

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 913**

51 Int. Cl.:

C08L 33/08	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
C11D 3/50	(2006.01)
C08F 220/28	(2006.01)
C08L 33/10	(2006.01)
C08K 5/01	(2006.01)
C08L 33/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2013 PCT/FR2013/052996**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096622**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2013 E 13818265 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2935457**

54 Título: **Micropartículas de ingrediente activo**

30 Prioridad:

20.12.2012 FR 1262499
21.12.2012 US 201261740482 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2017

73 Titular/es:

COATEX (100.0%)
35 rue Ampère
69730 Genay, FR

72 Inventor/es:

CHAMPAGNE, CLÉMENTINE;
SUAU, JEAN-MARC y
GUERRET, OLIVIER

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 611 913 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

Micropartículas de ingrediente activo

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de los agentes encapsulados activos, especialmente la encapsulación de agentes activos utilizando copolímeros acrílicos HASE (por sus siglas en inglés de *Hydrophobically modified Alkali-Soluble Emulsions*, o *Emulsiones alcalinas solubles hidrófobamente modificadas*)

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las técnicas de microencapsulación se desarrollan cada vez más y se utilizan ampliamente en el campo de los productos farmacéuticos, cosméticos, textiles, alimentos, productos agroquímicos, detergentes, pintura. Muchos agentes activos, hidrófilos o hidrófobos, pueden ser encapsulados, tales como las moléculas aromáticas, principios activos farmacéuticos, agentes cosméticos, pigmentos fotocromáticos o fotoluminiscentes, etc.

15

La encapsulación es un procedimiento eficaz para proteger una sustancia activa del ambiente externo (pH, luz, oxígeno, humedad, etc.) evitando así fenómenos indeseables, tales como las reacciones inducidas por la luz y/o el oxígeno.

20

La encapsulación protege también una sustancia activa de otras moléculas, evitando así problemas de incompatibilidad. La encapsulación también permite limitar la degradación de una sustancia activa en procesos de almacenamiento o fabricación de un producto. También puede hacer que la manipulación o almacenamiento de estos agentes activos sea más fácil.

25

Se conocen muchos métodos de encapsulación. Por lo tanto, se ha propuesto encapsular agentes activos mediante la polimerización in-situ, extracción con disolventes o por coacervación.

30

Por ejemplo, se ha sugerido encapsular agentes activos, tales como principios activos farmacéuticos o agroquímicos a través de polímeros acrílicos HASE.

35

El documento FR2916655 da a conocer un procedimiento para la formulación de ingredientes activos fragantes fin de protegerlos durante su aplicación a la piel u a otros medios, tales como los tejidos o a una pared con el fin de controlar la liberación gradual dichos ingredientes activos después de su aplicación; lo anterior se basa en el uso de emulsiones acrílicas HASE con un pH mayor a 5.

40

El documento FR2775441 da a conocer una matriz para formar micropartículas que comprenden un principio activo y que comprenden un compuesto sólido hidrófobo, la matriz tiene una temperatura de fusión de entre 25 y 85°C.

45

El documento WO 2008/058833 describe partículas que comprenden un compuesto suavizante de tejidos encapsulado en un material que tiene una temperatura de transición de fase de 26 a 39°C como por ejemplo las parafinas.

50

Todavía hay un problema importante asociado con las encapsulaciones que es poder controlar la liberación subsiguiente de la sustancia activa encapsulado. En algunas aplicaciones, es importante que la liberación de la sustancia activa pueda ser activada cuando se desee para que cumpla con sus funciones.

55

La liberación del agente debe ser capaz de intervenir en respuesta a un estímulo. Para otras aplicaciones, es importante retrasar la liberación de la sustancia activa (liberación controlada). Por ejemplo, cuando la sustancia activa es un agente aromático, en particular un odorante químicamente inestable o vulnerable a daños externos, no sólo es importante asegurarse de que es estable en la formulación inicial (detergente, pintura, formulaciones perfumadas) sino también estable después de la aplicación sobre una superficie (textiles, paredes, piel). Típicamente lo que se busca es un aumento en la permanencia. Los métodos de encapsulación propuestos hasta la fecha en general, no ofrecen flexibilidad en el modo de desencadenar o controlar la liberación de la sustancia activa, las cápsulas formadas generalmente liberan la sustancia activa en respuesta a un único estímulo. Así, dependiendo de las áreas de aplicación (por ejemplo, productos farmacéuticos, cosméticos, textiles, alimentos, productos agroquímicos, detergentes, pinturas), el tipo de ingredientes activos, del modo de liberación deseado, es necesario para seleccionar un proceso de encapsulación adecuado.

60

Existe por tanto necesidad en el desarrollo de partículas capaces de liberar una sustancia activa en respuesta a diversos estímulos o que puedan retrasar su liberación. También existe necesidad de desarrollar un procedimiento versátil para la protección de una sustancia activa, es decir, un proceso que proteja los diferentes tipos de agentes activos y les permita desencadenar la liberación y/o liberación controlada cuando se desee una cosa o la otra. Este proceso se desea que sea respetuoso con el medio ambiente.

65

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a micropartículas con una envoltura polimérica, así como a dispersiones acuosas que comprendan estas micropartículas. Las micropartículas con envoltura polimérica incluyen:

- 10 a) al menos un copolímero acrílico HASE;
- b) al menos un material de cambio de fase líquido-sólido con una temperatura de transición de fase que varía de 20 a 90°C;
- c) al menos una sustancia activa.

15 La presente invención también se refiere al uso de estas micropartículas o dispersiones acuosas que las comprendan para liberar una sustancia activa en respuesta a un cambio de pH, un cambio de temperatura y/o la fricción.

La presente invención también se refiere al uso de estas micropartículas o dispersiones acuosas que las comprenden para la preparación de productos cosméticos, productos agroquímicos, pinturas, textiles, detergentes, papel.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una dispersión acuosa de micropartículas que comprenden las etapas de:

- 25 a) preparar una solución acuosa que comprenda:
 - al menos un copolímero de tipo acrílico HASE disuelto en la solución acuosa por medio de una base,
 - al menos una sustancia activa; y
 - al menos un material de cambio de fase líquido-sólido, estando presente el material de cambio de fase sólido-líquido, o que se haya introducido en la solución acuosa a una temperatura superior a su temperatura de transición de fase; y
- b) coacervación del polímero acrílico de tipo HASE para producir dichas dispersiones acuosas de las micropartículas.

35 Finalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar partículas sólidas de una dispersión acuosa de micropartículas por secado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

40 La figura 1 muestra micropartículas que no pertenecen a la presente invención (A) y micropartículas de la presente invención (B, C y D) observadas por microscopía confocal.

La figura 2 muestra micropartículas de la presente invención observadas por microscopía confocal.

45 La figura 3 muestra la variación de $D_{50\%} / D_{50\%}^0$ de micropartículas (ordenada) como una función del gradiente de cizallamiento aplicado (DG/dt en 1/s) (eje X) para diferentes contenidos en peso del copolímero acrílico tipo HASE.

50 La figura 4 muestra la variación de $D_{50\%} / D_{50\%}^0$ de micropartículas (ordenada) como una función del gradiente de cizallamiento aplicado (DG/dt en 1/s) (eje X) para relaciones variables de parafina / limoneno.

La figura 5 muestra la variación de $D_{50\%} / D_{50\%}^0$ de micropartículas (ordenada) como una función del gradiente de cizallamiento aplicado (DG/dt en 1/s) (eje X abscisas) para variables en el pH.

55 La figura 6 muestra imágenes de microscopía de un paño de algodón humedecido en una solución que contiene 1,5% de partículas del ensayo B y posteriormente secado a temperatura ambiente.

DEFINICIÓN

60 En la descripción de la presente invención, el término "HASE" es un acrónimo de "Emulsiones alcalinas solubles hidrófobamente modificadas".

65 En la descripción de la presente invención, el término "copolímero acrílico de tipo HASE" significa copolímeros lineales o reticulados que contienen grupos ácidos y grupos hidrófobos. Los copolímeros de tipo HASE resultantes de la copolimerización de monómeros aniónicos tales como los ácidos (met) acrílicos, los monómeros hidrófobos no iónicos y los macromonómeros hidrófobos asociativos. En un pH bajo (típicamente menos de 5) y sin la adición

de una base, copolímero acrílico tipo HASE es insoluble en agua y está presente en forma de látex. Cuando se añade una base, los grupos aniónicos se neutralizan y el copolímero se disuelve en agua.

5 En la descripción de la presente invención, el término "un material de cambio de fase líquido-sólido" se entiende como un material que tiene la capacidad para cambiar el estado de una manera reversible, en un intervalo de temperatura que varía de 20 a 90°C. El material de cambio de fase utilizado en la composición de las micropartículas de la presente invención es sólido a una temperatura inferior a su temperatura de transición de fase y líquido a una temperatura por encima de su temperatura de transición de fase. Por "temperatura de transición de fase" se designa la temperatura de fusión del material o la temperatura correspondiente a la transición sólido - líquido del material de cambio de fase.

10 En la descripción de la presente invención, el término "sustancia activa" o "ingrediente activo" se refiere a cualquier compuesto de interés para su encapsulación.

15 En la descripción de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes expresados son porcentajes en peso y se expresan con relación al peso total del elemento de referencia. Por ejemplo, cuando se indica que un copolímero comprende 10% de un monómero, se entiende que el copolímero comprende 10% en peso de este monómero con respecto al peso total de este copolímero.

20 En la descripción de la presente invención, el término "al menos uno" significa uno o más compuestos (por ejemplo, uno o más copolímeros acrílicos HASE, uno o más materiales de cambio de fase, uno o más agentes activos) tales como una mezcla de 2 a 5 compuestos.

25 En la descripción de la presente invención, el término "micropartículas" se refiere a partículas que tienen un tamaño medio en el intervalo de 0,5 µm a algunas decenas de micrómetros, por ejemplo de 0,5 a 100 µm, o de 1 a 70 µm, o de 1 a 40 µm. Cuando las micropartículas son partículas esféricas, el tamaño medio de partícula significa el diámetro medio de la partícula. Cuando las partículas no son esféricas, es decir que tienen una dimensión más larga y una dimensión más corta, el tamaño medio de partícula se refiere al tamaño de la dimensión más larga de las partículas. El tamaño de partícula se puede medir de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como la granulometría láser.

30 Por "micropartículas poliméricas recubiertas" o "micropartículas compuestas" o "microcápsulas" significa micropartículas que tienen un recubrimiento exterior formado de un copolímero de acuerdo con la invención y que contiene una sustancia activa de acuerdo con la invención.

35 En la descripción de la presente invención, las letras "n", "m" y "p" son números enteros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 Las micropartículas poliméricas recubiertas de la presente invención pueden proteger eficazmente una sustancia activa. Ventajosamente, las micropartículas con una envoltura polimérica de la presente invención permiten una liberación de la sustancia activa en respuesta a un cambio de pH, un cambio de temperatura y/o el aumento de la tensión mecánica (fricción). El procedimiento de liberación de la sustancia activa se selecciona en función de la naturaleza de la sustancia activa y su posterior uso. La resistencia mecánica de las micropartículas con una recubierta polimérica de la presente invención puede ser controlada, esto se hace posible a fin de limitar la degradación de las micropartículas con el tiempo y por lo tanto, por ejemplo, controlar la difusión pasiva de la sustancia activa en el tiempo.

50 Las micropartículas poliméricas recubiertas de la presente invención pueden tener forma de una dispersión acuosa o pueden ser en forma de micropartículas sólidas.

Las micropartículas poliméricas recubiertas de la presente invención incluyen:

- 55
- al menos copolímero acrílico de tipo HASE,
 - al menos un material de cambio de fase líquido-sólido que tiene una temperatura de transición de fase que van de 20 a 90°C, y,
 - al menos una sustancia activa.

Copolímero acrílico de tipo HASE

60 Los copolímeros acrílicos HASE forman el recubrimiento exterior de las micropartículas de la presente invención.

Según formas de realización de la invención, los copolímeros acrílicos de tipo HASE utilizados en la composición de las micropartículas de la presente invención incluyen los siguientes monómeros:

- 65
- a) al menos un monómero aniónico que tiene un grupo vinilo polimerizable y un grupo carboxilo;

- b) al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene un grupo vinilo polimerizable; y
 c) al menos un macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo.

- 5 Los monómeros aniónicos que tienen una función vinílica polimerizable y un grupo carboxilo son monómeros que tienen una carga negativa en una solución acuosa básica. Los monómeros aniónicos que tienen una función vinílica polimerizable y un grupo carboxilo se seleccionan por ejemplo a partir de ácido acrílico y/o ácido metacrílico.
- 10 Los monómeros hidrófobos no iónicos que tienen un grupo vinilo polimerizable son monómeros que tienen ya sea carga positiva o carga negativa en una solución acuosa. Los monómeros hidrófobos no iónicos que tienen un grupo vinilo polimerizable se seleccionan por ejemplo de ésteres, de amidas o nitrilos de los ácidos acrílicos o metacrílicos o de acrilonitrilo, acetato de vinilo, estireno, metilestireno, diisobutileno, vinilpirrolidona o de vinilcaprolactama. En particular, los monómeros hidrófobos no iónicos que tienen un grupo vinilo polimerizable se
- 15 pueden seleccionar de acrilatos de alquilo C₁-C₈ o metacrilatos de alquilo, C₁-C₈ tales como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, 2-etil-hexilo acrilato, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo o sus mezclas. Más particularmente, los monómeros hidrófobos no iónicos que tienen un grupo vinilo polimerizable pueden ser seleccionados de acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de etilo o sus mezclas.
- 20 El macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo puede tener la fórmula (I):



25 en la que:

- A representa una cadena de polímero que consiste en:

- 30 - m unidades de óxido de alquileo de la fórmula -CH₂CHR₁O- con R₁ que representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, y m varía de 0 a 150,
 - p unidades de óxido de alquileo de la fórmula -CH₂CHR₂O- con R₂ que representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, y p de 0 a 150,
 35 - n de unidades de óxido de etileno con n varía de 0 a 150, o de 10 o de 15 a 150, o de 10 o de 15 a 100, o de 15 a 50, o de 15 a 30,

en la que m+n+p > 4, o, m+n+p ≥ 5, y en la que las unidades de óxido de alquileo de la fórmula -CH₂CHR₁O-, las unidades de óxido de alquileo de la fórmula -CH₂CHR₂O- y las unidades de óxido de etileno están en bloque, alternativamente o aleatoriamente;

- 40 • R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable, que pertenece al grupo de ésteres acrílicos, metacrílicos, maleicos, itacónicos, o crotónicos; y
- 45 • R' es una cadena de hidrocarburo lineal, ramificado o ramificado que comprende de 6 a 40 átomos de carbono, o de 7 a 35 átomos de carbono o desde 8 a 20 átomos de carbono o desde 8 a 16 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido, que comprende de 6 a 100 átomos de carbono o de 6 a 60 átomos de carbono.

50 Los grupos R₁ y R₂ pueden ser idénticos o diferentes.

En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



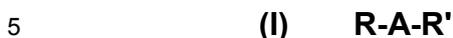
55 en la que R, R' y A son tal como se definió anteriormente, con n que representa un número de unidades de óxido de etileno de 15 a 150, o 15 a 50, o de 15 a 30.

60 En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



65 en la que R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable perteneciente al grupo de ésteres acrílicos o metacrílicos y, A y R' son tales como se definen en las realizaciones descritas anteriormente.

En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



10 donde R' es una cadena de hidrocarburo lineal, ramificado o ramificado que comprende de 8 a 20 átomos de carbono o desde 8 a 16 átomos de carbono, preferiblemente una cadena de hidrocarburo lineal de 8 a 18 átomos de carbono, o de 8 a 14 átomos de carbono, o una cadena ramificada o ramificado, de 12 a 20 átomos de carbono, o de 12 a 16 átomos de carbono, y A y R son tal como se han definido en las realizaciones descritas anteriormente.

15 En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



20 en la que A, R y R' son tales como se definen en las realizaciones descritas anteriormente, con m y p que representan, respectivamente, 0.

En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



en la que:

30 • A es tal como se define en las realizaciones descritas anteriormente, con m y p que representan respectivamente 0, y n que varía de 15 a 150, o de 15 a 50 o de 15 a 30 (de esta forma, A representa una cadena polimérica formada de 15 a 150, o de 15 a 50 o de 15 a 30 unidades de óxido de etileno);

35 • R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable perteneciente al grupo de ésteres acrílico, metacrílico, maleico, itacónico, crotónico o, preferiblemente del grupo de ésteres acrílicos o metacrílicos; y

• R' es una cadena de hidrocarburo lineal, ramificado o ramificado que comprende de 6 a 40 átomos de carbono, o de 7 a 35 átomos de carbono o desde 8 a 20 átomos de carbono o desde 8 a 16 átomos de carbono.

40 En realizaciones particulares, el macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y que tiene una cadena de hidrocarburo hidrófobo tiene la fórmula (I):



45 en la que:

50 • A es tal como se define en las realizaciones descritas anteriormente, con m y p que representan respectivamente 0, y n que varía de 15 a 150, o 15 a 50 o de 15 a 30 (de esta forma, A es una cadena polimérica formada de 15 a 150 o de 15 a 50 o de 15 a 30 unidades de óxido de etileno);

• R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable perteneciente al grupo de ésteres de ácido acrílico o metacrílico; y

55 • R' es una cadena hidrocarbonada lineal, una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 8 a 18 átomos de carbono o por ejemplo una cadena lineal de hidrocarburo que tiene desde 8 a 14 átomos de carbono o de 8 a 14 átomos de carbono o una cadena de alquilo conectada o ramificada que comprende de 12 a 20 átomos de carbono o 12 a 16 átomos de carbono.

60 En realizaciones específicas, el copolímero acrílico utilizado en la composición de las partículas de la presente invención incluye:

a) al menos un monómero aniónico que tiene un grupo vinilo polimerizable y un grupo carboxilo seleccionado de ácido acrílico, ácido metacrílico o sus mezclas;

b) al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene un grupo funcional vinilo polimerizable seleccionado de entre acrilato de etilo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo o sus mezclas; y

5 c) al menos un macromonómero oxialquilados asociativo que tiene un grupo vinilo polimerizable y que tiene una cadena de hidrocarburo de la fórmula (I):



10 en la que A, R y R' son tales como se definen en las realizaciones descritas anteriormente.

En realizaciones específicas, los copolímeros acrílicos utilizados en la composición de las partículas de la presente invención incluyen:

15 a) al menos un monómero aniónico que tiene un grupo vinilo polimerizable y un grupo carboxilo seleccionado de ácido acrílico, ácido metacrílico o su mezcla;

b) al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene un grupo funcional vinilo polimerizable seleccionado de entre acrilato de etilo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo o sus mezclas;

20 c) al menos un macromonómero oxialquilado asociativo que tiene un grupo vinilo polimerizable y tiene una cadena hidrocarbonada hidrófoba de la fórmula (I):



25 en la que:

• A es tal como se define en las realizaciones descritas anteriormente, con m y p que representa respectivamente 0, y n que varía de entre 15 a 150, o de 15 a 50 o de 15 a 30 (de esta forma, A es una cadena polimérica formada de entre 15 a 150, o de 15 a 50 o de 15 a 30 unidades de óxido de etileno);

• R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable, que pertenece al grupo de ésteres acrílico, metacrílico, maleico, itacónico, crotónico o, preferiblemente al grupo de los ésteres acrílicos o metacrílicos;

• R' es una cadena lineal de hidrocarburo, conectada o ramificada que comprende de 8 a 20 átomos de carbono, o desde 8 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 8 a 18 átomos de carbono, o de 8 a 14 átomos de carbono, o una cadena de hidrocarburo ramificado o no ramificado que comprende de 12 a 20 átomos de carbono o de 12 a 16 átomos de carbono.

Los copolímeros acrílicos utilizados en la composición de partículas de la presente invención típicamente comprenden:

45 a) de 20% a 65% o de 30% a 45% en peso de al menos un monómero aniónico que tiene un grupo vinilo polimerizable y un grupo carboxilo;

50 b) de 35% a 75% o de 45% a 60% en peso de al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene un grupo vinilo polimerizable; y

c) de 0,5% a 15% o de 1% a 12% en peso de al menos un macromonómero asociativo oxialquilados que tiene un grupo vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo, especialmente un macromonómero asociativo oxialquilado de la fórmula (I):



en la que A, R y R' son tales como se definen en las realizaciones descritas anteriormente.

60 En realizaciones específicas, los copolímeros acrílicos utilizados en la composición de las partículas de la presente invención incluyen:

a) de 20% a 65% o de 30% a 45% en peso de al menos un monómero aniónico que tiene una función vinílica polimerizable y un grupo carboxilo seleccionado de ácido acrílico, ácido metacrílico o su mezcla;

b) de 35% a 75% o de 45% a 60% en peso de al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene un grupo funcional vinilo polimerizable seleccionado de entre acrilato de etilo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo o mezclas de los mismos; y

5 c) de 0,5% a 15% o de 1% a 12% en peso de al menos un macromonómero asociativo oxialquilado que tiene un grupo vinilo polimerizable y tiene una cadena hidrocarbonada hidrófoba de la fórmula (I):

(I) R-A-R'

10 en la que:

• A es tal como se define en las realizaciones descritas anteriormente, con m y p que representan respectivamente 0, y n varía de 15 a 150 o de 15 a 50 o de 15 a 30 (de esta forma, A es una cadena polimérica formada de 15 a 150 o de 15 a 50 o de 15 a 30 unidades de óxido de etileno);

15 • R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable, que pertenece al grupo de ésteres acrílico, metacrílico, maleico, itacónico, crotónico o, preferiblemente al grupo de los ésteres acrílicos o metacrílicos; y

20 • R' es una cadena de hidrocarburo lineal, conectada o ramificada que comprende de 8 a 20 átomos de carbono, o de 8 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 8 a 18 átomos de carbono, o de 8 a 14 de carbono átomos, o una cadena de hidrocarburo conectada o ramificada, que comprende de 12 a 20 átomos de carbono o 12 a 16 átomos de carbono.

25 Los copolímeros acrílicos HASE utilizados en la composición de partículas de la presente invención resultan de la copolimerización de los monómeros descritos anteriormente. Se pueden preparar según los métodos descritos en WO 2011/104599, WO 2011/104600 y EP1778797.

30 Durante la polimerización, un agente de transferencia de cadena puede ser añadido para controlar el peso molecular del copolímero. El agente de transferencia de cadena se puede seleccionar de mercaptanos tales como mercaptano de etilo, n-propilo mercaptano, n-butilo mercaptano, isobutilo mercaptano, mercaptano de t-butilo, n-amilo mercaptano, mercaptano de isoamilo, mercaptano de t-amilo, mercaptano de n-hexilo, ciclohexil mercaptano, n-octil mercaptano, n-decil o n-dodecil mercaptano.

35 Material de cambio de fase

Las partículas de la presente invención comprenden al menos un material de cambio de fase líquido-sólido. El material de cambio de fase tiene la capacidad de cambiar el estado de una manera reversible, en un intervalo de temperatura que varía de 20 a 90°C, o de 25 a 80°C, o de 35 a 70°C.

40 Los materiales de cambio de fase utilizados en la composición de las partículas de la presente invención se pueden seleccionar de ceras naturales o sintéticas. Las ceras naturales incluyen las ceras animales, ceras vegetales y ceras minerales.

45 Las ceras animales y vegetales están generalmente constituidas de una mezcla de lípidos con una cadena hidrocarbonada larga, tales como los ácidos grasos, alcoholes grasos o ésteres de ácidos grasos o alcohol graso o éteres. Por "cadenas de hidrocarburos largas" se quiere decir cadenas hidrocarbonadas que tienen por ejemplo de 10 a 40 átomos de carbono. Las ceras de origen animal y vegetal típicamente tienen una temperatura de transición de fase que va desde 25°C a 90°C. Ejemplos de ceras vegetales incluyen ceras de carnauba, candelilla, azúcar de caña, esparto o la manteca de karité. Los ejemplos de ceras animales incluyen cera de abejas o lanolina.

50 Las ceras minerales, incluyendo las ceras de parafina (comúnmente llamadas parafina), generalmente constan de una cadena lineal saturada que comprende por ejemplo de 20 a 40 átomos de carbono. Las ceras minerales suelen tener una temperatura de transición de fase que va desde 25°C a 90°C. Ejemplos de ceras minerales incluyen ceresina, ozoquerita, ceras de parafina y ceras microcristalinas. Ejemplos de ceras de parafina incluyen heneicosanos cuya temperatura de fusión es de 40,5°C, eicosano cuya temperatura de fusión es de 36,1°C y nonadecano cuya temperatura de fusión es de 32,1°C.

55 Las ceras de origen sintético se componen generalmente de cadenas de hidrocarburos largas desprovistas de grupos funcionales. Ejemplos de ceras sintéticas incluyen polímeros y polímeros a base de polietileno a base de polialquilenglicol tales como polímeros basados en polietilenglicol y polímeros a base de polipropileno glicol.

60 Los materiales de cambio de fase utilizados en la composición de las micropartículas de la presente invención pueden ser elegidos a partir de alcoholes de cadena larga a base de hidrocarburos, por ejemplo, alcoholes con 14

5 a 30 átomos de carbono, o de 14 a 22 átomos de carbono, tales como alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquídico, alcohol behenílico, ácidos grasos con una cadena hidrocarbonada larga, por ejemplo los ácidos que tienen de 12 a 30 átomos de carbono o de 12 a 22 átomos de carbono, tales como ácido decanoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ésteres de ácidos grasos, tales que los ésteres de ácido decanoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, éteres grasos o mezclas de los mismos.

10 Los materiales de cambio de fase contenidos en la composición de partículas de la presente invención serán elegidos con respecto a la utilización posterior de las partículas.

Sustancia activa

Las micropartículas de la presente invención comprenden al menos una sustancia activa.

15 La sustancia activa se puede seleccionar de los perfumes moléculas aromatizantes (por ejemplo, mentol, madre selva, aceite de cananga, citronelal, el auranliol o limoneno), aceites esenciales, aromas, opacificadores, agentes humectantes, agentes suavizantes, agentes de enfriamiento, colorantes, plastificantes, agentes adelgazantes, principios activos farmacéuticos, tintas, pigmentos tales como pigmentos fotosensibles o fotoluminiscentes, ingredientes agroquímicos activos, antisépticos, detergentes, enzimas, antiespumantes, agentes de blanqueo, abrillantadores ópticos o agentes antibacterianos.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, las sustancia activa es una fragancia o una molécula de olor.

Las micropartículas de la presente invención

25 En algunas realizaciones, las micropartículas de la presente invención comprenden, con relación al peso total de las micropartículas:

- 30 • de 1 a 20%, o de 1 a 15% o de 1 a 10% en peso de al menos un copolímero acrílico de tipo HASE tal como se describe anteriormente;
- de 4 a 95%, o de 4 a 75%, o de 4 a 50% en peso de al menos un material de cambio de fase tal como se describe anteriormente; y
- 35 • de 4 a 95%, o de 24 a 95%, o de 49 a 95% en peso de al menos una sustancia activa como se describe anteriormente.

40 Las micropartículas de la presente invención pueden tener forma de dispersión acuosa de partículas o pueden tener forma sólida, es decir, en forma de gránulos (o microcápsulas) sólidos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a dispersiones acuosas que comprenden micropartículas como se describen anteriormente y micropartículas sólidas con una composición como se describe anteriormente.

Las dispersiones acuosas de micropartículas pueden comprender de 1 a 70% en peso de las micropartículas.

45 Las micropartículas de la presente invención pueden liberar la sustancia activa encapsulado en respuesta a un cambio de pH, un cambio de temperatura y/o la fricción. Es posible en el contexto de la presente invención ajustar la resistencia mecánica de las micropartículas con el fin de controlar la liberación de la sustancia activa.

50 Por "controlar la liberación de la sustancia activa" significa, tanto desencadenar la liberación de la sustancia activa en respuesta a un estímulo o retrasar el tiempo de su liberación. Por lo tanto, es posible desencadenar la liberación de la sustancia activa en el momento deseado dependiendo de una aplicación deseada o del efecto deseado. Además, es posible hacer las micropartículas de la presente invención sensibles a uno o más estímulos para así permitir liberar la sustancia activa encapsulada cuando se desee.

55 Ventajosamente, las micropartículas de la presente invención tienen buena resistencia mecánica, incluso mayor resistencia mecánica que la de las partículas no comprenden materiales de cambio de fase. Tales características son especialmente ventajosas cuando la sustancia activa encapsulada es una fragancia o una molécula de aromática. De hecho, cuando la sustancia activa es una fragancia o una molécula aromática, lo que se busca por lo general es aumentar su retención. Las micropartículas de la presente invención por lo tanto permiten una liberación controlada de la sustancia activa encapsulada, haciendo que su degradación se retarde.

60 Las micropartículas de la presente invención por lo tanto tienen una resistencia mecánica mínimo tal como para que mantengan su integridad después de haber sido pasadas por cizalla durante 2 minutos a 200 s-1 a 25°C de acuerdo con el procedimiento descrito en la sección denominada "Ejemplos". Así, de acuerdo con este aspecto, se entiende que las micropartículas de la presente invención tienen "fuerza mecánica controlada."

5 Las concentraciones del copolímero acrílico tipo HASE, de con material de cambio de fase y/o sustancia activa se pueden ajustar para obtener micropartículas más o menos resistentes a las presiones mecánicas; en otras palabras, con resistencia mecánica mayor o igual a la resistencia mecánica mínima como se describió anteriormente. De hecho, para algunas aplicaciones, es deseable obtener micropartículas que liberan la sustancia activa bajo una tensión mecánica baja (bajas presiones mecánicas), mientras que para otras aplicaciones, es deseable obtener partículas resistentes a la tensión mecánica más o menos fuerte.

10 Las micropartículas de la presente invención se pueden utilizar para liberar una sustancia activa en respuesta a un cambio de pH, un cambio de temperatura y/o la fricción.

15 Las dispersiones o micropartículas de la presente invención se pueden usar en el campo de la cosmetología, por ejemplo para hacer lociones, champús, cremas, desodorantes, composiciones de maquillaje, composiciones para el cuidado personal. A este respecto, se cita, en particular, la encapsulación de perfumes, aceites esenciales, opacificadores, agentes humectantes, agentes suavizantes, agentes refrigerantes, agentes adelgazantes.

20 Las dispersiones o micropartículas de la presente invención se pueden utilizar en el campo de la industria textil, por ejemplo en la fabricación de prendas de vestir, medias, medias, guantes. Se cita, en particular, la encapsulación de aromas, agentes adelgazantes, agentes antitranspirantes, agentes antibacterianos. Las dispersiones o micropartículas se aplican entonces a diversos textiles (figura 6).

25 Las dispersiones o micropartículas de la presente invención se pueden usar en el campo de las pinturas o tintes, pigmentos o resinas que en particular se puedan encapsular.

Las micropartículas de la presente invención se pueden utilizar en el campo de la industria del papel (encapsulación de tintas, de moléculas aromáticas) o en la fabricación de detergentes (encapsulación de sustancias aromáticas, agentes antiespumantes, agentes para blanquear).

30 Así, las micropartículas sólidas o dispersiones acuosas de micropartículas de la presente invención se pueden usar para la preparación de cosméticos, productos agroquímicos, detergentes, pinturas, textiles, papel.

Preparación de dispersiones acuosas de las partículas y las partículas de la presente invención

35 Un objeto de la presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una dispersión acuosa de micropartículas, micropartículas y un procedimiento para preparar un sobre polimérico como se describe anteriormente. Las micropartículas sólidas de la presente invención se producen generalmente a partir de una dispersión acuosa de micropartículas.

40 Las dispersiones acuosas de micropartículas se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

a) preparar una solución acuosa que comprende:

45 • al menos un copolímero acrílico tipo HASE solubilizado en dicha solución acuosa por medio de una base, especialmente un copolímero acrílico de tipo HASE como se describe anteriormente;

• al menos una sustancia activa, en particular al menos una sustancia activa como se describe anteriormente; y

50 • al menos un material de cambio de fase líquido-sólido, más en particular al menos un material de cambio de fase líquido-sólido como el descrito anteriormente, estando presente o introducido el material de cambio de fase líquido-sólido, en la solución acuosa a una temperatura superior a su temperatura de transición de fase; y

55 b) coacervación del polímero acrílico HASE para producir las dispersiones acuosas de dichas micropartículas.

60 Cuando se dice que un material de cambio de fase líquido-sólido se "encuentra presente en la solución acuosa a una temperatura por encima de la temperatura de transición de fase", se entiende que la solución acuosa que comprende el copolímero acrílico tipo HASE, la base, la sustancia activa y el material de cambio de fase están a una temperatura superior a la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase.

65 Cuando se dice que el material de cambio de fase líquido-sólido "ha sido introducido en la solución acuosa a una temperatura superior a su temperatura de transición de fase", se entiende que el material se añadió a una temperatura por encima de su temperatura de transición de fase, pero que el agua, la base, el copolímero HASE, y la sustancia activa pueden estar a una temperatura por debajo de la temperatura de transición de fase. La solución acuosa final que contiene el copolímero acrílico tipo HASE, la base, la sustancia activa y el material de cambio de

fase generalmente tienen una temperatura inferior a la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase.

5 En general, un material de cambio de fase líquido-sólido, solo o en una mezcla con la sustancia activa, se calientan a una temperatura superior a su temperatura de transición de fase y se llevan a una temperatura por encima de su temperatura de transición de fase en una solución acuosa que comprende el copolímero acrílico HASE, la base y opcionalmente la sustancia activa, esta solución acuosa tiene generalmente una temperatura inferior a la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase.

10 En la etapa a) se añade la base en una cantidad para solubilizar el copolímero acrílico HASE en la solución acuosa.

La base empleada en el proceso es típicamente una base orgánica o inorgánica. La base puede por ejemplo seleccionarse de hidróxido de sodio, amoníaco, cal, hidróxido de potasio, y 2-amino-2-metil-1-propanol.

15 Los artículos escritos por Jenkins *et al.*, 2002 (J. Phys. Chem. B 2002, 106, 1195-1204 1195) y Horiuchi *et al.*, 1998 (Can. J. Chem. 76:1779-1787) describen el fenómeno de la solubilización de los polímeros HASE cuando se les añade una base.

20 Según formas de realización de la invención, la cantidad de base utilizada para disolver el copolímero es tal que el pH de la solución acuosa es mayor que o igual a 6,5, o mayor que o igual a 7, o mayor que o igual a 7,5.

25 De acuerdo con otras realizaciones de la invención, dependiendo del tipo de base usada, especialmente si la base utilizada es el hidróxido de sodio, la cantidad de base utilizada para disolver el copolímero es tal que la relación molar ($n\text{OH}/n\text{COOH}$) del número de grupos hidroxilo proporcionados por la base ($n\text{OH}$ -) y el número de grupos carboxilo llevados por el copolímero acrílico de tipo HASE ($n\text{COOH}$) es mayor que 0,3, o mayor que 0,4, o mayor que 0,45 y preferiblemente menor que 1,2. El número de grupos carboxilo llevadas por el copolímero acrílico HASE se puede determinar por medio de métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como la valoración.

30 De acuerdo con realizaciones de la invención, la solución acuosa se prepara en la etapa a) con agitación.

La etapa de coacervación del polímero acrílico tipo HASE que conduce a dispersiones acuosas de micropartículas (etapa b)) se realiza después de que la disolución acuosa está a una temperatura inferior a la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase, es decir, después del enfriamiento de la solución acuosa.

35 La coacervación se puede lograr mediante la adición de sales tales como cloruro de sodio, o alternativamente mediante la adición de un ácido.

40 En algunas formas de realización de la etapa b) del procedimiento, la coacervación se realiza al añadir un ácido. El ácido utilizado en el proceso puede ser elegido entre un ácido orgánico o inorgánico. Más particularmente, el ácido puede ser seleccionado a partir de ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido glutámico y ácido ascórbico.

45 En algunas formas de realización de la etapa b) del procedimiento, la cantidad de ácido utilizada para realizar la coacervación es tal que el pH de la dispersión es menor que o igual a 6,5 o menor que o igual a 6,3.

50 En otras formas de realización de la etapa b) del procedimiento, en función del ácido utilizado, especialmente si el ácido usado es ácido acético, la cantidad añadida de ácido es tal que la relación molar ($n\text{H}_3\text{O}^+/n\text{COOH}$) del número de protones aportados por el ácido ($n\text{H}_3\text{O}^+$) y el número de grupos carboxilo llevados por el copolímero acrílico HASE ($n\text{COOH}$) es mayor que 0,1, o mayor que 0,15 o mayor que 0,2 y menor que 1.

Según formas de realización de la invención, la adición de sal o ácido se realiza con agitación.

55 La coacervación (o precipitación) del polímero acrílico HASE permite la formación de un recubrimiento polimérico que constituye la capa exterior de las micropartículas.

En algunas realizaciones, la solución acuosa que comprende el copolímero acrílico HASE disuelto, la sustancia activa y el material de cambio de fase líquido-sólido (etapa a)) se preparó mediante los siguientes pasos:

60 a1) preparar una solución acuosa que comprende el copolímero acrílico tipo HASE solubilizado utilizando una base;

65 a2) preparar una mezcla que comprende la sustancia activa y el material de cambio de fase, dicha mezcla se prepara a una temperatura más alta que la temperatura de la fase de transición del material de cambio de fase o que se calienta a una temperatura superior a la temperatura de la fase de transición del material de cambio de fase; y

a3) introducir la mezcla obtenida en la etapa a2) en la solución acuosa obtenida en la etapa a1).

Se hace notar que de acuerdo con estas formas de realización, en la etapa a3):

5

- la mezcla obtenida en la etapa a2) está a una temperatura superior que la temperatura de la fase de transición del material de cambio de fase, por ejemplo a una temperatura comprendida entre la temperatura de la fase de transición del material de cambio de fase y la temperatura de calentamiento de la mezcla a2);

10

- la solución acuosa obtenida en la etapa a1) está a una temperatura más baja que la temperatura de la fase de transición del material de cambio de fase.

15

De acuerdo con las realizaciones de la invención, la introducción de la mezcla obtenida en la etapa a2) en la solución acuosa obtenida en la etapa a) se realiza con agitación.

20

En otras formas de realización, la solución acuosa que comprende el copolímero acrílico tipo HASE disuelto, la sustancia activa y un material de cambio de fase líquido-sólido (etapa a) se puede preparar de acuerdo con las siguientes etapas:

a1) preparar una solución acuosa que comprende el copolímero acrílico HASE solubilizado por medio de una base, al menos una sustancia activa y al menos un material de cambio de fase; y

25

a2) calentar la solución acuosa obtenida en la etapa a1) a una temperatura por encima de la temperatura de transición del material de cambio de fase.

30

De acuerdo con las realizaciones de la invención, la solución acuosa se prepara (etapa a1)) con agitación o se agita después de haber sido preparada. En este caso, se puede agitar antes, durante o después del calentamiento (etapa a2)), pero antes de realizar la etapa b).

De acuerdo con estas formas de realización, el orden de introducción del copolímero acrílico HASE, la base, la sustancia activa y el material de cambio de fase para producir la solución acuosa de la etapa a1) es indiferente.

35

Así, el copolímero acrílico tipo HASE, el agua y la base se pueden mezclar primero. A esta mezcla se le puede añadir una segunda mezcla que comprende el material de cambio de fase y la sustancia activa, a fin de obtener la solución acuosa de la etapa a1).

40

Alternativamente, el copolímero acrílico tipo HASE, la base de agua, el material de cambio de fase y la sustancia activa se puede mezclar juntos, sin una etapa preliminar de sub-mezcla, para dar la solución acuosa de la etapa a1).

45

De esta forma, de acuerdo con la presente invención, las dispersiones acuosas de partículas se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

a1) preparar una solución acuosa que comprende una base y al menos un copolímero acrílico tipo HASE, en particular un copolímero acrílico tipo HASE como se describe anteriormente;

50

a2) preparar una mezcla que comprende al menos una sustancia activa y al menos un material de cambio de fase, dicha mezcla se prepara a una temperatura superior a la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase;

a3) introducir la mezcla obtenida en la etapa a2) en la solución acuosa obtenida en la etapa a1); y

55

b) coacervar el copolímero acrílico HASE para producir dispersiones acuosas de partículas.

Alternativamente, las dispersiones acuosas de partículas de la presente invención se pueden preparar por un procedimiento que comprende las etapas de:

60

a1) preparar una solución acuosa que comprende una base, al menos una sustancia activa, al menos un material de cambio de fase y al menos un copolímero acrílico tipo HASE, en particular un copolímero acrílico HASE como se describe anteriormente;

65

a2) calentar la solución acuosa obtenida en la etapa a1) a una temperatura por encima de la temperatura de transición del material de cambio de fase; y

b) coacervar el copolímero acrílico HASE para producir dispersiones acuosas de partículas.

[0094] Las micropartículas sólidas se pueden obtener después de secar la dispersión de micropartículas obtenida en la etapa b).

5

El copolímero acrílico tipo HASE, el material de cambio de fase y la sustancia activa empleados en los procedimientos de la presente invención pueden ser tales como se describen en la descripción de la presente invención.

10

Los procedimientos utilizados para la preparación de micropartículas de la presente invención son respetuosos con el medio ambiente ya que no utilizan disolventes orgánicos.

Procedimiento para la formulación de una sustancia activa

15

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de formulación de una sustancia activa que comprende la preparación de micropartículas que comprenden por lo menos un copolímero acrílico tipo HASE, al menos un material de cambio de fase y al menos una sustancia activa, cuya formulación permite la liberación controlada de la sustancia activa.

20

EJEMPLOS

25

La reparación del copolímero acrílico HASE 1

El copolímero acrílico de acuerdo con la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia por medio de un tipo de agente de transferencia de cadena de mercaptano.

Este copolímero se compone de:

30

35,5% en peso de ácido metacrílico,

52,4% en peso de acrilato de etilo,

35

12,0% en peso de un macromonomero de fórmula (I) en la que:

- m y p = 0,
- n = 30,
- R representa un éster metacrílico,
- R' representa una cadena hidrocarbonada ramificada que comprende 12 átomos de carbono.

40

Reparación de una dispersión de micropartículas de la presente invención (ref.1)

45

Preparación de una solución acuosa

Se disuelven 7,5 g de copolímero de HASE 1 (polimerizado a 30,8% en agua) en 61,9 g de agua en presencia de 2,9 g de hidróxido de sodio al 10% mediante agitación en un mezclador a una temperatura de 40°C. En este caso, observamos que el nOH⁻ = 7,25 x 10⁻³ y nCOOH = 9,5 x 10⁻³. El pH de la solución es de alrededor de pH 8,5.

50

Se mezclan 15,75 g de parafina comercializada por la *Sigma-Aldrich Corporation* con la cera de parafina de referencia 327204 (T_f = 53-57°C) con 47,25 g de limoneno. La mezcla se agita y se calienta a una temperatura de aproximadamente 80°C.

55

Utilizando una bomba peristáltica, se introduce la mezcla líquida de parafina-limoneno (a una temperatura entre T_f y 80°C) en la solución acuosa del copolímero HASE 1.

Coacervación

60

Se añaden 6,44 g de una solución de H₃PO₄ al 4% a la solución acuosa del copolímero HASE 1 al que se le ha añadido la mezcla de parafina-limoneno. Se mide el pH.

Las partículas obtenidas se caracterizan por medio de granulometría láser con un dispositivo *Malvern Mastersizer 2000* (D_{50%}: el diámetro corresponde al 50% de la frecuencia acumulada en volumen de las partículas). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

65

Preparación de una dispersión de micropartículas de la presente invención (ref.2)

Preparación de una solución acuosa

5 Se mezclan 15,75 g de parafina comercializada por *Sigma-Aldrich Corporation* con cera de parafina de referencia 327204 ($T_f = 53-57^\circ\text{C}$) con 47,25 g de limoneno y la mezcla se calienta a 80°C .

10 En paralelo, se disuelven 7,5 g del copolímero HASE 1 (polimerizado a 30,8% en agua) en 61,9 g de agua en presencia de una solución de 2,9 g de hidróxido de sodio al 10% mediante agitación en un mezclador a una temperatura de 40°C . En este caso, observamos que $n_{\text{OH}} = 7,25 \times 10^{-3}$ and $n_{\text{COOH}} = 9,5 \times 10^{-3}$.

La solución acuosa del copolímero y la mezcla de 1-limoneno parafina HASE se mezclan y se calientan a 80°C .

El conjunto se mezcla utilizando un mezclador y se deja que la temperatura disminuya gradualmente.

15 Coacervación

Cuando la mezcla alcanza 40°C , se añaden 6,44 g de una solución de H_3PO_4 al 4%. El pH se mide.

20 Las partículas obtenidas se caracterizan por medio de granulometría láser con un dispositivo *Malvern Mastersizer 2000* ($D_{50\%}$: el diámetro corresponde al 50% de la frecuencia acumulada en volumen de las partículas). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

25 **Tabla 1: Granulometría de partícula. Estudio de la variación del contenido de cera, de la sustancia activa, del copolímero HASE 1 y el estudio de la variación de la naturaleza de la cera, en la naturaleza de la sustancia activa**

Ref.	Contenido en masa HASE 1 (%)	Contenido en masa de cera (%)	Contenido en masa en PA (%)	pH final	$D_{50\%}$ (μm)
1	3,5	24,1	72,3	6,2	2,76
2	3,5	24,1	72,3	6,7	3,66

30 Las dispersiones de partículas que se presentan a continuación (tabla 2) se prepararon de acuerdo con el procedimiento usado para preparar la referencia 1.

Las partículas obtenidas se caracterizan por medio de granulometría láser con un dispositivo *Malvern Mastersizer 2000* ($D_{50\%}$: el diámetro corresponde al 50% de la frecuencia acumulada en volumen de las partículas). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

35

Tabla 2: Granulometría de partícula

Ensayo	Cera	Sustancia activa	Contenido en masa de HASE 1 (%)	Contenido en masa de cera (%)	Contenido en masa de sustancia activa (%)	pH final	$D_{50\%}$ (μm)
A	Parafina 1	Limoneno	3,5	24,1	96,5	6,3	1,94
B	Parafina 1	Limoneno	3,5	24,1	72,3	6,3	2,80
C	Parafina 1	Limoneno	3,5	24,1	72,3	6,2	2,76
D	Parafina 1	Limoneno	3,5	24,1	72,3	6,3	2,99
E	Parafina 1	Limoneno	4,3	23,9	71,8	6,2	1,85
F	Parafina 1	Limoneno	5,3	23,7	71,0	6,1	1,56
G	Parafina 1	Citronelal	3,5	24,1	72,3	6,3	1,82
H	Parafina 2	Limoneno	3,5	24,1	72,3	6,2	2,79
I	Nacol éter 18 (Sasol)	Limoneno	3,5	24,1	72,3	6,3	3,20
J	Parafina 1	Acetato de geranilo	3,5	24,1	72,3	6,1	2,88

ES 2 611 913 T3

K	Parafina 1	Limoneno	2,7	24,3	72,3	6,3	6,09
L	Parafina 1	Limoneno	3,5	14,5	82,0	6,7	2,84
M	Parafina 1	Limoneno	2,2	24,4	73,3	6,5	5,84
N	Parafina 1	Limoneno	3,5	33,8	62,7	6,4	3,20
Parafina 1: Cera de parafina 327204 de la comercial Sigma-Aldrich $T_f = 53-57^\circ\text{C}$ Parafina 2: Cera de parafina 411663 de la comercial Sigma-Aldrich $T_f > 65^\circ\text{C}$							

El ensayo A representa la técnica anterior (ausencia de un material de cambio de fase). Los otros ensayos se han hecho según la invención.

5

Se observa que la presencia de un material de cambio de fase (o cera) mejora la resistencia mecánica de las cápsulas (figura 1). La figura 1A (parte superior izquierda: ensayo A) muestra que las partículas desprovistas de cera no resistieron el secado y la metalización al vacío de las muestras (no hay partículas o residuos de partículas visibles). Estas partículas no tienen la fuerza mínima necesaria para mantener su integridad.

10

Por otra parte, las partículas según la presente invención (figura 1A, 1B y 1C, respectivamente ensayo B, ensayo 1, y ensayo H) han mantenido su integridad después del secado y de la metalización al vacío (que son condiciones muy destructivas). La figura 2 muestra las micropartículas de la presente invención obtenidas según el ensayo B.

15

Estudio de resistencia al cizallamiento de partículas

La resistencia al cizallamiento de las partículas se evalúa a través $D_{50\%}$ (*Malvern Mastersizer 2000*) de dispersiones con un $47\pm 1\%$ de contenido de partículas cizalladas en una doble celda *Couette* de un reómetro *HAAKE Mars III* (cizallamiento durante 120 s a 25°C). Se muestra la variación de $D_{50\%} / D_{50\%}^0$ dependiendo del gradiente de cizallamiento aplicado ($D_{050\%}$ corresponden al $D_{50\%}$ de la dispersión de partículas sin cizallar). Cuando $D_{50\%} / D_{50\%}^0$ disminuye, significa que la integridad de las partículas no se mantiene. Posteriormente, las partículas que están hechas de residuos de partículas, se midieron por medio de un granulómetro láser.

20

La figura 3 permite evaluar la influencia del contenido del polímero HASE 1 sobre la resistencia al cizallamiento de micropartículas ($D_{50\%} / D_{50\%}^0$ en función de la gradiente de cizallamiento aplicado para diferentes ensayos, círculos = ensayo C, cuadrados = ensayo M, triángulos = de ensayo K). Se muestra que cuanto menos sea el contenido de HASE, menor será la resistencia de las micropartículas al cizallamiento.

25

La figura 4 permite evaluar la influencia del contenido de cera en la resistencia al cizallamiento de las micropartículas ($D_{50\%} / D_{50\%}^0$ en función del gradiente de cizallamiento aplicado para diferentes pruebas, cuadrados = ensayo L, círculos = ensayo C, triángulos = ensayo N).

30

Se muestra que cuanto menos sea el contenido de cera, menor será la resistencia de las micropartículas al cizallamiento.

35

La figura 5 permite evaluar la influencia del pH final de las dispersiones sobre la resistencia al cizallamiento de las micropartículas ($D_{50\%} / D_{50\%}^0$ en función de la gradiente de cizallamiento aplicada al ensayo K, cuadrados = la dispersión a un pH de 6,1; redondos: pH = la dispersión a un pH de 11,7).

REIVINDICACIONES

1. Micropartículas poliméricas encapsuladas, que contienen:

5

a) al menos un copolímero acrílico del tipo HASE que contiene:

- al menos un monómero aniónico que tiene una función de vinilo polimerizable y un grupo carboxilo,

10

- al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene una función de vinilo polimerizable y

- al menos un macromonómero oxialquilado asociativo que tiene una función de vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo,

15

b) al menos un material de cambio de fase líquido-sólido que tiene una temperatura de transición de fase que varía de 20 a 90°C y

c) al menos una sustancia activa.

20

2. Las micropartículas según la reivindicación 1, en las que el material de cambio de fase se elige entre las ceras naturales o las sintéticas.

3. Las micropartículas de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en las que el copolímero acrílico de tipo HASE contiene, con respecto al peso total de dicho copolímero:

25

- de 20% a 65% en peso de al menos un monómero aniónico que tiene una función de vinilo polimerizable y un grupo carboxilo,

30

- de 35% a 75% en peso de al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene una función de vinilo polimerizable y

- de 0,5% a 15% en peso de al menos un monómero asociativo oxialquilado que tiene una función de vinilo polimerizable y que tiene una cadena de hidrocarburo hidrófobo.

35

4. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en las que al menos un macromonómero oxialquilado asociativo de dicho copolímero acrílico de tipo HASE tiene una fórmula (I):



40

en la cual:

- A representa una cadena polimérica constituida de:

45

- m unidades de óxido de alquileo de fórmula $-CH_2CHR_1O-$ con R_1 que representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y m que varía de 0 a 150,

- p unidades de óxido de alquileo de fórmula $-CH_2CHR_2O-$ con R_2 que representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y p que varía de 0 a 150 y

50

- n unidades de óxido de etileno con n que varía de 0 a 150, en la que $m+n+p > 4$ y en el que las unidades de óxido de alquileo de la fórmula $-CH_2CHR_1O-$,

las unidades de óxido de alquileo de fórmula $-CH_2CHR_2O-$ y las unidades de óxido de etileno están en bloque, alternadas o son aleatorias;

55

- R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable perteneciente al grupo de los ácidos acrílicos, metacrílicos, maleicos, itacónicos o ésteres crotonicos y

60

- R' representa una cadena lineal de hidrocarburo conectado o ramificado que contiene de 6 a 40 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido que contiene de 6 a 100 átomos de carbono.

5. Las micropartículas según la reivindicación 4, en las que el copolímero acrílico de tipo HASE contiene al menos un macromonómero oxialquilado asociativo de fórmula (I) en la que n varía desde 15 hasta 150.

65

6. Las micropartículas de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 ó 5, en las que la función R' de dicho macromonomero oxialquilado asociativo de fórmula (I) representa una cadena de hidrocarburo lineal conectada o ramificada que contiene de 8 a 20 átomos de carbono.

5

7. Las micropartículas de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, en las que el macromonomero oxialquilado asociativo de fórmula (I) es tal que:

10

- m y p representan, respectivamente, 0,

- n varía desde 15 hasta 150,

15

- R representa un radical que contiene una función insaturada polimerizable perteneciente al grupo de ésteres acrílicos o metacrílicos y

- R' representa una cadena lineal de hidrocarburo que contiene de 8 a 18 átomos de carbono, o una cadena de alquilo conectada o ramificada que contiene de 12 a 20 átomos de carbono.

20

8. Las micropartículas de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 7, que contienen, con respecto al peso total de las micropartículas:

a) de 1 a 20% en peso del al menos un copolímero acrílico de tipo HASE,

25

b) de 4 a 95% en peso de al menos un material de cambio de fase seleccionado de entre ceras naturales o sintéticas y

c) de 4 a 95% en peso de al menos una sustancia activa seleccionada de perfumes o moléculas aromáticas.

30

9. Dispersión acuosa que contiene micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

35

10. El uso de micropartículas según las reivindicaciones 1 a 8, o de dispersiones acuosas de micropartículas de acuerdo con la reivindicación 9 para liberar una sustancia activa en respuesta a un cambio en el pH, a un cambio en la temperatura y/o a la fricción.

40

11. El uso de micropartículas según las reivindicaciones 1 a 8, o de dispersiones acuosas de micropartículas de acuerdo con la reivindicación 9 para preparar cosméticos, agroquímicos, pinturas, textiles, detergentes o productos de papel.

45

12. Procedimiento para la preparación de una dispersión acuosa de micropartículas poliméricas recubiertas que comprende las siguientes etapas:

a) preparar una solución acuosa que contiene:

- al menos un copolímero acrílico tipo HASE solubilizado en dicha solución acuosa por medio de una base, el copolímero tipo HASE acrílico que contiene:

50

- al menos un monómero aniónico que tiene una función de vinilo polimerizable y un grupo carboxilo,

- al menos un monómero hidrófobo no iónico que tiene una función de vinilo polimerizable y

55

- al menos un monómero asociativo oxialquilado que tiene una función de vinilo polimerizable y una cadena de hidrocarburo hidrófobo,

- al menos una sustancia activa y

60

- al menos un material de cambio de fase líquido-sólido que tiene una temperatura de transición de fase que varía de 20 a 90°C, estando presente el material de cambio de fase sólido-líquido, o después de haber sido introducido, en la solución acuosa a una temperatura que es mayor que su temperatura de transición de fase y

65

b) coacervar el polímero acrílico tipo HASE para obtener las dispersiones acuosas de micropartículas.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa a) se realiza de acuerdo con los siguientes pasos:

5 a1) preparar una solución acuosa que contiene el copolímero acrílico tipo HASE solubilizado por medio de una base,

a2) preparar una mezcla que contiene la sustancia activa y el material de cambio de fase, la mezcla se prepara a una temperatura mayor que la temperatura de transición de fase del material de cambio de fase y

10 a3) introducir la mezcla obtenida en la etapa a2) en la solución acuosa obtenida en la etapa a1).

14. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa a) se realiza de acuerdo con los siguientes pasos:

15 a1) preparar una solución acuosa que contiene una base, al menos una sustancia activa, al menos un material de cambio de fase y al menos un copolímero acrílico tipo HASE y

a2) calentar la solución acuosa obtenida en la etapa a1) a una temperatura mayor que la temperatura de transición del material de cambio de fase.

20 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la cantidad de base utilizada para solubilizar el copolímero es tal que el pH de la solución es mayor que o igual a 6,5.

25 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que la etapa b) se realiza mediante la adición de un ácido en una cantidad tal que el pH de la dispersión es menor que o igual a 6,5.

17. Procedimiento para la preparación de micropartículas sólidas con recubrimiento polimérico que comprende los siguientes pasos:

30 a) preparar una dispersión acuosa de micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 y

b) secar la dispersión acuosa.

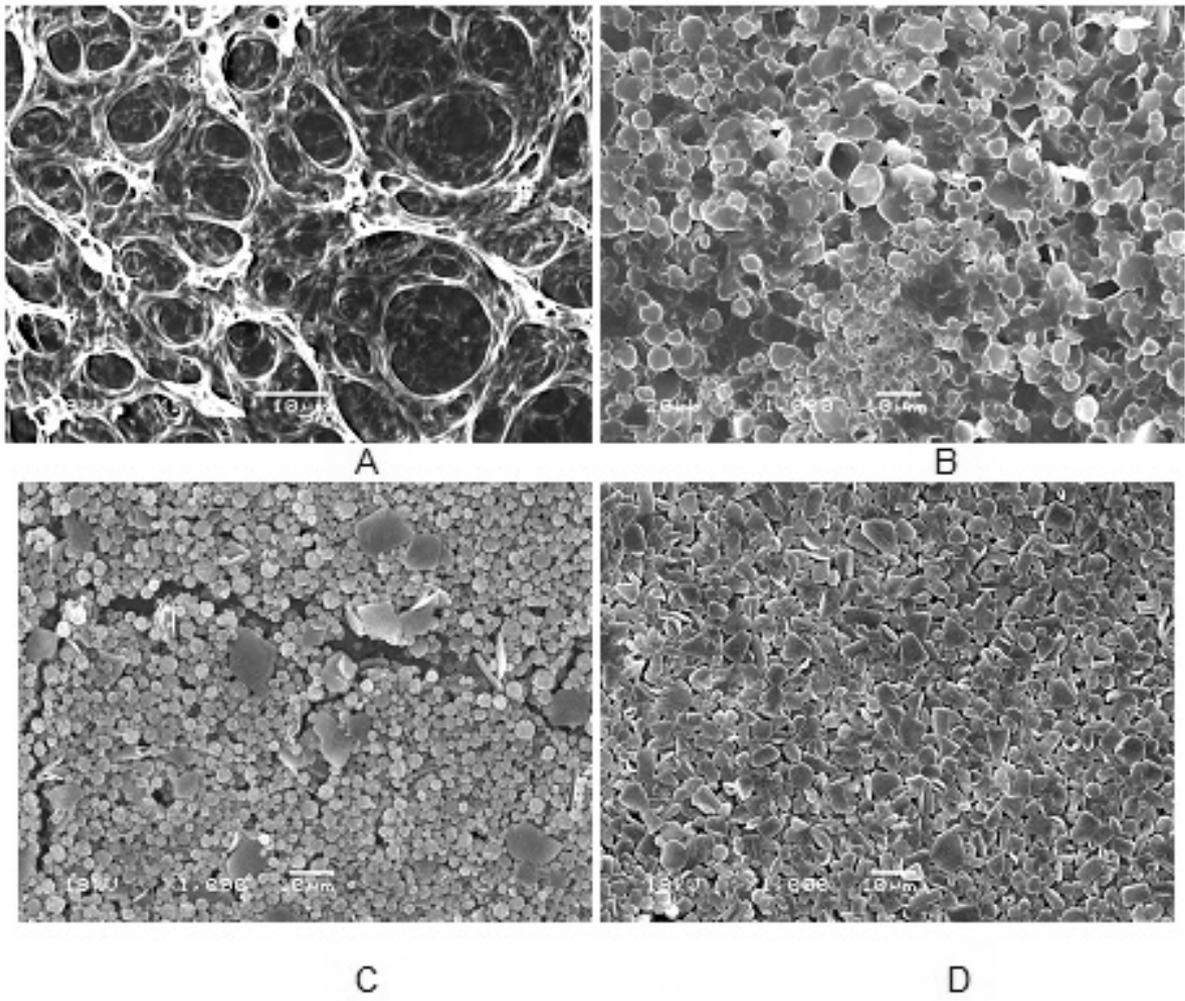


Figura 1

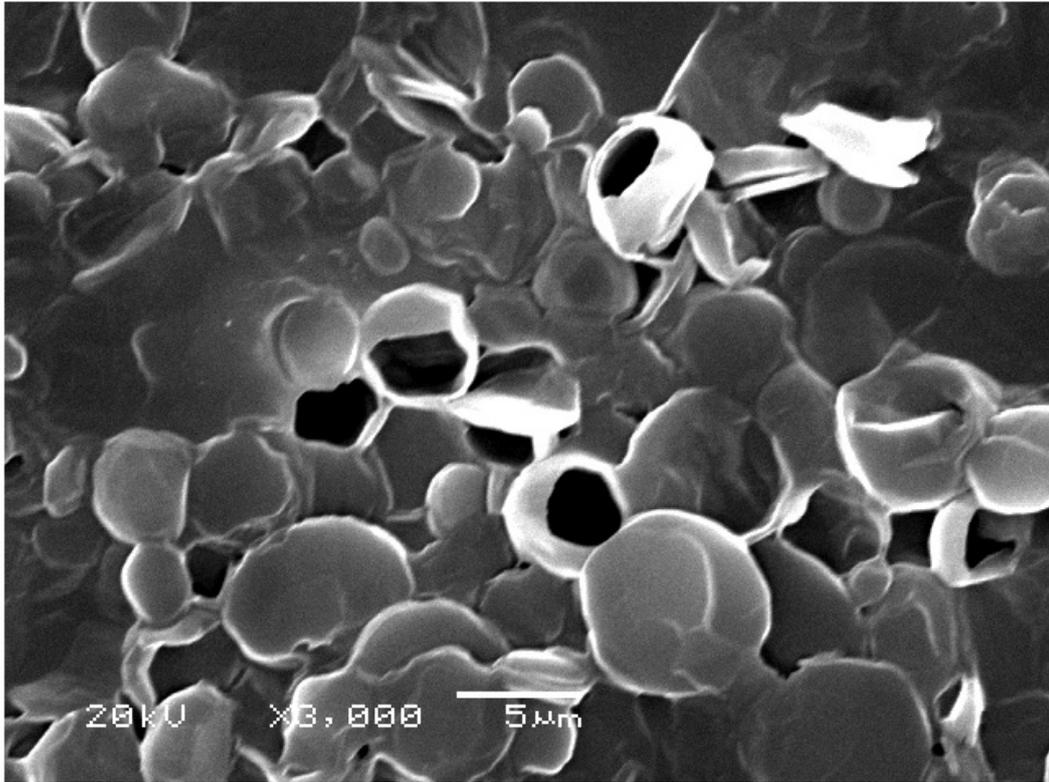


Figura 2

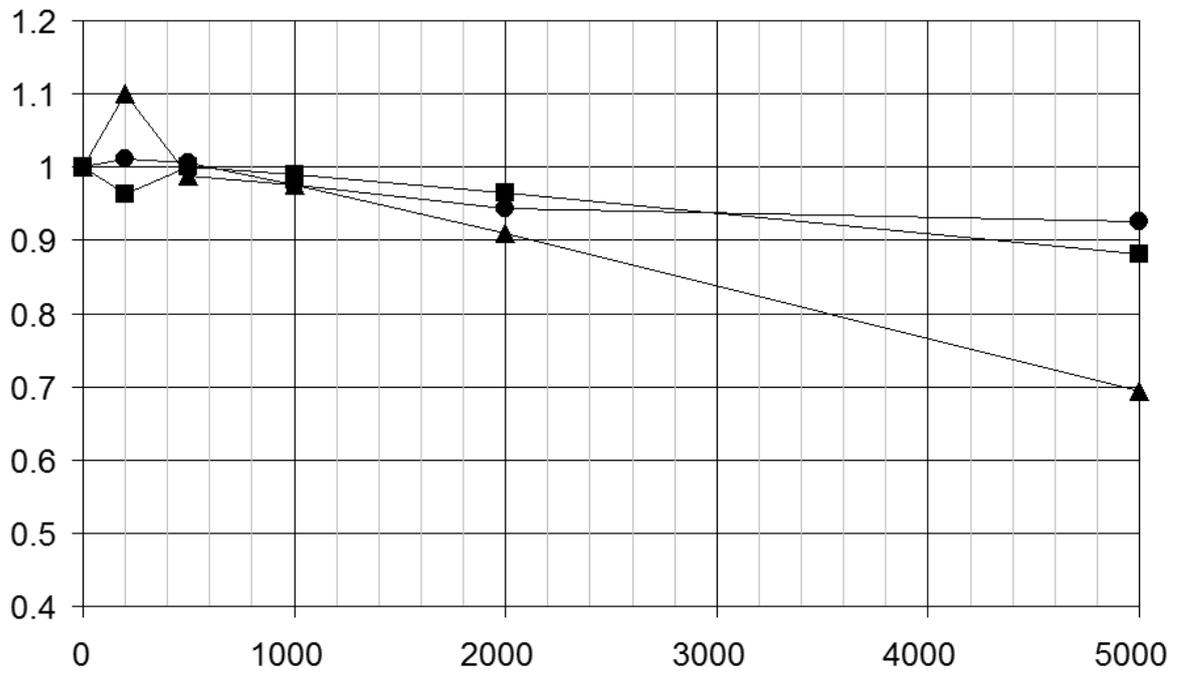


Figura 3

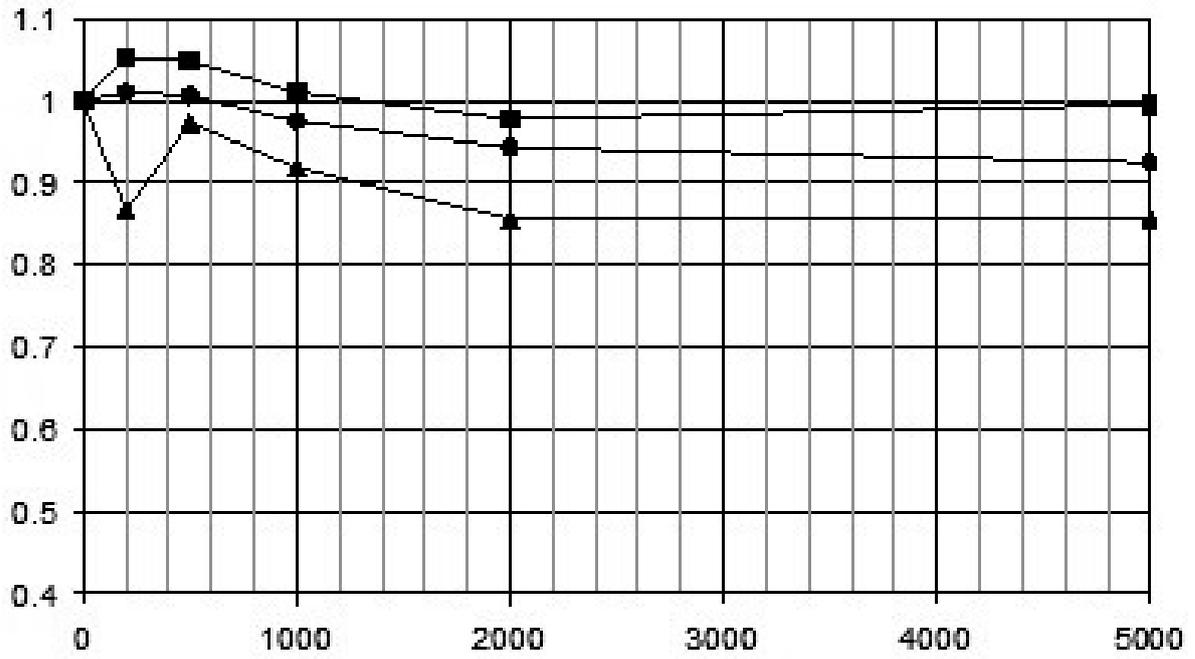


Figura 4

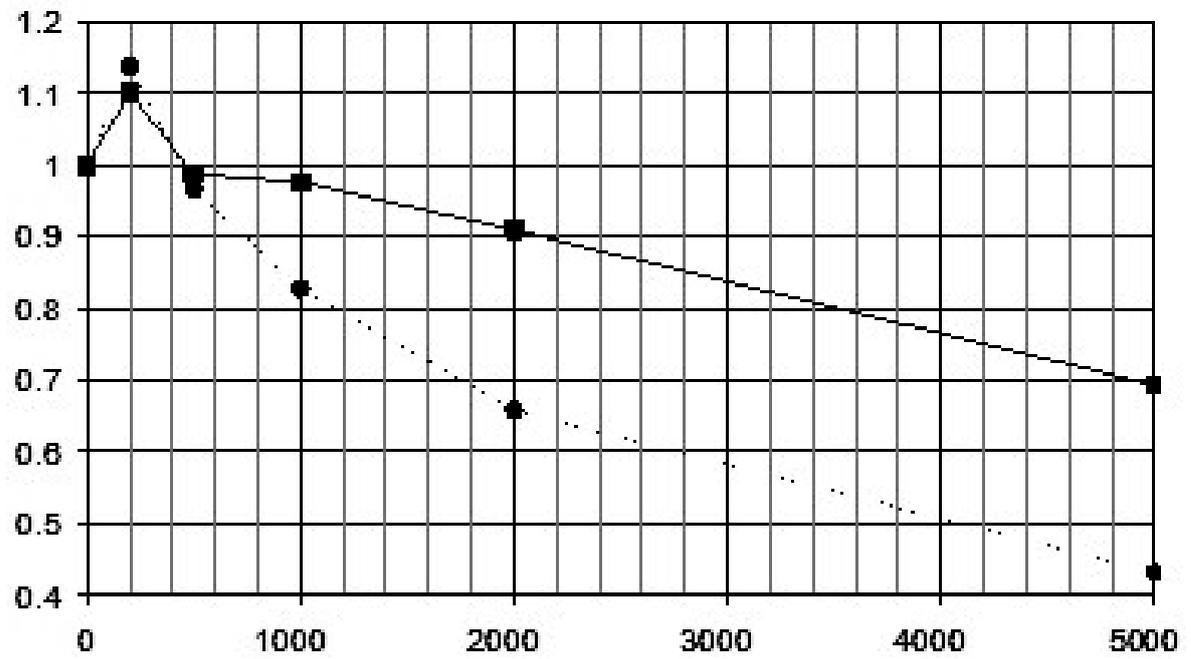


Figura 5

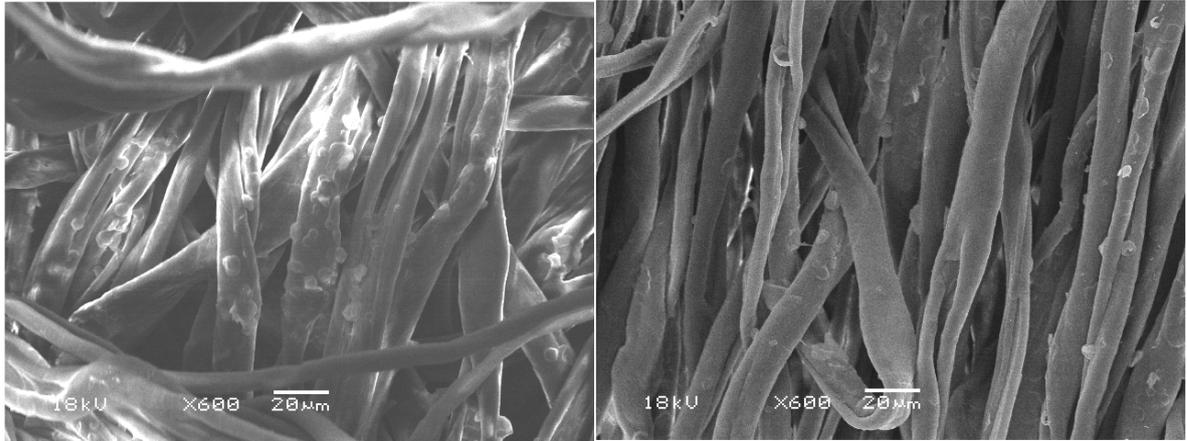


Figura 6