. El producto se secó en un horno de vacío.

Se preparó otro PS_x-b-(HEMA_y-r-PS_z) con x = 86, y = 57 y z = 0 y con x = 74, y = 30 y z = 10. La estructura genérica de los correspondientes copolímeros de PS_x-b-(HEMA_y-r-PS_z) se proporciona a continuación.



Fórmula 9.3: Estructura genérica del PSx-b-(HEMAy-r-PSz) sintetizado

C) Caracterización

5 Se utilizó SEC para determinar la masa molar promedio en número (M_n) y de esta forma demostrar el aumento de la masa molar debido a la adición del segundo bloque durante la polimerización. También se utilizó SEC para determinar el índice de polidispersidad ($PDI = M_w/M_n$, en donde M_w es la masa molar promedio en peso) de los polímeros y copolímeros, siendo necesario un PDI bajo para lograr micelas regulares.

Las muestras se inyectaron en el equipo de SEC (2 columnas PLgel Mixed-c de 5 micrones) y el análisis se llevó a cabo como se describe a continuación

- 10 - El eluyente estaba compuesto por tetrahidrofurano (THF) para copolímeros de P(EHMA_x-*b*-MAA_y) y DMF para copolímeros de PS_x-*b*-(HEMA_y-r-PS_z) (tasa de flujo de elución: 1ml/min, tiempo de ejecución: 30 min).
- El cálculo (para el análisis de datos) se hizo con una curva de calibración basada en poli(metil metacrilato).
- Antes de inyectar las muestras de polímero que contenían unidades de ácido metacrílico se llevó a cabo una reacción de metilación para convertir los grupos ácidos en ésteres de metilo usando trimetilsilildiazometano como agente metilante con el fin de solubilizar los polímeros en THF para realizar el análisis.
- 15 - Las muestras (20mg) se disolvieron en el eluyente y luego se filtraron con un filtro de PTFE de 0.2 μ m en los viales de la SEC.

20 Un ejemplo de cromatograma de SEC se proporciona en la Figura 9.4. Se representan el cromatograma de SEC del primer bloque de P(EHMA) y el cromatograma del copolímero P(EHMA-*b*-MAA). El desplazamiento observado en el cromatograma es coherente con una extensión de cadenas entre ambas etapas.

Tabla 9.1

Copolímero	PDI – bloque 1	PDI – bloque 2
P(EHMA ₅₉ - <i>b</i> -MAA ₅₃)	1.68	1.85
P(S ₄₂ - <i>b</i> -[HEMA ₉₀ -r-S ₈])	1.31	2.03
P(S ₈₆ - <i>b</i> -HEMA ₅₇)	1.65	1.58
P(S ₇₄ - <i>b</i> -[HEMA ₃₀ -r-S ₁₀])	1.43	1.84
P(LMA ₃₃ - <i>b</i> -EHMA ₁₀₆)	1.23	1.62

Tabla 9.1: Indicación de PDI obtenido mediante SEC para algunos copolímeros descritos en la Tabla 9.2

Se usó ¹H NMR para determinar la conversión de cada polimerización y el grado de polimerización (en número: DP_n) calculado para cada bloque.

- 25 Se llevó a cabo ¹H NMR con un aparato de 500MHz (Bruker), en CDCl₃ para el homopolímero y en DMSO para el copolímero.

Tabla 9.2

Copolímero	Bloque 1			Bloque 2		
	DPn th (unidades)	Conv. / tiempo	DPn exp x =	DPn th (unidades)	Conv. / tiempo	DPn exp y =
P(EHMA _x -b-MAA _y) (i)	60	98%, 3h15	59	60	88%, 2h35	53
P(S _x -b-[HEMA _y -r-S _z]) (ii)	80	92%, 70h30	74	y: 50 z: 10	60%, 24h	y = 30 z = 10
P(S _x -b-HEMA _y) (ii)	55	76.9%, 78h40	42	y: 100 z: 10	90%, 18h	y = 90 z = 8
P(LMA _x -b-EHMA _y) (iii)	35	95.3%, 1h30	33	106	100%, 2h05	106
P(EHMA _x -b-ODMA _y) (iii)	42	95.2 1h15	40	70	100%, 19h00	70

Tabla 9.2: Síntesis y datos de composición de acuerdo con ¹H NMR; EHMA: 2-etyl hexil metacrilato; HEMA: 2-hidroxietil metacrilato; MAA: ácido metacrílico; S: estireno; LMA: lauril metacrilato; ODMA: octadecil metacrilato; Conv.: conversión dada en %; DPn th: grado de polimerización objetivo; DPn exp: grado de polimerización calculado;

- 5 ii) Síntesis realizada usando RAFT en IPA
iii) Síntesis realizada usando NMP en DMF
iv) Síntesis realizada usando RAFT en tolueno

Ejemplo 10: Demostración de formación de micelas en medios líquidos apolares

10 Pueden formarse aglomerados micelares a partir de los copolímeros del Ejemplo 9. Se llevaron a cabo mediciones de distribución de tamaño usando un Malvern Nano Zetasizer en soluciones en disolventes apolares tales como dodecano, hexano, Exxsol D140, Solvesso 200ND e Isopar V.

- 15 1. Para demostrar la formación de micelas en disolvente apolar se preparó una solución (10 a 20ml) de copolímero mediante disolución del polvo de copolímero en THF (Sigma-Aldrich) (1%p).
2. Una vez disuelto el polímero se agregó un segundo disolvente por goteo tal como se indica en la Tabla 10.1 hasta que se alcanzó una cantidad lo suficientemente grande como para que se volviera la fase continua. Para las mediciones de la distribución del tamaño, esto fue cuando la concentración del copolímero alcanzó ~0.01%p.
3. Para asegurarse de que se hubiera alcanzado el equilibrio, la mezcla se agitó suavemente durante más de una hora (mezclando con un agitador magnético en velocidad baja).

20 Para asegurar una medición exacta del Malvern Nano Zetasizer se variaron concentraciones del copolímero de forma que la muestra estuviera en el rango de detección óptimo del instrumento para el polímero que se estaba examinando. Las mediciones de distribución del tamaño que se ilustran en la Tabla 10.1 muestran que los copolímeros forman micelas, ya que el diámetro mínimo medido fue de 20nm y si los copolímeros estaban presentes como unímeros, el diámetro hubiera sido menor que 5nm. En todos los casos se formó una solución clara luego de la etapa 1. Los resultados de la Tabla 10.1 demuestran que en cada caso se formaron micelas luego de la etapa 3.

25 Ejemplos de micelas de copolímeros hidrófobos que se prepararon de acuerdo con el procedimiento general se describen en la Tabla 10.1.

Distribución de tamaño luego de la etapa 3 (nm)				
Dodecano	Hexano	Exxsol D140	Solvesso 200ND	Isopar V
230 - 240	100 - 110	95 - 105	20 - 80	25 - 70

Tabla 10.1: Mediciones de tamaño de micela de copolímero P(Etil Hexil MA(29)-b-MAA(48)) en medios líquidos apolares. Mediciones recabadas usando un Malvern Nano Zetasizer.

Ejemplo 11 - Recubrimiento de una partícula cristalina

30 Se preparó una solución de copolímero mediante disolución del copolímero en un buen disolvente (tolueno / THF) con agitación suave. Una vez que se obtuvo una solución homogénea se agregó un segundo disolvente (por ejemplo, hexano / Isopar V) a la mezcla mediante adición por goteo. La concentración final del copolímero en solución fue de 0.4%p. El segundo disolvente se seleccionó de forma tal que fuera un disolvente de mala calidad o

- no disolvente para uno de los bloques y un buen disolvente para el otro bloque. La mezcla de agitó suavemente y se dejó reposar durante más de 2 horas para permitir que los copolímeros se equilibraran y formaran micelas. Cuando el sistema de micelas hubo alcanzado el equilibrio se agregó 1g de cristales de TMX molidos con aire a la mezcla. La muestra luego se centrifugó durante al menos 2 horas para asegurar un mezclado completo y, así, dar tiempo a que las micelas recubrieran los cristales de TMX individuales. La Tabla 11.1 muestra combinaciones posibles, pero no taxativas, de copolímeros y disolventes orgánicos que forman micelas y que pueden usarse para recubrir cristales.

Tabla 11.1

Mezclas	Activos de copolímero	Etapa 1: Adición del solvente bueno		Etapa 2: Adición del segundo solvente	
		Nombre	Volumen (g)	Nombre	Volumen (g)
1	PEHMA(59)-b-PMAA(53)	Tolueno	0.96	Hexano	9
2	PEHMA(59)-b-PMAA(53)	Tolueno	0.96	Isopar V	9
3	PEHMA(59)-b-PMAA(53)	THF	0.96	Hexano	9
4	PEHMA(59)-b-PMAA(53)	THF	0.96	Isopar V	9
5	PEHMA(29)-b-PMAA(48)	Tolueno	0.96	Hexano	9
6	PEHMA(29)-b-PMAA(48)	Tolueno	0.96	Isopar V	9
7	PEHMA(29)-b-PMAA(48)	THF	0.96	Hexano	9
8	PEHMA(29)-b-PMAA(48)	THF	0.96	Isopar V	9

PMAA: ácido polimetacrílico; PEHMA polietilhexilmetacrilato

- 10 Tabla 11.1: Composición de soluciones de copolímeros en hexano apolar y en Isopar V

Las soluciones de copolímeros en la Tabla 11.1 se usaron para recubrir partículas de TMX usando la metodología esbozada anteriormente. Las Figuras 11.1 y 11.2 demuestran que se han depositado micelas desde las soluciones orgánicas.

- 15 Las Figuras 11.1 y 11.2 ilustran claramente la deposición de micelas desde diferentes disolventes orgánicos en todas las caras del cristal, incluidas esquinas y bordes de TMX.

Ejemplo 12: Reticulación de micelas de copolímeros

La reticulación se describe como la interacción física y/o química entre cadenas del copolímero en dibloque AB. La reticulación puede llevarse a cabo en el núcleo de las micelas, en la corona de las micelas y/o entre las coronas de las dos micelas contiguas.

- 20 En este ejemplo, la reticulación de las micelas del copolímero se utilizó para reducir la solubilidad de un material cristalino recubierto en agua. Las micelas que comprenden copolímeros en dibloque AB se depositaron en la superficie de cristales de un material cristalino (por ejemplo un producto farmacéutico o agroquímico) en medios líquidos en base a aceite. La adición de moléculas de diamina lineales o cíclicas a este sistema condujo a la modificación de la topología del recubrimiento micelar. Esto también resultó en una disminución de la tasa de liberación del material cristalino en agua en comparación con el material cristalino recubierto con micelas de copolímero sin reticular.

Ejemplo de reticulación en sistema en base a aceite

Se recubrió TMX usando el mismo protocolo que en el ejemplo 11.

- 30 Se preparó una solución de copolímero (10g) mediante disolución del copolímero (PEHMA51-r-PGMA22)-b-PMAA47 en un buen disolvente (THF) con agitación suave. Una vez que se obtuvo una solución homogénea se agregó un segundo disolvente a la mezcla usando adición gota a gota. La concentración final del copolímero en la solución fue de 0.4%p. El segundo disolvente se seleccionó de forma tal que fuera un disolvente de mala calidad o no disolvente para uno de los bloques y un buen disolvente para el otro bloque. La mezcla se agitó suavemente y se dejó durante 24 horas de modo de permitir que los copolímeros se equilibraran en micelas. Cuando el sistema de micelas alcanzó el equilibrio, se agregó 1g de cristales de TMX molidos con aire a la mezcla. La muestra luego se dejó centrifugar durante 24 horas de modo de asegurar la mezcla completa y por lo tanto permitir tiempo para las micelas para recubrir los cristales de TMX individuales.

Luego se realizó la reticulación.

5. Se agregó un compuesto de diamina (ver la Tabla 12.1 para la relación de masa y molar en comparación con las funciones MAA en el copolímero) a la solución y se centrifugó durante 24 horas.

6. La mezcla luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm y se eliminaron aproximadamente 9ml del sobrenadante líquido. Se agregó la misma cantidad de solución concentrada saturada de TMX basada en agua y la mezcla se centrifugó nuevamente durante 30 minutos.

7. La mezcla luego se centrifugó durante 2 minutos a 2000 rpm y se eliminaron aproximadamente 9ml del sobrenadante líquido.

8. La muestra luego se secó al vacío a 50°C durante 8 horas, eliminando así todos los disolventes.

10

Tabla 12.1

Reticulador	Relación molar de funciones (ácido carboxílico + epoxi) en comparación con amina	Masa de reticulador usada (g)
Testigo (recubierto pero no reticulado)	-	
Hexametilendiamina (0.4 %p)	1 : 3.8	0.0348
Hexametilendiamina (5 %p)	1 : 1.1	0.1566

Tabla 12.1 Porcentajes de pérdida de peso de las partículas de TMX recubiertas

Para realizar el análisis de tasa de liberación, se pesaron 45-55mg de cada muestra precisamente en un frasco para polvo de 60ml y se agregaron 50ml de solución dispersante (0.1%p/p de Aerosol OTB, 0.5%p/p MorwetD425 en agua desionizada) en tiempo cero. Las muestras luego se colocaron en un rodillo que se mueve a 20 rpm. Se realizó una medición de punto de tiempo de TMX en solución extrayendo 3ml de solución y pasándola a través de un filtro de jeringa de 0.45µm. El filtrado luego se analizó mediante HPLC para determinar la concentración de TMX. El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un Agilent 1100 (equipado con un autoinyector), una COLUMNA ACE 50 X 3.0 MM DE ACE 3µM C18, NÚMERO DE ARTÍCULO ACE-111-0503 y fases móviles de (A) Acetonitrilo + 0.1% ácido fórmico y (B) ASTM II agua + 0.1% ácido fórmico. El análisis se llevó a cabo con una carga de inyección de 5 µl y temperatura de columna de 40°C. Los datos se recogieron en un rango de puntos de tiempo.

15 20 25 El contenido total de TMX de las muestras se determinó pesando 30-50mg de cada polvo seco precisamente pesado en una cápsula de pesada de aluminio. La cápsula de pesada luego se colocó en un matraz volumétrico y se agregaron 50 ml de acetonitrilo. El matraz se agitó suavemente con movimientos circulares hasta que se formó una solución incolora. Esta solución se analizó usando las condiciones de HPLC descritas previamente.

La Tabla 12.2 muestra la cantidad de TMX liberado luego de 1 y 4 horas como un porcentaje de la concentración de TMX total medida mediante el método descrito previamente.

Tabla 12.2

tiempo (horas)	Poli(EHMA ₆₁ -r-GMA ₂₂ -b-MAA ₄₇) sin reticulador	Poli(EHMA ₆₁ -r-GMA ₂₂ -b-MAA ₄₇) reticulado (relación 1:1.5 entre GMA y HMDA)	Poli(EHMA ₆₁ -r-GMA ₁₃ -b-MAA ₂₁) (relación 1:1.5 entre GMA y HMDA)
1	79	36	59
4	84	70	70

30 **Ejemplo 13: Uso de micelas de una solución apolar para recubrir activos usados en el campo de la lavandería.**

Se recubrieron cristales de percarbonato de sodio agregando una solución micelar de copolímero de Poli(PS₄₂-b-HEMA₆₉) a 0.4 y 5%p en DMF/Solvesso.

El protocolo descrito en el Ejemplo 11 se usó para recubrir percarbonato de sodio. Véase la Figura 13.1.

35 El protocolo descrito en el Ejemplo 11 se usó para recubrir cristales de carbonato de sodio con micelas de Poli(PS₄₂-b-HEMA₄₅) a través de un medio líquido DMF/Solvesso™ 200. Véase la Figura 13.2.

Ejemplo 14: Uso de micelas basadas en aceite para recubrir activos usados en el campo de enmascaramiento del sabor

Se eligió Bitrex dado que es el químico más amargo conocido por el hombre, y tiene características físicas y químicas similares a muchos productos farmacéuticos.

El protocolo descrito en el Ejemplo 11 se usó para recubrir Bitrex, denatonio benzoato con micelas de copolímero de Poli(EHMA₆₀-b-MAA₅₅) a través de un medio líquido DMF/SolvessoTM 200. Véase la Figura 14.1.

5 **Prueba de tasa de liberación visual**

Se monitoreó la tasa de liberación visualmente de modo de comparar el Bitrex sin recubrir con las partículas de Bitrex recubiertas 5%p. Se agitaron 0.4 mg de muestra en 10ml de agua y se observó durante 8 horas. Luego de 15 minutos el Bitrex sin recubrir se disolvió completamente pero luego de 8 horas las partículas recubiertas aún estaban presentes. Véase la Figura 14.2.

10 **Medición de tasa de liberación de UV/Vis**

Se agitaron 100mg en 40ml de agua de Bitrex sin recubrir y se agitó 5%p de Bitrex recubierto durante un período de 10 minutos y se obtuvieron muestras en varios intervalos de tiempo. Se eliminaron 2ml de la mezcla en cada intervalo de tiempo para el análisis.

15 El contenido total de las muestras determinado mediante el pesado preciso de 17.5mg de 5%p de partículas de Bitrex recubiertas se sonó hasta que las partículas recubiertas se disolvieron completamente en 25ml de agua y se analizaron mediante UV/Vis. Se obtuvo una medición de contenido total de 57.75%. Véase la Figura 14.2.

Tabla 14.1

Tiempo (minutos)	% liberación de Bitrex	
	Sin recubrir	Recubierto
5	99.6	46.5
15	99.8	64.9

Tabla 14.1 % de liberación de Bitrex recubierto con micelas y sin recubrir relativo al contenido total como se determina mediante mediciones UV/vis.

REIVINDICACIONES

1. Una partícula cristalina orgánica recubierta de al menos 10 micelas que comprenden en sí mismas un copolímero en bloque AB que comprende (i) un primer bloque A hidrófobo, que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un homopolímero de un monómero de acrilato o alquilacrilato; un copolímero que comprende dos o tres monómeros diferentes seleccionados de monómeros de acrilato o alquilacrilato; un homopolímero de un monómero de un derivado estirénico; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de derivados estirénicos; un homopolímero de un monómero de alqueno o dieno; un copolímero que comprende dos monómeros diferentes seleccionados de monómeros de alqueno y dieno; un homopolímero de un monómero heterocíclico; y un copolímero en gradiente o bloque aleatorio alternante que comprende monómeros seleccionados de monómeros de acrilato, monómeros de alquilacrilato, monómeros de derivados estirénicos, monómeros de alqueno y monómeros de dieno; y (ii) un segundo bloque hidrófobo B o un bloque hidrófilo B que tiene diferente afinidad que el bloque A por el medio líquido en el cual los copolímeros AB están dispersos de forma tal que se formen micelas.
- 5 2. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en la reivindicación 1 donde la partícula es o comprende un compuesto biológicamente activo.
- 10 3. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en la reivindicación 2 donde el compuesto biológicamente activo es un producto agroquímico o farmacéutico.
- 15 4. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la mayor dimensión de la partícula es de 5mm a 10nm.
- 20 5. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el polímero tiene un peso molecular de 3000 a 100000 Daltones.
6. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde las micelas tienen una dimensión mayor de 3 a 500nm.
- 25 7. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde las micelas comprenden cada una de 10 a 1000 moléculas copoliméricas.
8. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde las micelas son reticulables.
- 30 9. Una partícula cristalina orgánica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la partícula está totalmente recubierta por las micelas.
10. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde los núcleos de las micelas contienen un químico.
- 35 11. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en la reivindicación 10 donde el químico contenido en los núcleos de las micelas es un fotoprotector.
12. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en la reivindicación 10 donde el químico contenido en los núcleos de las micelas es un compuesto biológicamente activo.
- 35 13. Una partícula cristalina orgánica como se revindica en la reivindicación 10 donde el químico contenido en los núcleos de las micelas es un adyuvante.
- 40 14. Una composición que comprende una pluralidad de partículas cristalinas orgánicas recubiertas donde cada una de dichas partículas es una partícula cristalina orgánica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
15. Una composición como se revindica en la reivindicación 14 donde la composición es una composición sólida.
16. Una composición como se revindica en la reivindicación 14 donde las partículas cristalinas orgánicas están dispersas en un líquido.
- 45 17. Una composición como se revindica en la reivindicación 16 donde la relación en peso entre el copolímero y el líquido es de 1:100000 a 1:1.
18. Una composición como se revindica en la reivindicación 16 o 17 donde el líquido comprende agua.
19. Una composición como se revindica en la reivindicación 16 o 17 donde el líquido es no acuoso.
20. Una composición como se revindica en la reivindicación 19 donde las micelas son micelas inversas.

21. Un proceso de preparación de una partícula cristalina orgánica recubierta como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende la etapas de
- (a) formar micelas del copolímero, y
 - (b) mezclar las micelas con una partícula cristalina orgánica.
- 5 22. Un proceso como se revindica en la reivindicación 21 donde las micelas son reticuladas antes, durante o después de mezclar las micelas con la partícula cristalina orgánica.
- 10 23. Uso de una partícula cristalina orgánica como se revindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o el uso de una composición como se revindica en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 para combatir o controlar una plaga agrícola, donde la partícula cristalina orgánica es o comprende un compuesto biológicamente activo que es un producto agroquímico.

ES 2 600 856 T3

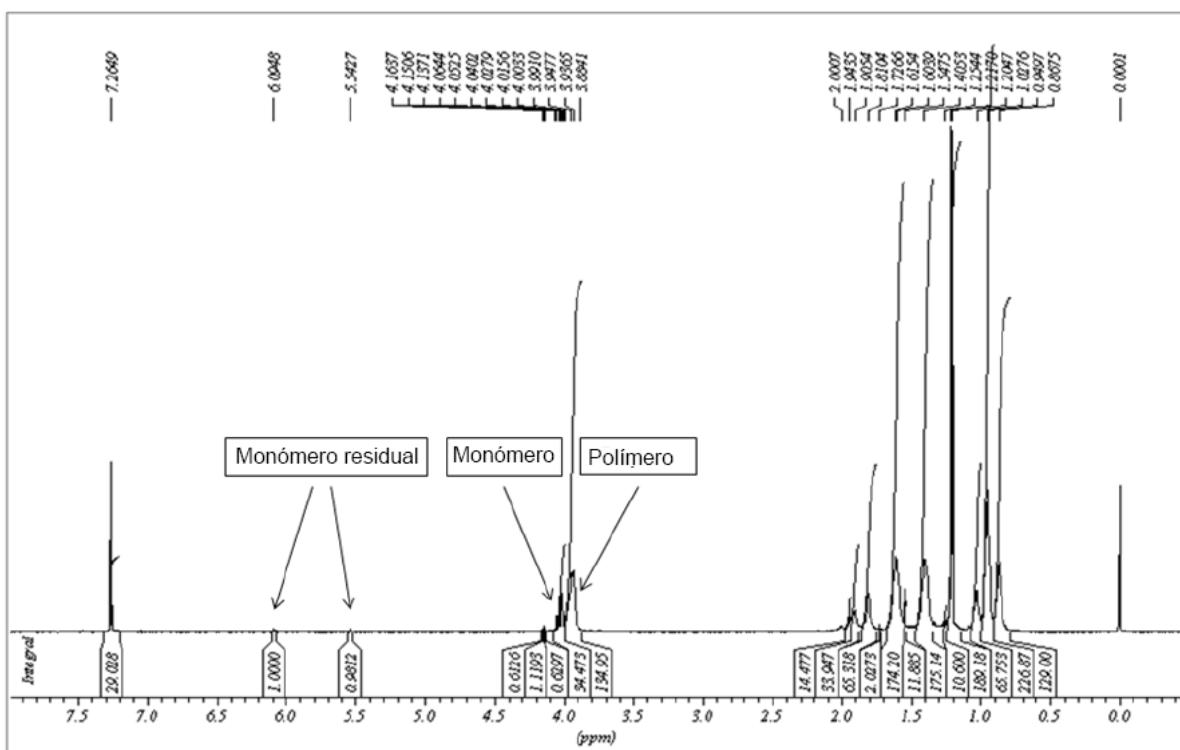


Figura 1.1: espectros de ^1H NMR en CDCl_3 para el homopolímero $\text{PBuMA}_{(68)}$

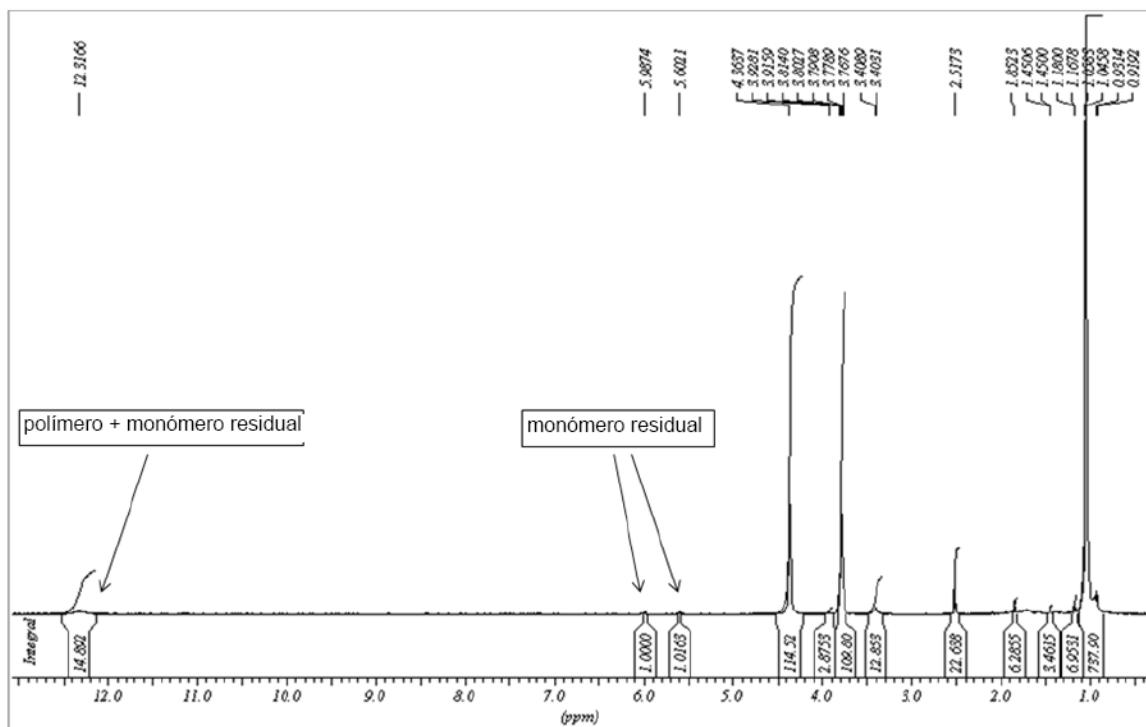


Figura 1.3: Espectros de ^1H NMR en DMSO para el copolímero $\text{P}(\text{BuMA}_{69}-b-\text{MAA}_{59})$

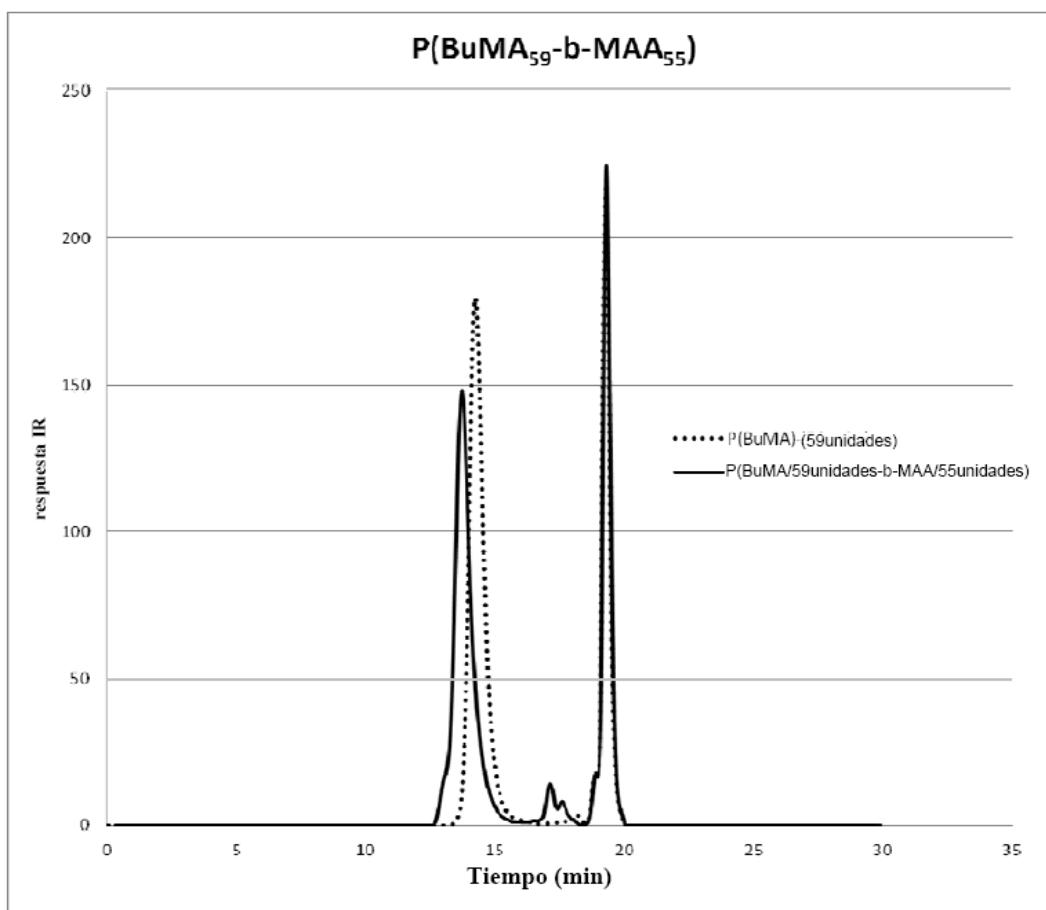


Figura 1.4: Cromatograma de SEC para el homopolímero $\text{PBuMA}_{(59)}$ (línea punteada) y el copolímero $\text{PBuMA}_{(59)}\text{-b-PMAA}_{(55)}$ (línea continua).

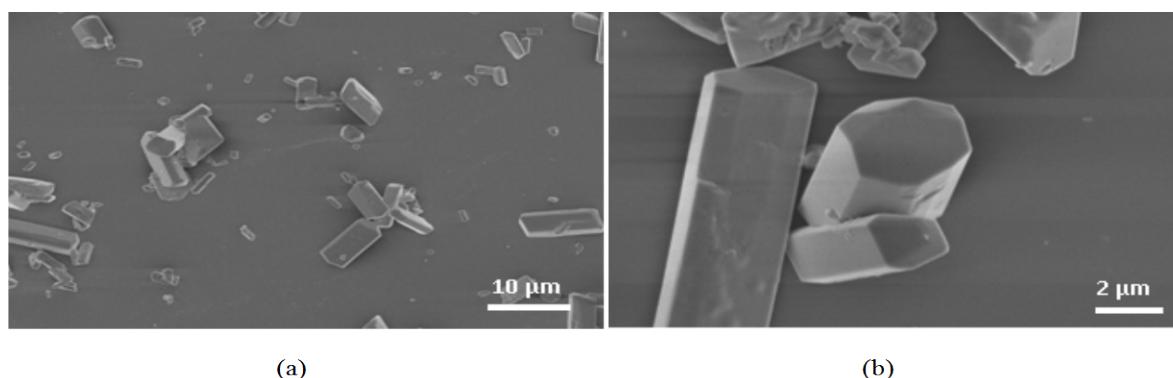


Figure 1 Scanning electron micrographs of uncoated TMX air milled crystals

Figura 3.1 Micrografía de electrones de escaneo de cristales de TMX molidos con aire sin recubrir

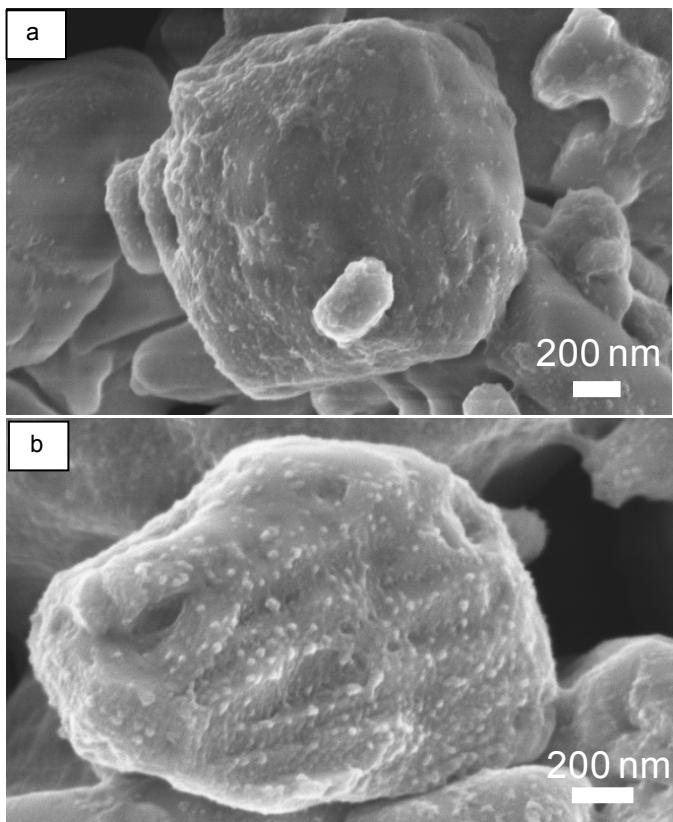


Figura 3.2 Micrografía de elección secundaria de cristales de tiametoxam recubiertos con PDADMAC y BuMA₁₅/MAA₁₂₀ recolectados usando un LEO 1530 Gemini FEGSEM con sistema INCA 350 EDX de Oxford Instruments. (a) y (b) muestran deposición de micelas en cristales con forma irregular.

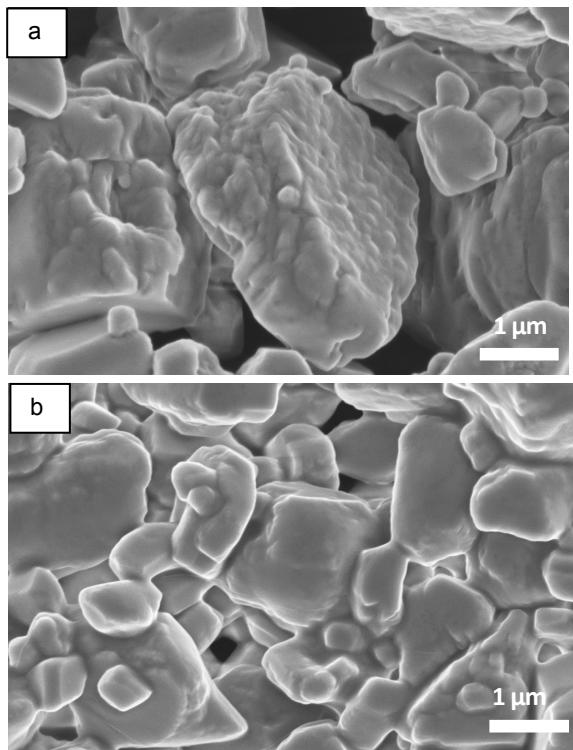


Figura 3.3 partículas molidas por aire de TMX recubiertas con (a) una capa de PDEA(26)-b-PDMA(74 + 22) y (b) una segunda capa de PDPA(90)-b-PMAA(50)

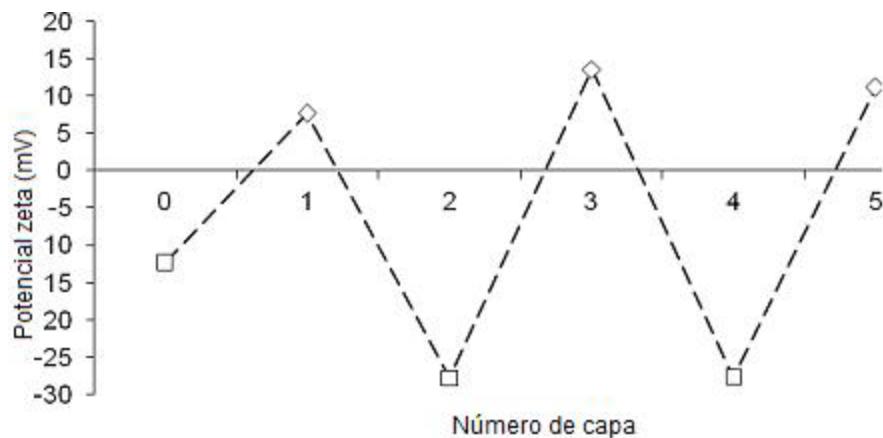
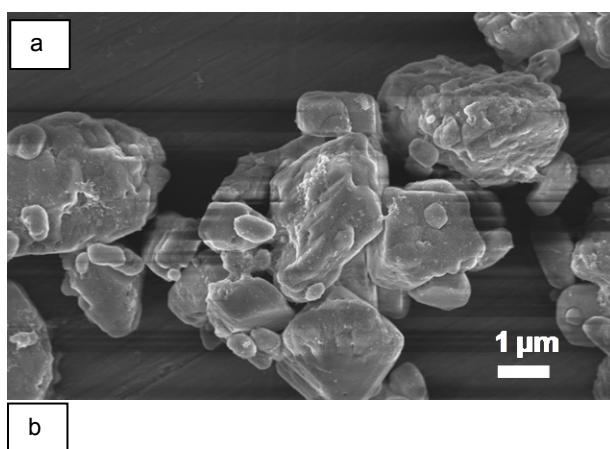


Figura 3.4 Mediciones del potencial Z para cristales de TMX recubiertos con (PDEA(26)-b-PDMA(74+22), que proporciona una lectura positiva y PDPA(90)-b-PMAA(50) que proporciona una lectura negativa. Mediciones obtenidas usando un Malvern Nano ZetaSizer.



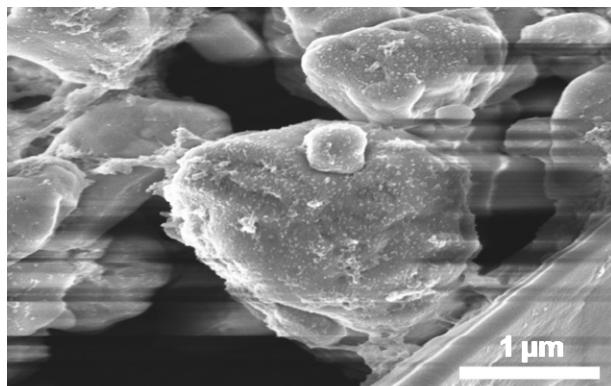


Figura 3.5 – Recubrimiento de TMX luego de la deposición sucesiva de PDADMAC - P(TFEMA(20)-b-MAA (140)) – sistema de 2 capas

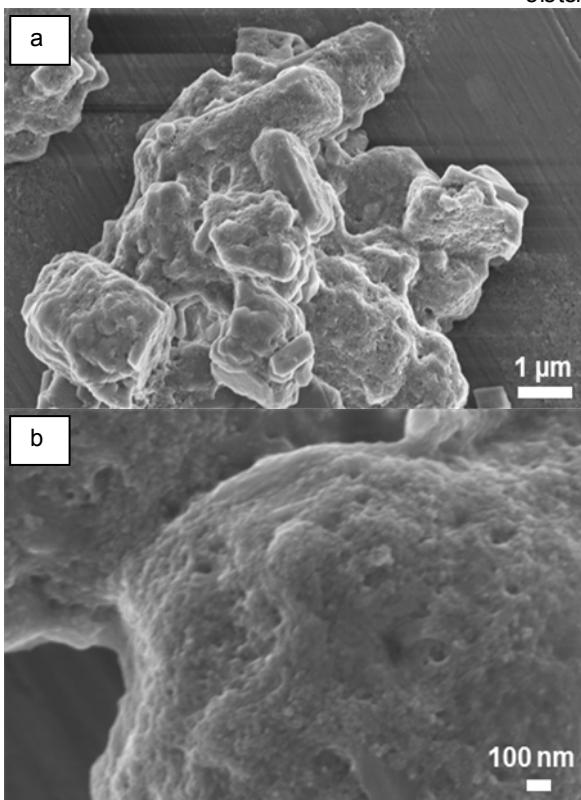


Figura 3.6 – Recubrimiento de TMX luego de la deposición sucesiva de BuMA (26)-b-PDMAEMA(100) y P(BuMA(15)-b-MAA(120)) – sistema de 4 capas (a) baja ampliación (b) alta ampliación

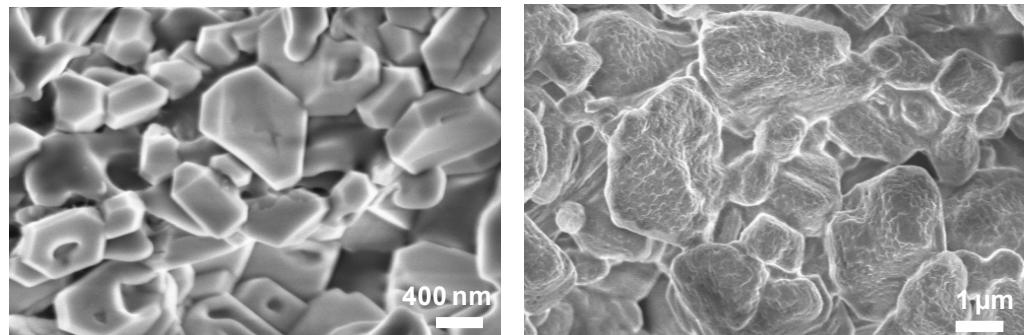


Figura 3.7 – Recubrimiento de TAED luego de la deposición sucesiva de PDADMAC y P(BuMA(15)-b-MAA(120)) – sistema de 2 capas (a) sin recubrir (b) recubierto

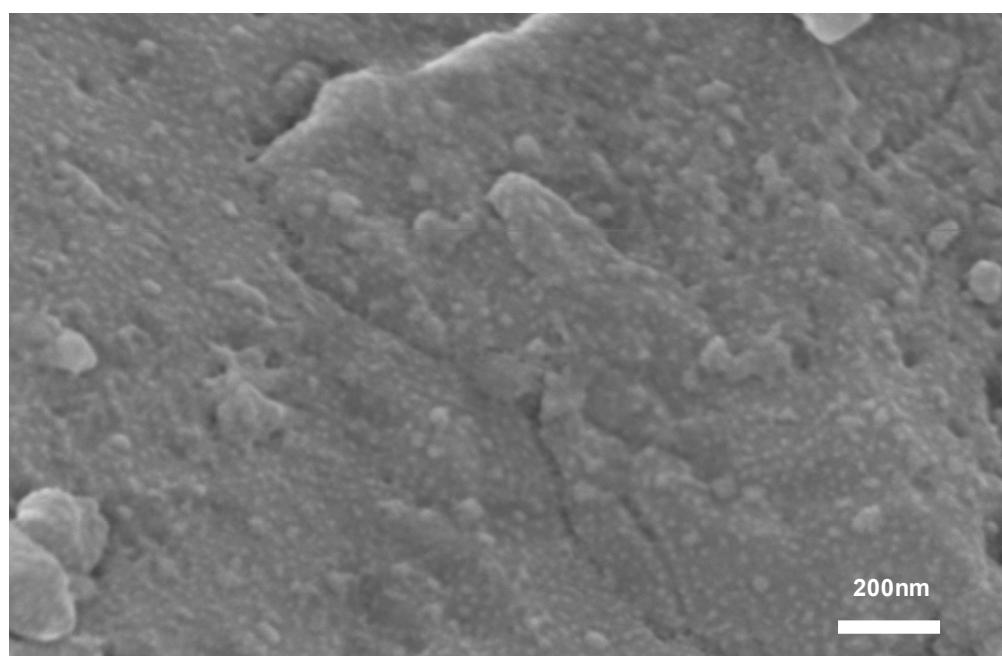


Fig. 7.1 Alta ampliación de imagen de SEM de una partícula de griseofulvina recubierta con una solución de PDADMAC a 0.35%p y recubrimiento micelar

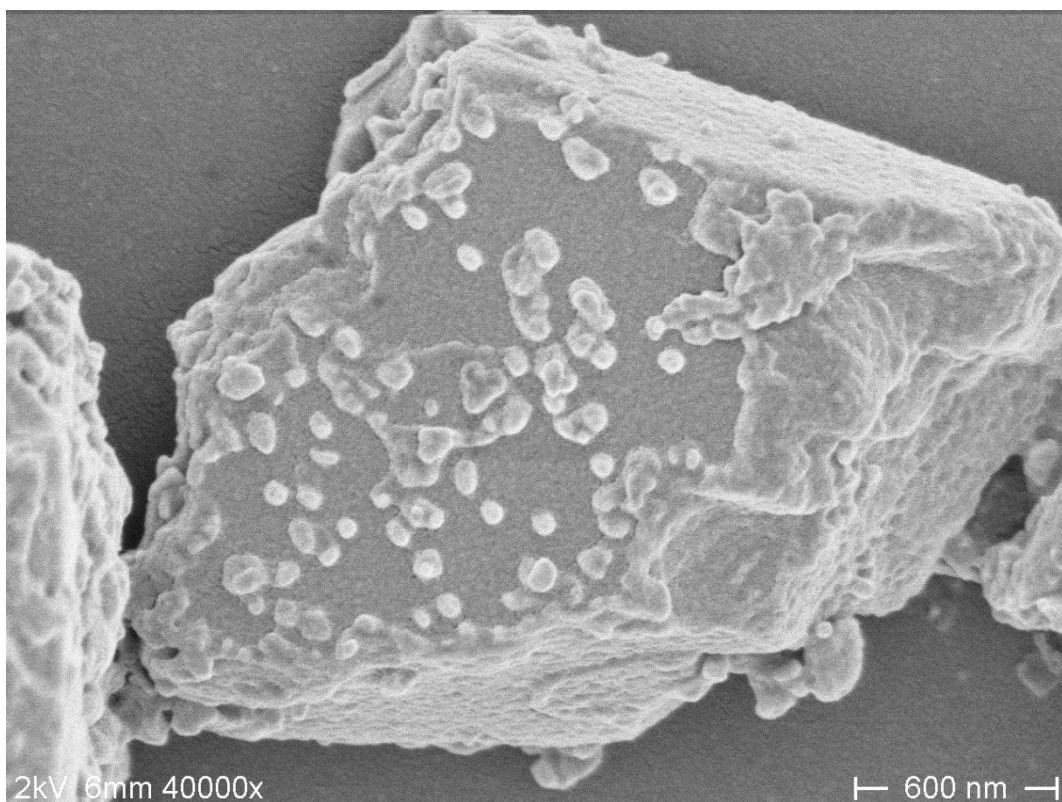


Figura 8.1 Imagen de SEM de una partícula de cristal de benzoato de emamectina recubierta con micelas Poli(BuMA₁₅-b-MAA₁₂₀) cargadas con 2,6-di-butil-4-metil-fenol.

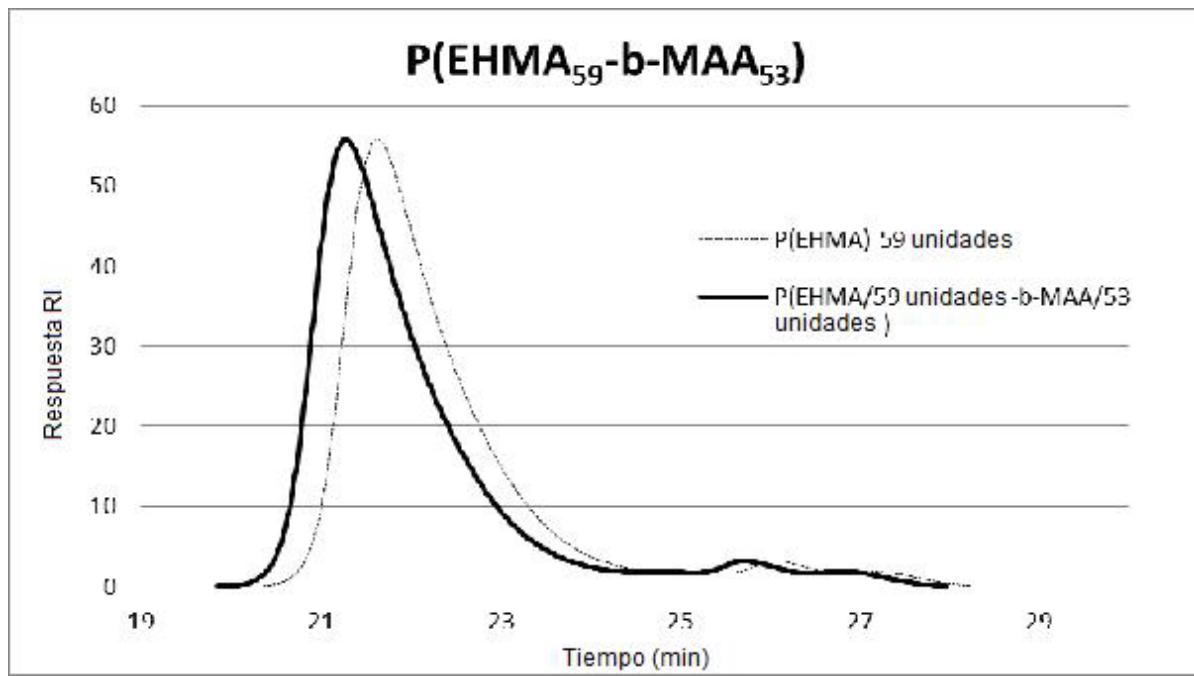
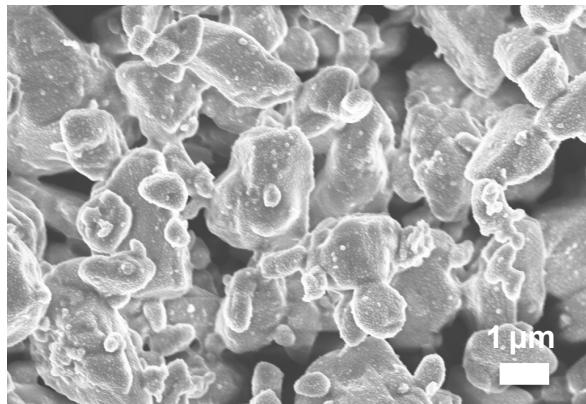
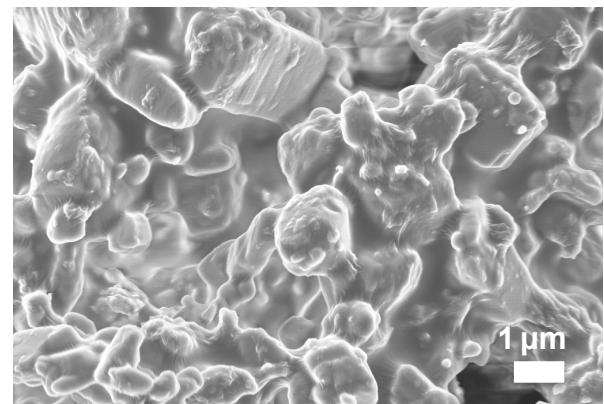


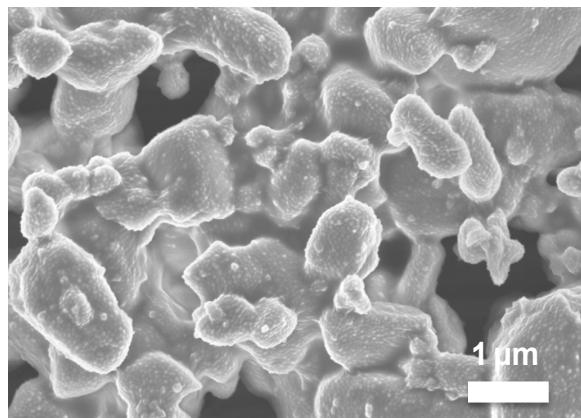
Figura 9.4: Cromatograma de SEC para el homopolímero PEHMA₍₅₉₎ (línea punteada) y el copolímero PEHMA₍₅₉₎-b-PMAA₍₅₃₎ (línea entera)



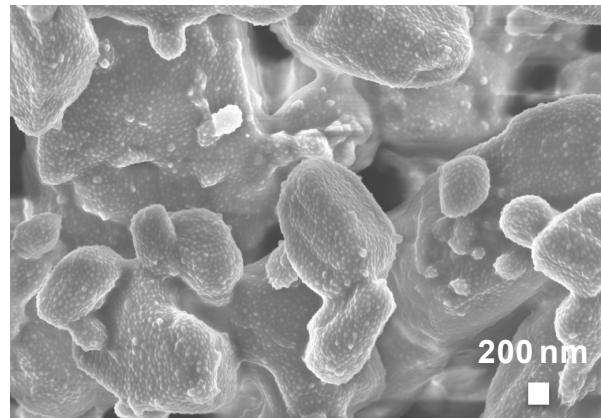
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 11.1 Cristales de TMX molidos con aire recubiertos con hexano (segundo disolvente) con una capa de copolímero PEHMA(29)-b-PMAA(48) previamente solubilizado en (a) tolueno (b) tetrahidrofurano y PEHMA(59)-b-PMAA(53) previamente solubilizado en (c) tolueno (d) tetrahidrofurano.

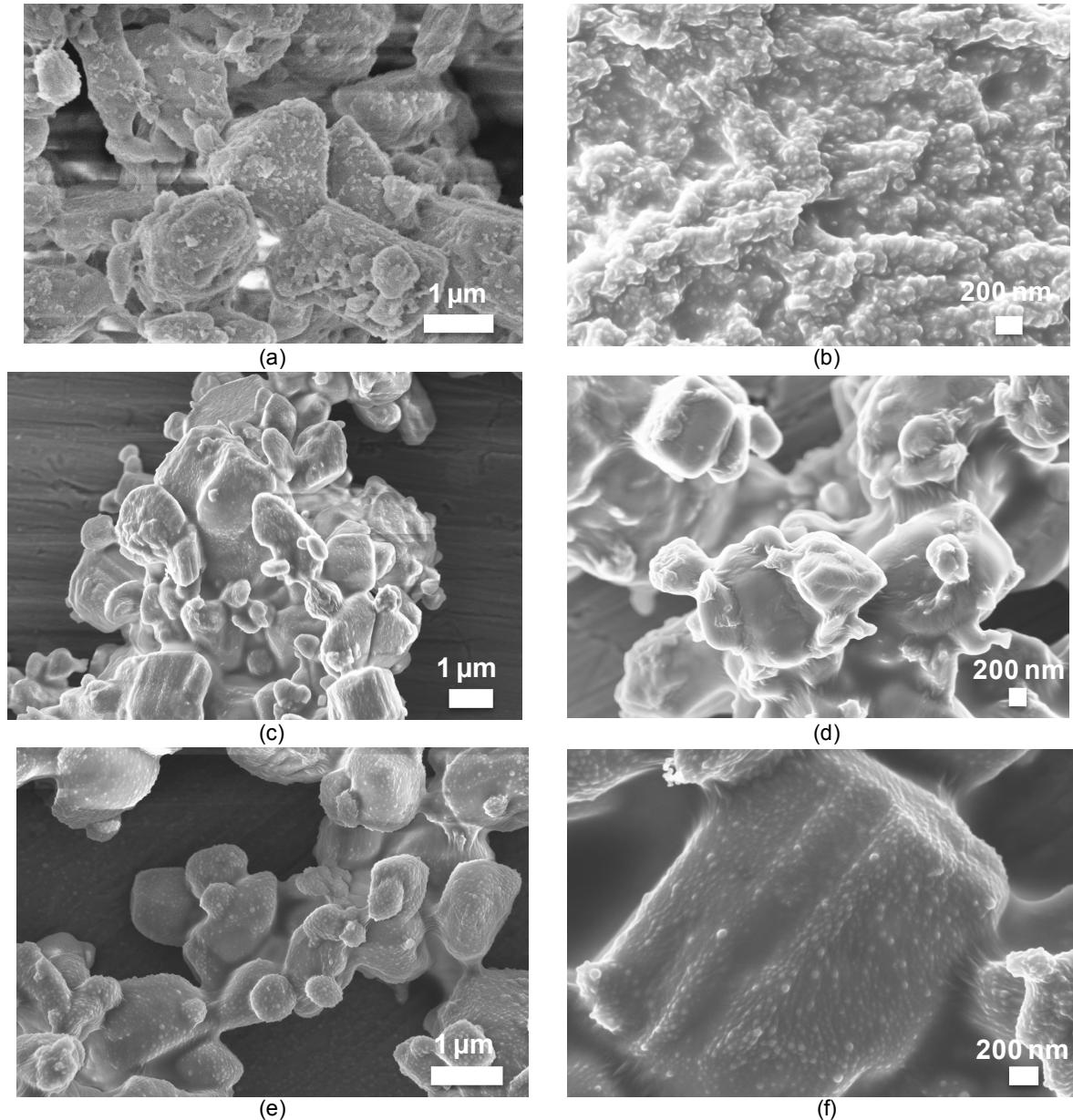


Figura 11.2 Cristales de TMX molidos con aire recubiertos con Isopar V (segundo disolvente) con una capa de copolímero PEHMA(29)-b-PMAA(48) previamente solubilizado en (a + b) tolueno (c) tetrahidrofurano y PEHMA(59)-b-PMAA(53) previamente solubilizado en (d) tolueno (e + f) tetrahidrofurano.

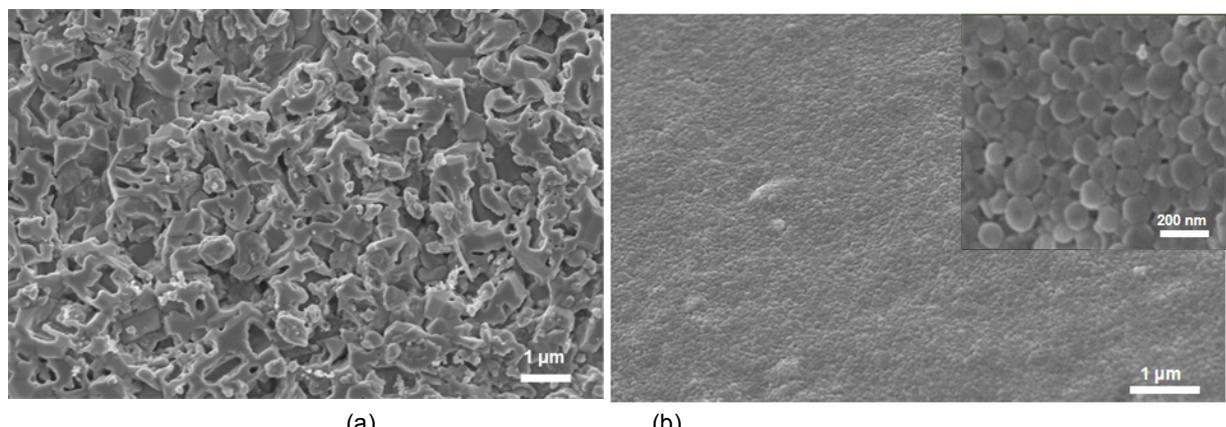


Figura 13.1 Imagen de SEM de una partícula de percarbonato de sodio (a) sin recubrir y (b) recubierta con un recubrimiento micelar de Poli(PS₄₂-b-HEMA₆₉) a 0.4%p.

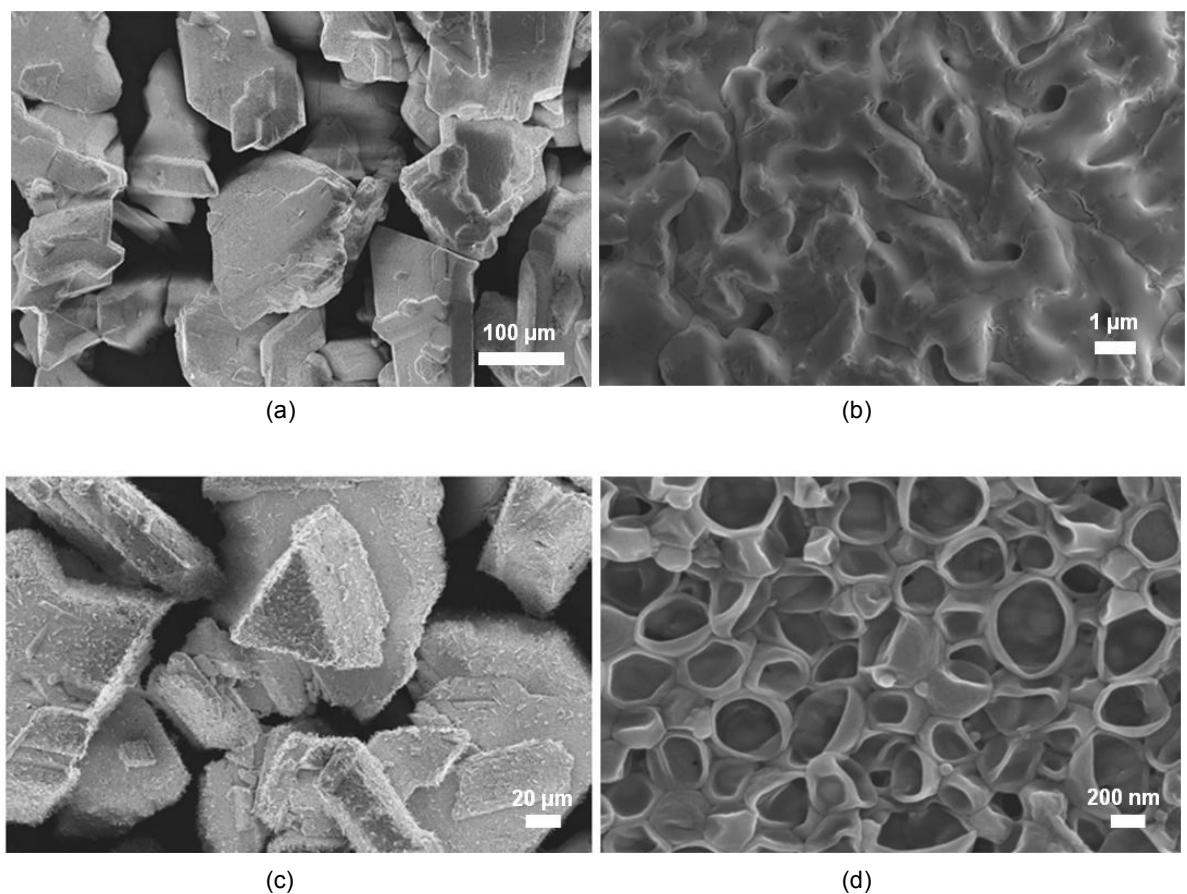


Figura 13.2 Imagen de SEM de una partícula de carbonato de sodio (a-b) sin recubrir y (c-d) recubierta con un recubrimiento micelar de Poli(PS₄₂-b-HEMA₄₅) a 0.4%p.

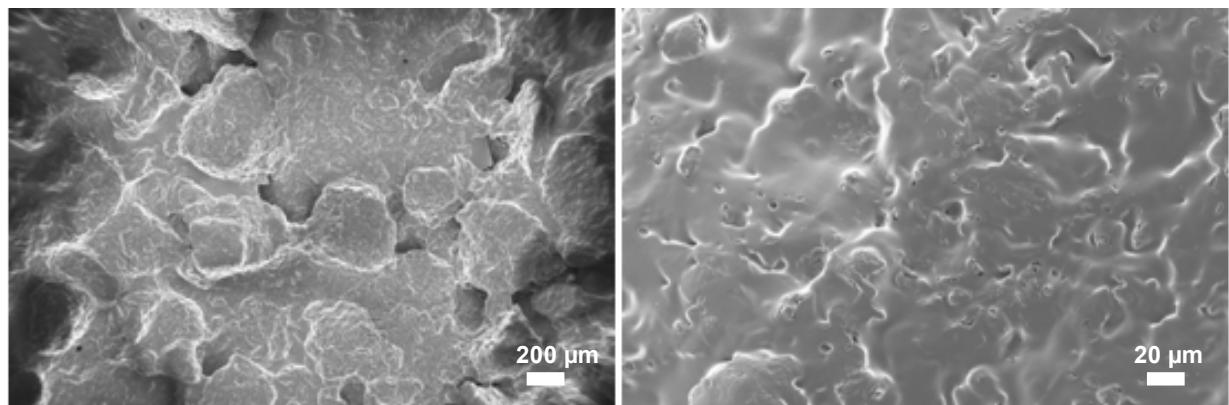


Figura. 14.1 Partículas de Bitrex recubiertas con copolímero Poli(EHMA₆₀-b-MAA₅₅) a 5%p en THF/Hexano.

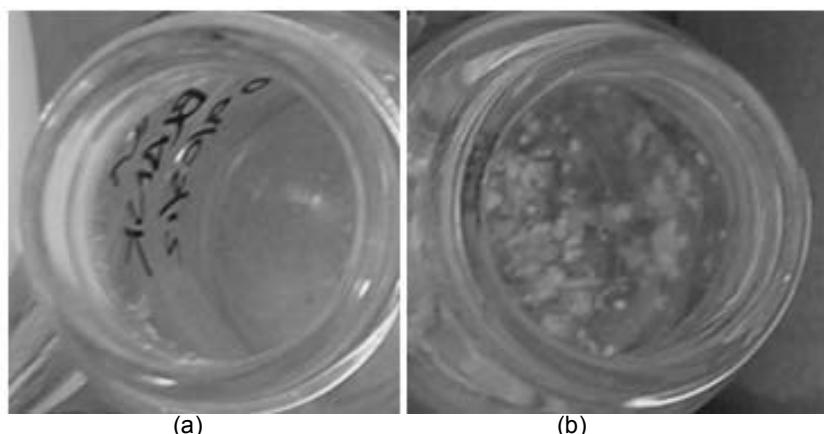


Figura 14.2 fotografía de tasa de liberación visual de (a) bitrex sin recubrir (b) bitrex recubierto con copolímero Poli(EHMA₆₀-b-MAA₅₅) a 5%p luego de 10 minutos.

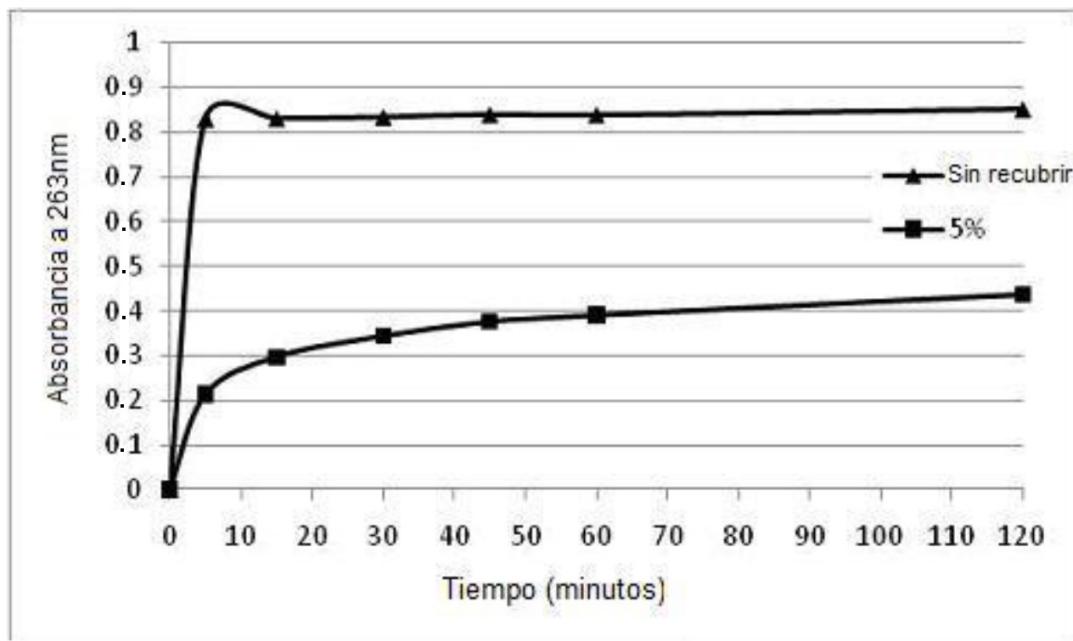


Figura 14.3 Curva de tasa de liberación de UV/Vis de bitrex sin recubrir y bitrex recubierto con copolímero Poli(EHMA₆₀-b-MAA₅₅) a 5% p.