

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 550**

51 Int. Cl.:

B01J 13/14 (2006.01)

A01N 25/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014 PCT/EP2014/067836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO2015025001**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014 E 14789179 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 3036032**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de concentrados de sustancias activas preferentemente solubles en agua**

30 Prioridad:

21.08.2013 EP 13181187

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**KWIZDA AGRO GMBH (100.0%)
Universitätsring 6
1010 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**RAUCH, ANDREAS y
MÜHLANGER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 617 550 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de concentrados de sustancias activas preferentemente solubles en agua

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la encapsulación de una sustancia activa o mezcla de sustancias activas sólida soluble en agua por la previsión de un recubrimiento, reduciéndose por el recubrimiento la solubilidad en agua de las partículas recubiertas al menos de manera definida, pero sobre todo retrasándose temporalmente hasta que se ha alcanzado el efecto deseado de la sustancia activa o mezcla de sustancias activas.

10 Numerosas sustancias activas están presentes en forma cristalina y presentan una solubilidad en agua en el intervalo de algunos gramos por litro, típicamente de 0,1 a 50 g/l. Esta propiedad dificulta o evita tanto la formulación en forma de suspensiones estables al producirse la recristalización durante modificaciones de temperatura como una aplicación en condiciones húmedas, porque tras el esparcimiento por precipitados, humedad del suelo, procesos de limpieza, etc., se produce una erosión (denominada «lixiviación») de las sustancias activas. Esto da como resultado un efecto
15 reducido así como la entrada indeseada de sustancias activas, por ejemplo, en aguas y, como consecuencia, posiblemente daños medioambientales.

Hasta el momento se ha encontrado este problema al prepararse formulaciones por compactación mecánica (por ejemplo, prensado), revestimiento en el lecho fluidizado o en bandejas de recubrimiento con ceras, resinas y polímeros, por microencapsulación en fase líquida o encapsulación en matriz. Sin embargo, estos procedimientos conocidos presentan numerosas deficiencias fundamentales.

Así, por la compactación mecánica no puede influirse fundamentalmente en la solubilidad de la sustancia activa, únicamente se retrasa la absorción de agua por el curado de la superficie.

25 Por regla general, un recubrimiento en el lecho fluidizado o en bandejas de recubrimiento por pulverización de ceras, resinas o polímeros disueltos o fundidos da como resultado una distribución relativamente no homogénea de la masa de revestimiento sobre las sustancias activas presentadas en forma de polvo. A causa del contacto mutuo de las partículas en el estrato movido mecánicamente o por inyección de aire se produce posteriormente un estado de equilibrio entre la abrasión y la capa, de manera que el espesor de recubrimiento que puede aplicarse sobre las
30 sustancias activas está limitado en conjunto.

Una microencapsulación en el medio acuoso fracasa con el uso de sustancias activas solubles en agua, puesto que con el contacto de la fase interior, generalmente hidrófoba, con la fase exterior acuosa, las sustancias activas se disuelven al menos parcialmente y evitan así la encapsulación.

En la encapsulación de fase inversa, donde la fase interior representa la acuosa y la fase exterior representa la oleosa, es necesario disolver las sustancias activas o bien en un disolvente no miscible con agua, mediante lo cual se produce la limitación de la concentración máxima alcanzable, o bien las sustancias activas tienen que estar presentes en forma fundida, lo cual no siempre es posible o deseable. Aparte de eso, durante la recristalización de las sustancias activas fundidas tras la encapsulación por la modificación de forma puede producirse un estallido de la cápsula, mediante lo cual se pierde en su mayor parte la protección.

En una encapsulación en matriz, donde las partículas de sustancia activa se rodean en forma sólida por una fase exterior continua y a continuación tienen que tratarse posteriormente de manera mecánica por trituración, rallado o molido, las partículas anteriormente protegidas se vuelven a liberar lógicamente de manera parcial por este mismo proceso triturador, mediante lo cual asimismo se pierde en su mayor parte la protección.

El documento DE 10 2010 028826 A1 revela un procedimiento para la preparación de microcápsulas que contienen sustancias activas por encapsulación de la respectiva sustancia activa por reacción de polimerización, basándose las microcápsulas en resinas epoxi y pudiendo estar presente la sustancia activa en condiciones de reacción o bien como líquido pero también como sustancia sólida.

Por el documento EP 0 841 088 A2 se conocen microcápsulas cuyas paredes constan de productos de reacción de reticulantes que contienen grupos amino con isocianatos o contienen tales productos de reacción. Las microcápsulas preparadas de este modo, que presentan habitualmente un diámetro en el intervalo de 3-25 µm, se usan para papel autocopiativo sin carbono. Como es habitual, el procedimiento usado se basa en el principio químico de la polimerización de superficies límite o la poliadición de superficies límite, disolviéndose las sustancias que van a encapsularse en un aceite hidrófobo, mezclándose con un poliisocianato capacitado para la formación de paredes y a continuación procesándose con agua para dar lugar a una emulsión de aceite en agua. Esta emulsión se mezcla entonces con los reticulantes, mediante lo cual en la superficie límite de forma una película polimérica entre el aceite y el agua. Se mencionan los usos posibles de di- o poliaminas, dioles, polioles o aminoalcoholes polifuncionales como reticulante. También se conoce un estado de la técnica similar por el documento DE 10 2004 059977 A1, pudiendo usarse las microcápsulas preparadas en dispositivos de visualización de imágenes electroforéticos. También en este caso se utiliza en principio la polimerización de superficies límite o la poliadición de superficies límite, procesándose una emulsión de aceite en agua, al igual que en el procedimiento de acuerdo con el documento DE 10 2010 028826
65

A1.

El documento WO 2012/069805 A1 revela un procedimiento para la preparación de dispersiones de partículas de sustancia sólida encapsuladas en un portador preparado a partir de líquido principalmente orgánico, dicho procedimiento comprende las etapas de la previsión de una dispersión que comprende una sustancia sólida en forma de partículas, un medio líquido y un dispersante polimérico con al menos 3,0 mmol de grupos reactivos por gramo de dispersante, del reticulante del dispersante a través de al menos algunos de estos grupos reactivos, mediante lo cual la sustancia sólida en forma de partículas se encapsula por el dispersante polimérico reticulado y del ligado covalente de un agente presente en grupos finales en el dispersante polimérico a través de los grupos reactivos (restantes), de manera que el portador líquido orgánico restante comprende uno o varios líquidos orgánicos y dado el caso agua, con la condición de que la dispersión ya no contiene más del 30 por ciento en peso de agua.

Se entiende que estas técnicas conocidas para las sustancias activas solubles en agua ya no pueden usarse o pueden usarse solo de manera muy limitada.

El documento WO 2008/107658 describe un procedimiento para la preparación de una dispersión que contiene partículas de sustancias sólidas encapsuladas, encapsulándose las partículas de sustancias sólidas en un medio líquido que contiene un dispersante y un reticulante. El dispersante es un polímero y contiene 2,4- o 2,6-diisocianato de tolueno, el reticulante presenta al menos 2 grupos epoxi (por ejemplo, ácido dimetilolpropiónico) y la reticulación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de borato.

El estado de la técnica más próximo para el objeto de la presente invención es el documento US 5 911 923 B1 (*Work et al.*), que revela la posible encapsulación de una sustancia activa sólida. El documento se refiere a un procedimiento para la microencapsulación de una sustancia activa dispersada en una fase continua orgánica y un isocianato polifuncional y un diol o polioli en presencia de un catalizador de polimerización opcional. Se describen isocianatos adecuados, entre ellos también fenilendiisocianatos, también se mencionan dioles adecuados.

El objetivo de la presente invención es prever ahora concentrados de sustancias activas solubles en agua, dichas sustancias activas están recubiertas en forma sólida, cristalina o microcristalina o en forma ligada a partículas amorfas microporosas de tal manera que cada partícula individual está cubierta con un estrato protector definido de grosor homogéneo, mediante lo cual se consigue una hidrofobia definida que puede reproducirse de forma duradera. Cuando en lo sucesivo se use el término «sustancia activa», también se entenderá una mezcla de distintas sustancias activas. Igualmente, con el término «cristales de una sustancia activa» se entenderá una sustancia activa o mezcla de sustancias activas en forma sólida, cristalina o microcristalina o en forma ligada a partículas amorfas microporosas.

La solución de acuerdo con la invención consiste en distribuir homogéneamente los cristales de una sustancia activa en un primer disolvente orgánico en un procedimiento anhidro usando sustancias activas sólidas como material de partida añadiendo un agente auxiliar dispersante, ajustar dado el caso la viscosidad de la solución así obtenida con un agente auxiliar adecuado, añadir un formador de polímeros a la solución de este tipo obtenida, dado el caso en un segundo disolvente orgánico, ajustándose la viscosidad o bien de la solución que va a añadirse o bien de la solución obtenida dado el caso por la adición de un agente auxiliar adecuado, y añadiéndose a la solución obtenida un agente de reticulación con al menos dos grupos funcionales en un tercer disolvente orgánico, ajustándose a su vez la viscosidad o bien de la solución que va a añadirse o bien de la solución obtenida dado el caso por la adición de un agente auxiliar adecuado. A este respecto, los formadores de polímeros son polifenilisocianatos de polimetileno de baja viscosidad del tipo «MDI polimérico» con un contenido medio de NCO (del 25-35, más preferentemente del 30-32 %) como, por ejemplo, los productos Voranate M220 de la empresa Dow Chemical así como Suprasec 5025 de la empresa Huntsman. También se han identificado toluendiisocianatos (TDI) como formadores de polímeros adecuados, dándose preferencia también en este caso a los tipos de baja viscosidad con baja acidez como, por ejemplo, el producto Voranate T-80 de la empresa Dow Chemical. Los productos de mayor viscosidad tienen que disolverse antes con los disolventes orgánicos mencionados, mediante lo cual se produce, sin embargo, una relación de mezcla desfavorable entre la concentración de sustancia activa y la concentración de formador de polímeros. Además, el agente de reticulación de acuerdo con la invención es un reticulante al menos bifuncional para grupos NCO y se añade en al menos una cantidad estequiométrica, de manera que todos los grupos NCO del formador de polímeros se mezclan, mediante lo cual se forma un estrato de poliuretano *in situ* sobre la superficie de la partícula de sustancia activa. Conforme a la bibliografía, reactivos para grupos NCO serían alcoholes polivalentes, polioles, di-, tri- y poliaminas así como mezclas de los mismos que son solubles en el disolvente seleccionado y no reaccionan químicamente con este. Sin embargo, sorprendentemente, las etanolaminas, especialmente la trietanolamina (TEA), han resultado ser reactivos especialmente adecuados. En principio, pueden usarse asimismo reactivos conocidos por la bibliografía, como DETA (dietilentriamina), EDA (etilendiamina), TEDA (trietilendiamina), HMD (hexametildiamina), pero dan como resultado propiedades menos apropiadas de los estratos de poliuretano, especialmente una menor resistencia mecánica.

La suspensión obtenida por la adición de un agente auxiliar dispersante se mantiene homogénea preferentemente por herramientas de agitación y/o dispersión adecuadas, mientras que el formador de polímeros se dosifica tan lentamente que en este caso no se produce ninguna reacción local en forma de agregaciones (formación de grumos). En caso necesario, el formador de polímeros también puede diluirse con disolventes adecuados y/o emulsionarse con ayuda de

agentes auxiliares dispersantes adecuados para ello. La suspensión mezclada con el agente de reticulación se mantiene a temperatura ambiente y se sigue agitando de manera intensa hasta que el proceso de policondensación se ha terminado en su mayor parte. Este es el caso tan pronto como los cristales recubiertos formados han perdido su adhesividad superficial y, por consiguiente, ya no se aglomeran entre sí tras la desconexión de las herramientas de agitación y se mantiene una suspensión sin grumos que fluye libremente. Esta suspensión, que contiene los cristales discretos ahora terminados de recubrir de la sustancia activa, se refrigera a temperatura ambiente y puede convertirse en un producto comercializable por la adición de agentes dispersantes y estabilizantes adecuados, o dado el caso someterse a etapas de procedimiento adicionales para la obtención de un polvo o granulado secos. Para el uso directo de la suspensión, han resultado ser agentes estabilizantes especialmente adecuados ácidos silícicos pirógenos del tipo Aerosil® 200 de la empresa Evonik así como ácidos silícicos precipitados del tipo Sipernat® 22 de la empresa Evonik. En el caso de que debiera realizarse una emulsión espontánea posterior en agua, es necesaria la adición de emulsionantes adecuados. Para ello, han resultado ser especialmente adecuados alcoholes C₁₁-C₁₅ industriales etoxilados, por ejemplo, del tipo Tergitol® 15 S 7 de la empresa Dow, polioxi-etileno oleil éter de los tipos Brij® 05 y O10 de la empresa Croda, así como polietilenglicolésteres de los ácidos grasos del tipo Geronol® VO 2003 de la empresa Rhodia. Para la transformación de la suspensión en una formulación seca, se consideran en principio procesos de absorción y de secado conocidos en el estado de la técnica, especialmente el secado al vacío, el secado por pulverización, así como el secado del lecho fluidizado y el granulado del lecho fluidizado, en caso necesario añadiendo coloides protectores, aglutinantes, humectantes y cargas adecuados, respectivamente de manera opcional con evaporación parcial antepuesta y recuperación de disolvente al menos parcial, mejor completa. Todo el procedimiento de acuerdo con la invención puede tener lugar en atmósfera abierta, pero también según la presión de vapor y el punto de inflamación del disolvente seleccionado parcial o completamente bajo gas protector o a sobrepresión o presión negativa, representando la forma de realización preferente de acuerdo con la invención el recubrimiento *in situ* a presión atmosférica evitando una atmósfera potencialmente explosiva por la elección de disolventes adecuados para ello. Una aceleración adicional posible, pero no forzosamente necesaria, de la policondensación por la aplicación de métodos físicos como procedimientos de mezclado continuo, reactores de capa fina, radiación UV o ultrasonorización es asimismo explícitamente componente de la invención.

En principio, sustratos adecuados para el recubrimiento son tales sustancias activas que no están presentes en forma fundida a temperatura de reacción y que presentan una superficie compatible con el formador de polímeros, es decir, no se ven atacadas químicamente por este. También se consideran como sustratos partículas conformadas en varios estratos así como partículas microporosas con sustancias activas absorbidas dado el caso en estas. En este caso, como sustancias activas se entienden en general sustancias activas biológicamente activas, en especial insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, alguicidas, microbicidas, microbiostáticas, rodenticidas, sustancias activas antibióticamente activas, así como repelentes, atrayentes, feromonas y en general sustancias aromáticas o saborizantes que tienen un efecto de atracción o repulsión así como mezclas de sustancias activas de este tipo. Preferentemente, antes del recubrimiento a la sustancia activa se da a un tamaño de partícula apropiado para la policondensación *in situ* de 1-500 µm, preferentemente de 3-50 µm. Esto puede alcanzarse según las propiedades fisicoquímicas, como el punto de fusión, el punto de ebullición, la dureza, la energía mínima de ignición, la combustibilidad, la conductividad específica, etc., por trituración seca o preferentemente por trituración húmeda, por ejemplo, en un molino de clavijas, un molino de chorro de aire o un molino de bolas.

A este respecto, el agente auxiliar dispersante sirve para mantener a distancia entre sí los cristales de la sustancia activa usada en el primer disolvente orgánico, para posibilitar la posterior encapsulación de los cristales de la sustancia activa o para emulsionar el formador de polímeros en el segundo disolvente orgánico dado el caso usado. En este caso, han resultado ser especialmente adecuados derivados de polivinilpirrolidona, especialmente de la empresa ISP, específicamente en forma de Agrimer® AL 22 y Surfadone® LP 100 o 300. A este respecto, naturalmente, el agente auxiliar dispersante tiene que ser compatible con los disolventes usados.

Los disolventes usados tienen que presentar una viscosidad escasa determinada, la sustancia activa o dado el caso la mezcla de sustancias activas tienen que ser insolubles en los disolventes, los disolventes no pueden presentar ningún grupo hidroxilo y/o amino y el formador de polímero o el agente de reticulación tienen que ser solubles en sus respectivos disolventes. Los requisitos exigidos también pueden cumplirse por un único disolvente, es decir, que el primer, segundo y tercer disolvente orgánico puede ser idéntico. Entre las sustancias consideradas para ello, han resultado ser específicamente ésteres de aceites vegetales, especialmente metilésteres y etilhexilésteres de los ácidos grasos saturados de cadena media, en todo caso insaturados una o múltiples veces, con 8 a 16 átomos de C, pero sin grupos hidroxilo reactivos. Disolventes de este tipo adecuados se comercializan, por ejemplo, con el nombre comercial Radia® 7118 de la empresa Leon. En tales casos donde estos disolventes preferentes no se consideran para la sustancia activa que va a recubrirse a causa de sus propiedades de disolución, también pueden usarse otros disolventes, como hidrocarburos terpénicos, especialmente terpenos de naranja, pero también hidrocarburos alifáticos y aromáticos, así como éteres y ésteres de alcoholes naturales e industriales alifáticos y aromáticos en forma ramificada o no ramificada así como mezclas de tales disolventes. Por el contrario, polioles, aminas, compuestos cuaternarios, alcoholes mono o polivalentes y generalmente disolventes muy polares o iónicos han resultado ser inadecuados con el formador de polímeros a causa de su capacidad de reacción. Preferentemente, en el caso de los disolventes orgánicos, se trata de Surfadone® LP 300, terpeno de naranja y/o tributílicitrato.

65

Preferentemente, el formador de polímeros se añade en una cantidad requerida para el grosor de recubrimiento deseado. Esta cantidad depende de la concentración de la suspensión en la sustancia activa, del tamaño de partícula así como del grosor de estrato necesario para la hidrofobia. La relación de cantidad entre la sustancia activa y el formador de polímeros puede ascender, expresada en porcentaje en masa con respecto al principio activo, del 0,1 % al 500 %, pero preferentemente del 15 % al 100 %.

Preferentemente, la reacción de acuerdo con la invención tiene lugar entre 10 y 80, preferentemente entre 40 y 60 °C, o a una temperatura de al menos 1 °C, mejor al menos 5 °C, más preferentemente más de 10 °C por debajo del punto de inflamación del disolvente orgánico usado respectivamente y/o a una temperatura a la que el o los disolvente(s) usado(s) presenta(n) una presión de vapor escasa de tal manera que en condiciones de reacción no se produce ninguna atmósfera potencialmente explosiva.

La presente invención se explica ahora con más detalle mediante los siguientes ejemplos a los que, sin embargo, no está limitada.

Ejemplo 1 (base)

En las siguientes etapas se describe un recubrimiento de cristales de Acetamiprid con un estrato hidrófobo de poliuretano.

I. Se dispersan 50 g de Acetamiprid molido seco con un tamaño de partícula medio d50 de 5-6 µm en una solución de 142 g de Radia® 7118 (laurato de metilo) de la empresa Oleon N.V. (NL) y 2,9 g de Agrimer® AL 22 (una polivinilpirrolidona alquilada) de la empresa ISP International Specialty Products (US) a temperatura ambiente con un mezclador de alto cizallamiento y a continuación se calientan a 50 °C.

II. Una mezcla que consta de 9,4 g de Voranate® M 220 (polimetilenpolifenilisocianato) de la empresa The Dow Chemical Company (US) y 3,5 g de Surfadonee® LP 300 (N-alkil-2-pirrolidona lineal) de la empresa ISP International Specialty Products (US) se añade gota a gota entonces lentamente a la dispersión y la mezcla se agita a continuación durante 10 minutos.

III. Se prepara una solución a partir de 3,7 g de trietanolamina (TEA) y 9,4 g de Surfadonee® LP 300 y esta se añade gota a gota muy lentamente en un período de aproximadamente 60 minutos.

IV. Para una velocidad de reacción suficiente, la temperatura se mantiene entre 50 y 60 °C. Tras aproximadamente 10 minutos empieza a iniciarse la reacción al empezar a espesar la solución. Para evitar un espesamiento excesivo de la suspensión durante la reacción de recubrimiento, la solución se agita de manera intensa con un sistema homogeneizador Ultra Turrax® de la empresa IKA Werke GmbH & Co. KG (DE). La agitación insuficiente durante la reacción da como resultado la formación de grumos de polímero, lo cual puede tener la consecuencia de un recubrimiento no homogéneo.

V. La dispersión se agita entonces otras 2 horas a 50 °C y a continuación se vuelve a refrigerar a temperatura ambiente.

Para determinar el grado o la calidad del recubrimiento, la dispersión preparada se dispersa en una lámina de protección de edificios líquida a base de agua en una tal cantidad que el contenido de Acetamiprid en la lámina terminada asciende a 2 g/kg.

Después, se extraen 4 g de esta lámina líquida, que corresponden a 8 mg de Acetamiprid recubierto, en 100 ml de agua y el contenido de Acetamiprid se determina mediante HPLC-UV.

Se determinaron los siguientes resultados.

Tiempo de extracción	Acetamiprid en solución mg/100 ml	Acetamiprid disuelto
30 minutos	1,04	13 %
24 horas	2,40	30 %
48 horas	2,62	33 %
7 días	2,96	37 %

Normalmente, conforme a la bibliografía, el Acetamiprid posee una solubilidad a 20 °C de 400 mg/100 ml. De los resultados mencionados en la Tabla anterior se manifiesta que la solubilidad se redujo fundamentalmente por el recubrimiento de los cristales.

Ejemplo 2 (Control de la hidrofobia a través de la cantidad de formador de polímeros)

En este ejemplo, se dobla la cantidad de formador de polímeros en comparación con el Ejemplo 1, además el recubrimiento se llevó a cabo en terpeno de naranja como disolvente.

5 I. Se dispersan 50 g de Acetamiprid molido con un tamaño de partícula medio de 5-6 µm en una solución que consta de 135 g de terpeno de naranja y 2,5 g de Agrimer® AL 22 a temperatura ambiente con ayuda de un mezclador de alto cizallamiento y a continuación se calientan a 45 °C.

10 **II. Se mezclan 25,2 g de Voranate® M 220 con 25,2 g de Citrofol® B1 (citrato de acetiltributilo) de la empresa Jungbunzlauer (AT) y se añaden gota a gota lentamente a la dispersión.**

15 III. Se añaden gota a gota lentamente 9,2 g de trietanolamina con el mezclador de alto cizallamiento a la dispersión en un período de tiempo de 60 minutos. La dispersión se mantiene constantemente en movimiento.

15 IV. La reacción está finalizada cuando la solución ya no espesa con el agitador desconectado. Es el caso tras otros 30 minutos de agitación.

20 V. Tras la finalización de la reacción, la dispersión se agita durante 2 horas a 40 °C.

La calidad del recubrimiento se comprobó con los mismos métodos que los descritos en el Ejemplo 1.

Tiempo de extracción	Acetamiprid en solución mg/100 ml	Acetamiprid disuelto
30 minutos	0,40	5 %
24 horas	0,72	9 %
48 horas	0,80	10 %
7 días	1,20	15 %

25 En este caso, la duplicación del polímero también provoca una duplicación de la hidrofobia de los cristales de sustancia activa. Asimismo, con este ejemplo puede mostrarse que el recubrimiento funciona un otro medio disolvente.

Ejemplo 3 (Delimitación del intervalo de cantidad)

30 En este caso, la cantidad de formador de polímeros se reduce un 50 % en comparación con el Ejemplo 1.

La realización de este experimento se corresponde al Ejemplo 1. Sin embargo, en este caso, la cantidad de Voranate® M 220 se reduce de 9,2 g a 4,6 g y la cantidad de trietanolamina se reduce de 3,7 g a 1,85 g.

35 Los ensayos de calidad como los descritos para el Ejemplo 1 y 2 dieron por resultado que tras 30 minutos ya había el 100 % de Acetamiprid en solución. Por lo tanto, el recubrimiento es insuficiente.

Ejemplo 4 (Delimitación del intervalo de temperatura)

40 Las cantidades y reactivos corresponden a los del Ejemplo 1, pero en este caso se refrigera toda la fórmula para mantener constante la temperatura por debajo de 15 °C durante el proceso de recubrimiento. El resultado de esto es que la reacción solo se inicia tras 2 horas y discurre muy lentamente. Además, la solución espesa mucho a pesar de la agitación intensa, de manera que se produce una pasta compacta.

45 La razón de este comportamiento es la creciente viscosidad de la dispersión a bajas temperaturas, lo cual da como resultado una aglutinación de las partículas. Por eso, para llevar a cabo el recubrimiento a bajas temperaturas, son preferentes medios de dispersión con baja viscosidad.

La calidad de la cápsula obtenida es muy similar a la del Ejemplo 1.

50 Ejemplo 5 (Efecto de una modificación del agente de reticulación)

Se seleccionó la misma manera de preparación que en el Ejemplo 1, pero usando dietanolamina en lugar de trietanolamina como agente de reticulación. La alta subida de la viscosidad de la solución resultante de esto durante el proceso de envoltura da como resultado una masa más bien pastosa. Los cristales se envuelven solo de manera insuficiente con el polímero.

55 Los ensayos de calidad como los descritos para el Ejemplo 1 y 2 dieron por resultado que ya tras 30 minutos se encuentra el 80% de Acetamiprid en solución.

Ejemplo 6 (Efecto de una modificación del disolvente)

- 5 En este ensayo se intentó llevar a cabo el recubrimiento de los cristales de Acetamiprid usando otro éster de aceite vegetal, etilhexileato (Radia® 7331 de la empresa Oleon) como disolvente. A causa de la miscibilidad insuficiente y la probable reacción del formador de polímeros con este disolvente, no se produjo ningún recubrimiento suficiente de los cristales y tuvo que interrumpirse el ensayo.

Ejemplo 7 (Recubrimiento de Acetamiprid con 18,89 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

- 10 Este ensayo se basa en el Ejemplo 1, realizándose las etapas de trabajo como ahí. La temperatura se selecciona un poco más alta de 60 °C.

Componente	Cantidad
Radia® 7118	509,0 g
Agrimer® AL 22 -- calentado a 60 °C --	10,3 g
Acetamiprid molido al 98,0 % -- dispersado con Ultra Turrax® --	180,0 g
Premezcla de formadores de polímeros (véase más abajo) -- añadir lentamente, agitar durante 10 min --	47,5 g
Premezcla de reticulantes (véase más abajo) -- añadir lentamente en el plazo de 30 min, agitar intensamente -- -- mantener la temperatura a 60 °C durante 1 h --	44,3 g
Radia® 7118	80,0 g
-- dejar refrigerar a TA y agitar durante la noche --	
Total	871,0 g

Premezcla de formadores de polímeros	Cantidad
Surfadonee® LP 300	10,3 g
Voranate® M220	34,0 g
Total	44,3 g

Premezcla de reticulantes	Cantidad
Surfadone® LP 300	34,0 g
Trietanolamina (TEA) al 100,0 %	13,4 g
Total	47,5 g

- 15 Ejemplo 8 (Recubrimiento de Acetamiprid con 9,44 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

- 20 Las cantidades de premezcla de formadores de polímeros y premezcla de reticulantes se redujeron a la mitad en comparación con el Ejemplo 7, de manera que se redujo a la mitad asimismo el grosor de recubrimiento computacional.

Componente	Cantidad
Radia® 7118	554,9 g
Agrimer® AL 22 -- calentado a 60 °C --	10,3 g
Acetamiprid molido al 98,0 % -- dispersado en el Turrax® --	180,0 g
Premezcla de formadores de polímeros (véase más abajo) -- añadir lentamente, agitar aprox. 10 min	23,73 g
Premezcla de reticulantes (véase más abajo) --- añadir lentamente en el plazo de 15 min -- mantener la temperatura a 60-65 °C durante 1 h --	22,1 g

ES 2 617 550 T3

Radia® 7118	80,0 g
-- dejar refrigerar a temperatura ambiente y agitar durante la noche --	
Total	871,0 g

Premezcla de formadores de polímeros	Cantidad
Surfadonee® LP 300	5,1 g
Voranate® M220	17,0 g
Total	22,1 g
Premezcla de reticulantes	Cantidad
Surfadonee® LP 300	17,0 g
Trietanolamina (TEA) al 100,0 %	6,7 g
Total	23,7 g

5 El ejemplo del documento US 5 911 923 B1 se repasó con fines de comparación, pero la dispersión obtenida de microcápsulas en el disolvente usado de acuerdo con el documento US 5 911 923 B1 (una mezcla de tolueno, acetato de etilo y aceite de soja) resultó no ser estable, las microcápsulas obtenidas también presentaron solo un escaso espesor de pared, de manera que la sustancia activa pudo difundirse rápidamente. Ya con el uso del disolvente usado preferentemente de acuerdo con la invención se produjo en este caso una mejora fundamental. El Ejemplo 9 muestra el procedimiento de acuerdo con el documento US 5 911 923 B1 usando el disolvente preferente de acuerdo con la invención (pero sin el uso de diaminas como agente de reticulación) con una encapsulación ya mejorada
10 fundamentalmente de la sustancia activa usada.

Ejemplo 9 - Ejemplo comparativo (Recubrimiento de Acetamiprid con 18,89 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

15 En este ensayo, se usó un diol (en este caso, propilenglicol) en lugar del aminoalcohol preferente de acuerdo con la invención, llevándose a cabo la reacción de polimerización en presencia de un catalizador de polimerización. Como catalizador sirve en este caso 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, que se usa habitualmente en la preparación de poliuretanos. El grosor de recubrimiento computacional es el mismo que el del Ejemplo 7.

Componente	Cantidad
Radia® 7118	512,2 g
Agrimer® AL 22	10,3 g
-- calentado a 60-65 °C --	
Acetamiprid molido al 98,0 %	180,0 g
-- dispersado bien en el Turrax® --	
Premezcla de formadores de polímeros (véase más abajo)	44,30 g
-- añadir lentamente y agitar aprox. 10 min --	
Premezcla de reticulante-catalizador (véase más abajo)	44,3 g
-- añadir gota a gota lentamente a 60-65 °C --	
Total	791,0 g
Rendimiento	791,0 ml

Premezcla de formadores de polímeros	Cantidad
Surfadone® LP 300	10,3 g
Voranate® M220	34,0 g
Total	44,3 g
Rendimiento	44,3 ml

Premezcla de reticulante-catalizador	Cantidad
Surfadone® LP 300	34,0 g
Propilenglicol	9,5 g
DABCO	0,8 g
Total	44,3 g
Rendimiento	44,3 ml

20

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo, no de acuerdo con la invención, microencapsulación clásica según el procedimiento de emulsión aceite/agua para obtener 16,00 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

5 En este caso, se trata de una forma clásica no de acuerdo con la invención de encapsulación de sustancias activas como llevaría a cabo un experto por la bibliografía publicada. A este respecto, la sustancia activa Acetamiprid se disuelve en un disolvente no miscible con agua (fase orgánica) y se emulsiona en un medio acuoso (fase acuosa), existiendo la desventaja de que el agua ya disuelve una parte del Acetamiprid durante la emulsión. Como polímero de encapsulación se usó un poliisocianato que entra en una polimerización de superficies límite con una diamina como reticulante y, a este respecto, forma una envoltura de poliurea.

10

Componente	Cantidad
Fase acuosa a 50 °C	939 g
Fase oleosa a 60 °C	610 g
Solución de etilendiamina al 20 % -- encapsulada con Turrax® -- -- agitar 2 h a 50 °C --	17 g
Silfoam® SRE, antiespumante de la empresa Wacker Chemie AG, DE	
un antiespumante Glucopon® 215 UP de la empresa BASF (DE),	15,1 g
un tensioactivo no iónico --- el resto se omitió---	56 g
Proxel® GXL de la empresa Lonza (IT), un biocida	4,0 g
Ácido cítrico	7,9 g
Agua completamente desalinizada	126,6 g
Rhodopol® de la empresa Brenntag (AT),	
Goma xantana 23, al 2 %	183 g
Total	1958 g
Rendimiento	1958 ml
Fase oleosa	Cantidad
Purasolv® EHL, 2-etilhexil-L-lactato	395 g
Voranate® M 220	16 g
Acetamiprid	100 g
Purasolv® EHL	99 g
Total	610 g
Rendimiento	610 ml
Fase acuosa	Cantidad
Agua completamente desalinizada	713 g
Silfoam (TM) SRE	0,5 g
Agrimer® AL-10 LC	11,9 g
Glucopon® 215 UP	3,7 g
PVP K-30®, polivinilpirrolidona soluble en agua	32 g
Silfoam® SRE, antiespumante	0,3 g
Agua completamente desalinizada	178 g
Total	939 g
Rendimiento	939 ml

15 Los últimos 4 Ejemplos 7 a 10 deben compararse ahora en cuanto a su calidad de encapsulación. En este caso, se prepara y se seca la lámina de protección de edificios líquida con un contenido de 2 g/kg de Acetamiprid mencionada ya en relación con el control de calidad del Ejemplo 1 y 2. A continuación, la lámina seca se extrae con 100 ml de agua y el porcentaje de Acetamiprid disuelto en el agua se determina analíticamente en el transcurso del tiempo.

Control de calidad respecto al Ejemplo 7 (realización de acuerdo con la invención con TEA y 18,89 g de polímero/100 g de Acetamiprid):

Tiempo de extracción	Pesada de la muestra [g]	Contenido en la lámina [g/kg]	Acetamiprid en solución [mg/100 ml]	Acetamiprid disuelto
30 minutos	6,4	2,2	1,085	8 %
24 horas	6,4	2,2	1,8	13 %
48 horas	6,4	2,2	2,2	16 %

Control de calidad respecto al Ejemplo 8 (realización de acuerdo con la invención con TEA; 9,44 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

Tiempo de extracción	Pesada de la muestra [g]	Contenido en la lámina [g/kg]	Acetamiprid en solución [mg/100 ml]	Acetamiprid disuelto
30 minutos	5,7	2	10,5	92 %
24 horas	5,7	2	10,5	92 %
48 horas	5,7	2	-	-

Control de calidad respecto al Ejemplo 9 (realización de acuerdo con la invención con diol y DABCO; 18,89 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

Tiempo de extracción	Pesada de la muestra [g]	Contenido en la lámina [g/kg]	Acetamiprid en solución [mg/100 ml]	Acetamiprid disuelto
30 minutos	5,4	2,1	5,3	47 %
24 horas	5,4	2,1	5,7	50 %
48 horas	5,4	2,1	6,2	55 %

Control de calidad respecto al Ejemplo 10 (ejemplo comparativo) (realización no acuerdo con la invención con procedimiento de emulsión, 16,00 g de polímero/100 g de Acetamiprid)

Tiempo de extracción	Pesada de la muestra [g]	Contenido en la lámina [g/kg]	Acetamiprid en solución [mg/100 ml]	Acetamiprid disuelto
30 minutos	5,3	2,1	10	90 %
24 horas	5,4	2,1	-	-
48 horas	5,4	2,1	-	-

5 A este respecto, se demuestra claramente que, en la realización del recubrimiento de acuerdo con la invención, la sustancia activa se libera claramente de manera más lenta que en el caso de una realización clásica no de acuerdo con la invención. A este respecto, en el caso del uso de Acetamiprid como sustancia activa, ocurre un retraso de solución aprovechable para el fin de la lámina de protección de edificios a partir de una cantidad de aproximadamente 10 19 g de formador de polímeros por 100 g de Acetamiprid. Una reducción a la mitad de la cantidad de formador de polímeros da como resultado un retraso de solución ya no aprovechable como se muestra en el Ejemplo 3 y 8.

15 La cantidad de formador de polímeros óptima para la respectiva finalidad de uso depende, entre otras cosas, de la forma y el tamaño de partícula medio del sustrato de recubrimiento y le incumbe al experto establecer esto por cálculos y ensayos para la respectiva finalidad.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de concentrados de sustancias activas solubles en agua, distribuyéndose homogéneamente los cristales de una sustancia activa en un primer disolvente orgánico en un procedimiento anhidro
5 usando sustancias activas sólidas como material de partida añadiendo un agente auxiliar dispersante, ajustando dado el caso la viscosidad de la solución así obtenida con un agente auxiliar adecuado, añadiéndose un formador de polímeros a la solución de este tipo obtenida, dado el caso en un segundo disolvente orgánico, ajustándose la viscosidad o bien de la solución que va a añadirse o bien de la solución obtenida dado el caso por la adición de un agente auxiliar adecuado, y devolviéndose a la solución obtenida un agente de reticulación con al menos dos grupos
10 funcionales en un tercer disolvente orgánico, ajustándose a su vez la viscosidad o bien de la solución que va a añadirse o bien de la solución obtenida dado el caso por la adición de un agente auxiliar adecuado, **caracterizado por que** el formador de polímeros está seleccionado del grupo que comprende polifenilisocianato de polimetileno de baja viscosidad, preferentemente con un contenido medio de NCO del 25-35, más preferentemente del 30-32 %, así como mezclas de estos, y el agente de reticulación es un reticulante al menos bifuncional para grupos NCO y se añade en al
15 menos una cantidad estequiométrica, siendo o comprendiendo el agente de reticulación una etanolamina, especialmente trietanolamina (TEA).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la sustancia activa está seleccionada del grupo que comprende sustancias activas biológicamente activas, insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, alguicidas,
20 microbicidas, microbiostáticas, rodenticidas y antibióticamente activas, repelentes, atrayentes, feromonas y en general sustancias aromáticas o saborizantes que tienen un efecto de atracción o repulsión así como mezclas de sustancias activas de este tipo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el agente auxiliar dispersante es un derivado de polivinilpirrolidona.
25
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el o los disolvente(s) está(n) seleccionado(s) del grupo que comprende ésteres de aceites vegetales, especialmente metilésteres y etilhexilésteres de los ácidos grasos saturados de cadena media, en todo caso insaturados una o múltiples veces, con 8 a 16 átomos
30 de C sin grupos hidroxilo reactivos, hidrocarburos terpénicos, especialmente terpenos de naranja, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, éteres y ésteres de alcoholes naturales e industriales alifáticos y aromáticos en forma ramificada o no ramificada y mezclas de los mismos.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la reacción tiene lugar entre 10 y 80, preferentemente entre 40 y 60 °C, o a una temperatura de al menos 1 °C, mejor al menos 5 °C, más preferentemente
35 más de 10 °C por debajo de la temperatura de llama del disolvente orgánico usado respectivamente y/o a una temperatura a la que el o los disolvente(s) usado(s) presenta(n) una presión de vapor escasa de tal manera que en condiciones de reacción no se produce ninguna atmósfera potencialmente explosiva.
- 40 6. Polvo o granulado, que comprende cristales recubiertos de una sustancia activa obtenible según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5.