

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 742**

51 Int. Cl.:

B01J 13/16 (2006.01)

A01N 25/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12166778 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2522421**

54 Título: **Un proceso para obtener microcápsulas**

30 Prioridad:

09.05.2011 IT MI20110784

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

19.03.2018

73 Titular/es:

SIPCAM S.P.A. (100.0%)

Via Carroccio 8

20123 Milano, IT

72 Inventor/es:

BERNARDINI, MARCO;

BORGIO, FRANCESCA;

FRESCHI, GIORGIO y

RUSSO, EDOARDO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 659 742 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

Un proceso para obtener microcápsulas

5 La presente invención se refiere a Un proceso para la preparación de microcápsulas de principios activos que tienen una productividad mejorada en comparación con los procesos de la técnica anterior y en el que las microcápsulas muestran una distribución granulométrica sustancialmente homogénea.

10 Por distribución granulométrica sustancialmente homogénea de microcápsulas se entiende que la relación b)/a) está comprendida entre 1.5 y 2.5, en el que b) es el diámetro promedio determinado en 90% de las partículas y a) es el diámetro promedio determinado en 50% de las partículas usando el método descrito más adelante, el diámetro promedio del 90% de las partículas es inferior a 15 μm , preferiblemente inferior a 12 μm .

15 Todavía más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso continuo que tiene una productividad mejorada en la microencapsulación de principios activos insolubles en agua.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar microcápsulas de pendimetalina con una alta eficacia de encapsulación y una productividad mejorada.

20 Se conocen varios procedimientos en la técnica para preparar microcápsulas obtenidas mediante polimerización interfacial que comprende principios activos farmacéuticos y agroquímicos. Véase, por ejemplo, el documento EP 747,116 que describe un proceso por lotes para preparar microcápsulas mediante polimerización interfacial en el que en un primer reactor se prepara una solución acuosa que contiene una sal y un tensioactivo bajo agitación; luego en un segundo reactor se prepara bajo agitación una solución que comprende un principio activo, que es
25 inmiscible en la fase acuosa que contiene sal, y el primer componente (primera policondensación reaccionante) para preparar el polímero de policondensación que forma la microcápsula, luego la solución obtenida en el segundo reactor se agrega bajo agitación a la solución acuosa del primer reactor para obtener una dispersión; luego, bajo agitación, se agrega el segundo componente del polímero de policondensación (segunda policondensación reaccionante).

30 Desde un punto de vista industrial, este proceso muestra varios inconvenientes ya que la productividad no es alta. De hecho, el segundo componente polimérico se agrega cuando se ha formado la dispersión, mezclando la fase acuosa que contiene la sal y el tensioactivo con la solución del segundo reactor que contiene el principio activo inmiscible en agua y el primer componente del polímero de policondensación. Otra desventaja de este proceso es
35 que para lograr microcápsulas que tengan una distribución granulométrica sustancialmente homogénea como se definió anteriormente, la dispersión debe dejarse en agitación durante un largo tiempo después de mezclar las soluciones precedentes de los dos reactores.

40 Los ensayos llevados a cabo por el solicitante han mostrado que cuando la agitación no se lleva a cabo durante un tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos, dependiendo del volumen de las soluciones que se van a mezclar, las microcápsulas obtenidas no muestran una distribución granulométrica sustancialmente homogénea como se define anteriormente. Desde el punto de vista de la aplicación, tales
45 dispersiones no son deseables ya que llevan a un producto en el que las cápsulas pueden liberar el principio activo en diferentes momentos después de la aplicación en campo. Además, la reproducibilidad de estas dispersiones es estocástica, es decir, la composición no es constante y cambia de un lote a otro. Esto dificulta el suministro a los usuarios de un producto de calidad casi constante. Además, la estabilidad de las suspensiones de microcápsulas así preparadas podría verse comprometida y, en cualquier caso, no es alta.

50 Procesos similares a los descritos anteriormente se describen, por ejemplo, en el documento USP 3,577,515. Otro inconveniente de dichos procedimientos reside en que cuando se usan isocianatos como primer reactivo de policondensación, conocidos en la técnica para formar poliuretanos y poliureas, pueden reaccionar entre sí en presencia de una fase acuosa para formar prepolímeros. Esto afecta negativamente a la policondensación posterior con el segundo monómero. El ejemplo 20 de esta patente describe un proceso continuo en el que se requiere que la fase acuosa sea preponderante para obtener un aceite en dispersión acuosa. El documento EP 0082 635 A1 se
55 refiere a un proceso para la fabricación continua de microcápsulas, particularmente para su uso en sistemas de copia sensibles a la presión. El material de la pared de la cápsula se produce mediante una polimerización in situ de metilol melamina o metilol melamina eterificada (EMM). La figura 1 de este documento muestra una realización del proceso. El tanque 1 de suministro contiene una solución acuosa de una mezcla de poli(etileno-coanhidrido maleico), el tanque 2 de suministro contiene el material del núcleo de la cápsula, en este caso una solución de
60 compuestos cromogénicos, el tanque 3 de suministro contiene metilol melamina metilada. De cada tanque, un conducto 4 suministra las alimentaciones de líquido a un conducto 6 tubular común por medio de una bomba, de modo que se mezclan antes de la emulsificación. El conducto tubular 6 conduce a un molino 7 de emulsión continuo que descarga en un conducto 8 que pasa a través del reactor 9 que tiene una porción 10 de salida. Una porción del conducto 8 dentro del reactor 9 está en forma de una bobina 11. El flujo en el que las dos porciones del conducto 8
65 no son turbulentas. Se sintió la necesidad de disponer de un proceso continuo para obtener microcápsulas con una alta productividad combinada con una alta eficacia de encapsulación del principio activo, teniendo las microcápsulas

una distribución granulométrica sustancialmente homogénea y conteniendo principios activos para uso farmacéutico y agroquímico y capaz de prepararse con un simple proceso industrial.

5 El solicitante ha encontrado de manera sorprendente e inesperada un proceso continuo que resuelve el problema técnico anterior.

10 Un objeto de la presente invención es un proceso continuo para preparar microcápsulas con alta productividad y alta eficacia de encapsulación del principio activo, mostrando las microcápsulas una distribución granulométrica homogénea, la relación b/a , en el que b es el diámetro promedio determinado en 90% de las microcápsulas y a es el diámetro promedio determinado en 50% de las microcápsulas está comprendido entre 1.5 y 2.5 mientras que el diámetro promedio de 90% de las microcápsulas es inferior a 15 μm , y encapsula principios activos insolubles en agua para ser utilizados en el campo farmacéutico y agroquímico, y agroquímico, que comprende:

15 (1) preparación en un primer reactor bajo agitación de una solución acuosa que contiene uno o más tensioactivos, (2) preparación en un segundo reactor bajo agitación de una solución que comprende un principio activo inmiscible en una fase acuosa, el primer componente monomérico para preparar el polímero de policondensación que forma la cubierta de la microcápsula,

20 alimentación simultánea a un reactor tubular de una corriente de la solución acuosa preparada en (1) y de una corriente de la solución preparada en (2), variando la relación solución de corriente (2)/solución de corriente (1) de 0.5 a 2.0,

25 estando las corrientes de solución (1) y (2) bajo condiciones de flujo turbulento en el reactor, entonces, opcionalmente en un tiempo de 0-10 segundos, preferiblemente 0-5, aún más preferiblemente 0.5-1, entrada en el reactor en condiciones de flujo turbulento de la corriente (3) que comprende el segundo componente monomérico para preparar el polímero de policondensación, estando comprendida la relación entre los equivalentes (relación equivalente) entre el primer componente monomérico y el segundo componente monomérico entre 0.9 y 1.1, siendo las corrientes (1), (2) y (3) alimentadas continuamente al reactor tubular, las corrientes (1), (2) y (3) tienen entradas separadas en el reactor tubular.

30 Como se dijo, por distribución granulométrica sustancialmente homogénea de las microcápsulas se entiende que la relación b/a , donde b es el diámetro promedio determinado en 90% de las partículas (microcápsulas) y a es el diámetro promedio determinado en 50 % de las partículas usando el método descrito más adelante, está comprendido entre 1.5 y 2.5 y el diámetro promedio del 90% de las partículas es inferior a 15 μm , preferiblemente inferior a 12 μm .

La reacción de policondensación puede tener lugar usando las corrientes (1), (2) y (3).

40 En una realización del proceso de la divulgación, la reacción de policondensación también puede tener lugar usando solo un reactivo de policondensación, que es el primer componente monomérico sin el uso del segundo componente monomérico. En este caso, la secuencia (3) es opcional. Esto ocurre, por ejemplo, cuando la reacción de policondensación se lleva a cabo para obtener poliureas. En este caso, el segundo componente se forma in situ por reacción del primer componente, preferiblemente una mezcla de isocianatos, con agua.

45 Las corrientes de las soluciones reaccionantes alimentadas durante el proceso de la presente invención deben estar bajo condiciones de flujo turbulento en el reactor tubular.

50 En general, el flujo turbulento se logra cuando el flujo de fluido tiene un alto número de Reynolds, superior a 2.100, preferiblemente superior a 4.000. Por ejemplo, para formar un flujo turbulento en el reactor tubular se pueden insertar aletas en las paredes del reactor de manera que la trayectoria de las corrientes introducidas no sea lineal y se formen vórtices. Otra forma de obtener el flujo turbulento es insertar en el reactor tubular homogeneizadores de alto cizallamiento en los puntos de entrada a la corriente. Los homogeneizadores adecuados funcionan, por ejemplo, a rpm comprendidas entre 6.000 y 10.000, preferiblemente 6.000-8.000.

55 La corriente de alimentación de la solución (1) al reactor oscila preferiblemente entre 700 y 1.200 Kg/h, la corriente de alimentación de la solución (2) oscila preferiblemente entre 1.000 y 1.500 Kg/h, la corriente de alimentación de la solución (3) preferiblemente varía de 70 a 120 l/h.

60 Cuando se desee, cada una de las soluciones individuales se puede alimentar al reactor tubular dividido en corrientes más simultáneas, con la condición de que se alimenten al reactor en condiciones para hacer que la única corriente se encuentre bajo flujo turbulento en el reactor.

En la etapa (1), si se desea, se puede usar una mezcla de tensioactivos.

65 La solución acuosa (1) y la solución (2) se pueden introducir en el reactor a una temperatura que varía de aproximadamente 10°C a 60°C, preferiblemente de 15°C a 50°C, dependiendo de la estabilidad del principio activo y

en su punto de fusión. Por ejemplo, si el activo es líquido a temperatura ambiente, no es necesario calentar, si por el contrario se funde, por ejemplo, a 50°C, la solución que contiene el principio activo se calienta a una temperatura ligeramente superior a esta.

5 En la solución (2) se pueden usar uno o más activos, opcionalmente se pueden añadir uno o más disolventes orgánicos de los activos. Además, la solución (2) puede prepararse opcionalmente dividida en dos alícuotas, una (2a) que contiene el principio activo, opcionalmente un disolvente orgánico, la segunda (2b) que comprende el primer componente monomérico, opcionalmente disuelto en un disolvente orgánico, premezclándose las dos soluciones (2a) y (2b) continuamente y se alimentan al reactor tubular.

10 La viscosidad de la solución (2) está en el rango de 4×10^{-1} Pa.s (400 cps) y 1 Pa.s (1000 cps) diluyendo opcionalmente con un solvente orgánico en caso de que la viscosidad esté por encima de este límite.

15 Como se ha dicho, la corriente (3) comprende el segundo componente monomérico, preferiblemente disuelto en una solución acuosa, que reacciona con el primer componente monomérico para formar el polímero de policondensación de la cubierta de la microcápsula.

20 La eficacia de encapsulación, determinada de acuerdo con el método indicado más adelante en los "Métodos" es $\geq 96\%$, preferiblemente $\geq 98\%$, más preferiblemente $\geq 99\%$.

Con el fin de llevar a cabo la reticulación, además de los monómeros mencionados anteriormente, se pueden usar monómeros polifuncionales que llevan dos o más funciones químicas del mismo tipo (por ejemplo, isociánico) del primer monómero, por ejemplo, monómeros trifuncionales.

25 Los tensioactivos de la solución (1) se seleccionan de tensioactivos aniónicos y tensioactivos no iónicos.

Los tensioactivos iónicos se seleccionan preferiblemente de los siguientes: ligninsulfonatos de sodio, por ejemplo, Reax[®] 100M y Reax[®] 88B Ultrazine[®]NA, ligninsulfonatos de calcio, por ejemplo, Borrement[®]CA, policarboxilatos de sodio, por ejemplo, Geropon[®] TA 72.

30 Los tensioactivos no iónicos preferidos se seleccionan de copolímeros de bloques formados por unidades etoxiladas y propoxiladas, por ejemplo, Pluronic[®] 10400.

35 Los principios activos que se pueden usar en el procedimiento de preparación de microcápsulas de acuerdo con la presente invención son preferiblemente agroquímicos y se pueden seleccionar de herbicidas, acaricidas, insecticidas, fungicidas, biocidas, reguladores del crecimiento de plantas e insectos, antidotos.

40 Entre los herbicidas, se pueden mencionar, por ejemplo, los que pertenecen a las clases de dinitroanilinas, cloroacetamidas, carbamatos y difeniléteres. En particular para cada una de estas clases, se pueden mencionar los siguientes:

Entre las dinitroanilinas: pendimetalina y trifluralina;

45 cloroacetamidas: alaclor, acetoclor, dimetenamida, metolaclor, petoxamida, pretilaclor;

carbamatos: molinato, trialato, EPTC;

difeniléteres: oxifluorfenol.

50 Se pueden mencionar también los siguientes herbicidas, que no pertenecen a las clases mencionadas anteriormente: flurocloridona, clomazona, diclobenilo.

La pendimetalina es particularmente preferida entre los herbicidas.

55 Entre los acaricidas, se pueden mencionar los de la clase METI, por ejemplo, fenazaquin, piridaben, hexitiazox.

Entre los insecticidas, los que pertenecen a las clases de piretroides, neonicotinoidas, carbamatos y compuestos fosfoorgánicos pueden mencionarse, por ejemplo. En particular para cada una de estas clases, se pueden mencionar los siguientes:

60 piretroides: bifentrina, α -cipermetrina, cipermetrina, deltametrina, imiprotrina, λ -cihalotrina, praletrina, tetrametrina, preferiblemente bifentrina, α -cipermetrina, deltametrina, λ -cihalotrina, etofenprox;

compuestos fosfoorgánicos: fosmet, clorpirifos, naled, fenitrotion;

65 neonicotinoides: imidacloprid, acetamiprid.

carbamatos: se pueden mencionar carbosulfán, pirimicarb, aldicarb, tiodicarb, carbofurano y propoxur, preferiblemente carbosulfán, entre los fungicidas, los compuestos pertenecientes a las clases de imidazoles, por ejemplo, imazalil, a la clase de triazoles, tales como, por ejemplo, tetraconazol, tebuconazol, propiconazol y aquellos perteneciente a la clase de anilino pirimidinas, por ejemplo, pirimetanil.

5 Entre los reguladores de crecimiento, se puede mencionar el piriproxifeno.

El principio activo en la microcápsula también puede estar mezclado con otros principios activos de la misma clase o de diferentes clases seleccionadas entre las mencionadas anteriormente.

10 La cubierta polimérica insoluble en agua de la microcápsula se puede obtener generalmente haciendo reaccionar el primer componente con el segundo componente mediante polimerización interfacial o haciendo reaccionar el segundo componente monomérico formado in situ con el primer componente monomérico. Los polímeros de la cubierta de microcápsula son los que se pueden obtener por policondensación. Se pueden mencionar poliamidas, poliésteres, poliuretanos, poliureas.

15 Los más preferidos son poliureas.

20 El primer componente monomérico, como se dijo, es insoluble en agua.

Ejemplos de componentes monoméricos o monómeros insolubles en agua, en el caso en que el polímero de microcápsulas es una poliurea o un poliuretano, son poliisocianatos, por ejemplo, di- y tri-isocianatos en los que los grupos isocianato están unidos a un grupo alifático o aromático. Se pueden mencionar los siguientes: diisocianato de tetrametileno, diisocianato de pentametileno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de tolueno (TDI), difenilmetano-4,4'-diisocianato (MDI), polimetilén polifenilén isocianato (PAPI), 2,4,4'-difeníléter triisocianato, 3,3'-dimetil-4,4'-difeníl-diisocianato, 3,3'-dimetoxi-4,4'-difeníl-diisocianato, 1,5-naftileno-diisocianato, 4,4'4''-trifenilmetano triisocianato.

25 El PAPI tiene una funcionalidad de NCO de 2.3 a 3 y un peso molecular generalmente comprendido en el rango de 300-400 daltons.

30 Se prefieren las mezclas de MDI con PAPI o mezclas de MDI, TDI y PAPI. El monómero de isocianato de la solución (2) es preferiblemente MDI en mezcla con PAPI en una proporción en peso de MDI/PAPI de 100:10 a 20:80, preferiblemente de 35:65 a 65:35. Estas mezclas están disponibles comercialmente, por ejemplo, con la marca registrada Voronate[®] M220 (Dow), esta mezcla contiene aproximadamente 40% de MDI y 60% de PAPI. La relación en peso de MDI/TDI varía de 10:90 a 100:0, preferiblemente de 30:70 a 100:0.

35 El segundo componente monomérico del polímero de microcápsulas, que es soluble en agua, es una diamina alifática con un número de átomos de carbono de C₂ a C₇, en particular seleccionados de los siguientes: etilendiamina, propilén-1,3-diamina, tetrametiléndiamina, pentametilén-diamina, 1,6-hexametil-enediamina, siendo la preferida 1,6-hexametilendiamina.

40 En el caso de las poliureas, tampoco se puede usar el segundo componente para preparar el polímero de policondensación. En este caso, como primer y único componente, se usa preferiblemente una mezcla de MDI y TDI. Como se dijo, en este caso, la amina se forma in situ cuando el primer componente monomérico entra en contacto con el agua.

45 La reacción de policondensación para obtener poliamidas se lleva a cabo haciendo reaccionar, por ejemplo, un dicloruro de ácido bicarboxílico con una diamina, seleccionada por ejemplo entre las indicadas anteriormente para el segundo componente monomérico. Para obtener microcápsulas con cubierta formada por poliésteres, se hace reaccionar un dicloruro de ácido bicarboxílico con dioles.

Otros componentes que se pueden agregar a la formulación son, por ejemplo, los siguientes:

55 espesantes, por ejemplo, goma de xantano (Rhodopol[®]),

agentes antiespumantes, como compuestos de silicona, como por ejemplo Defomex[®] 1510,

60 agentes antimolde, como compuestos de triazina sustituidos, por ejemplo, Amebact[®] C, y benzoisotiazolinonas como Proxel[®] GXL.

Durante la preparación de las microcápsulas, o sucesivamente, después de la formación de microcápsulas, se pueden agregar sales inorgánicas de metales alcalinos, que actúan como anticongelantes y moduladores de densidad, preferiblemente seleccionadas de las siguientes: cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, nitrato de litio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, sulfato de litio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio, monohidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato

de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como cloruro de magnesio, cloruro de calcio, nitrato de magnesio, nitrato de calcio, sulfato de magnesio; y sales de amonio tales como cloruro de amonio, sulfato de amonio, monohidrogenofosfato de amonio, dihidrogenofosfato de amonio, sales de metal alcalino de ácido acético.

5 Las sales preferidas son cloruros y nitratos, siendo el nitrato de calcio aún más preferido.

Como se dijo, el activo en (2) puede añadirse en un disolvente, preferiblemente seleccionado de uno o más alquilbencenos que tienen un número de átomos de carbono de 9 a 20, preferiblemente de 10 a 16, o ésteres de ácido láctico, biodiésel, etc.

10 Los alquilbencenos tienen un punto de ebullición generalmente en el intervalo de 160°C a 310°C; preferiblemente de 165-180°C a 220-290°C. Están disponibles comercialmente como Solvesso® 150, Solvesso® 200, Solvesso® 150 ND, Solvesso® 200 ND, preferiblemente en mezclas libres de residuos de naftaleno como Solvesso® 150 ND, Solvesso® 200 ND.

15 Se prefiere la mezcla de alquilbencenos con un intervalo de destilación de 182-202°C a 226-284°C.

20 Otros disolventes tales como lactatos, por ejemplo 2-etilhexil-lactato (Purasolv™EHL), o mezclas de ésteres de aceite vegetal obtenidos por transesterificación con metanol y etanol, en particular con metanol, tales como biodiesel, también se pueden usar en sustitución de alquilbencenos.

25 Al final de la preparación de microcápsulas, la etapa de maduración se lleva a cabo, por ejemplo, calentando la suspensión acuosa de microcápsulas a una temperatura de 40°C a 55°C, bajo una agitación suave, por ejemplo, a 20 rpm o menos. Este paso generalmente dura de 1 a 5 h. Después de este paso, la formulación se completa al agregar uno o más de los componentes adicionales mencionados anteriormente. Los dos pasos de procesamiento también se pueden invertir.

30 Como se dijo, el proceso de la invención permite preparar microcápsulas que tienen una productividad mejorada, alta eficacia de encapsulación y una distribución granulométrica sustancialmente homogénea como se definió anteriormente.

La formación de las microcápsulas es casi instantánea después de mezclar los componentes monoméricos.

35 Se ha encontrado sorprendente e inesperado que con el proceso continuo de la invención sería posible obtener microcápsulas que tengan una productividad mejorada, alta eficacia de encapsulación y que tengan una distribución granulométrica sustancialmente homogénea, operando con corrientes de alimentación introducidas en el reactor bajo flujo turbulento e introduciendo la corriente (3) en un tiempo muy corto, comprendido en segundos entre 0 y 10, preferiblemente 0-5, aún más preferiblemente 0-2 y en particular 0.5-1.

40 Se ha encontrado inesperada y sorprendentemente que al operar en condiciones continuas de acuerdo con el procedimiento de la invención, introduciendo la corriente (3) en el reactor en tiempos tan cortos con respecto a la introducción de las corrientes (1) y (2), no ocurren fenómenos de cristalización del activo. Esto es una ventaja del proceso de la presente invención, ya que permite evitar la cristalización sin la necesidad de añadir aditivos específicos, como ocurre en la técnica anterior.

45 Además, inesperada y sorprendentemente, se ha encontrado que operando en condiciones continuas según el procedimiento de la invención, también en el caso en el que la corriente (2) del componente de policondensación monomérico activo y del primer componente está en una cantidad mayor con respecto a la solución acuosa (1), de forma diferente a la indicada en la técnica anterior (véase el ejemplo 20 de la patente USP 3,577,515), no tiene lugar la encapsulación de la fase acuosa. Véanse los ejemplos.

50 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos y no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

55 Métodos

Granulometría de microcápsulas

60 La distribución de los tamaños de las microcápsulas se mide mediante un Malvern Mastersizer de rayos infrarrojos. Mediante este instrumento, se determina la distribución volumétrica de las microcápsulas (partículas) y se evalúan los diámetros medios de las fracciones de microcápsulas que corresponden respectivamente al 50% y 90% del volumen total de la microcápsula.

65

Viscosidad de la suspensión de microcápsulas

Se mide a la temperatura de 25°C en la suspensión de microcápsulas, como tal, mediante un viscosímetro Brookfield modelo LVT en la modalidad 2X12.

5

Eficiencia de encapsulación

La eficacia de encapsulación se evalúa poniendo en contacto una muestra de la formulación de microcápsulas con hexano. Este disolvente tiene la propiedad de solubilizar el principio activo libre (a.i.) (no encapsulado) pero no es capaz de disolver el polímero de poliurea de la microcápsula.

10

El a.i. extraído con hexano se determinó mediante los métodos analíticos aquí descritos a continuación en los siguientes tiempos de contacto (minutos) con el solvente: 1.5, 15, 30, 60. Se hizo una gráfica informando en un gráfico en un eje los intervalos de tiempo y por otro las cantidades de a.i. encontrado en hexano. El valor en t = 0 da la cantidad de a.i. no encapsulado.

15

La eficacia de la encapsulación se evalúa por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{(\text{cantidad total de a.i.}) - (\text{cantidad de a.i. a t=0})}{\text{cantidad total de a.i.}} \times 100$$

20

en donde la cantidad total de a.i. es la cantidad de a.i. agregado en el proceso de microencapsulación.

La eficacia de encapsulación es ≥96%, preferiblemente ≥98%, más preferiblemente ≥99%.

25

Densidad

Se mide en la suspensión de microcápsulas utilizando un densímetro DMA 100M (Mettler Toledo). La determinación se lleva a cabo en una celda termostataada a 20°C.

30

Determinación de alaclor

El compuesto se determina de acuerdo con el método CIPAC MT 204/TC/M/3 mediante análisis cromatográfico de gases.

35

Determinación de pendimetalina

El compuesto se determina según el método CIPAC MT 357/TC/M/3 usando análisis de HPLC.

40

Determinación de acetoclor

La determinación se lleva a cabo por cromatografía de gases, usando como patrón interno una muestra del compuesto que tiene una pureza de al menos 99.9%.

45

Capacidad de suspensión

La capacidad de suspensión se evalúa mediante el método oficial CIPAC MT 161. La suspensión de microcápsulas se diluye con agua al 1% p/p y se mantiene en un baño termostatado a 20°C durante 30 minutos. El sobrenadante se elimina por succión y el residuo en el fondo del recipiente se seca y se pesa. El peso del residuo debe ser inferior a 30% en peso con respecto al peso inicial de la suspensión de microcápsulas.

50

Ejemplo 1

En un reactor tubular, que tiene las siguientes dimensiones: longitud 11 cm, diámetro interior 7.5 cm, mediante bombas y con la ayuda de medidores de flujo, se alimentan los siguientes componentes/soluciones:

55

(1) solución acuosa al 2.6% p/p de ligninsulfonato sódico (Reax[®] 88B): 1.060 kg/h se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 50°C,

60

(2a) Alaclor, pureza 94%: 1.358 kg/h alimentado como tal, a la temperatura de aproximadamente 50°C,

(2b) mezcla de monómeros hidrófobos polimetileno polifenil isocianato+MDI (PAPI 60%, MDI 40%, funcionalidad promedio 2.7) (Voronate[®] M220): 95 kg/h.

Las soluciones de alimentación (2a) y (2b) se unen en continuo en una corriente que conecta el reactor tubular, (3) solución acuosa al 40% p/p de hexametildiamina, monómero hidrófilo: 91 l/h-7,

65

ES 2 659 742 T3

La solución de alimentación (3) introduce el reactor tubular en una posición situada 2 segundos corriente abajo de la entrada (2a)+(2b).

La relación en peso entre las corrientes (2a)+(2b)/(1) es de 1.37.

Las soluciones de alimentación que entran en el reactor se someten a un flujo turbulento.

La formación de las microcápsulas es casi instantánea. Después de aproximadamente 4 horas de funcionamiento, se obtuvieron 12.296 kg de suspensión acuosa de microcápsulas.

La suspensión obtenida se recolectó en un tanque.

La formulación de la suspensión de microcápsulas se completa añadiendo los siguientes componentes, bajo una leve agitación, en el mismo tanque en el que tendrá lugar la siguiente etapa de maduración:

CaCl ₂	922 kg
NaCl	494 kg
dispersión de dimetilpolisiloxano (Defomex [®] 1510) en agua de goma de xantano	30 kg
Rhodopol [®] 23 (pregel en agua al 2.7%)	425 kg

La etapa de maduración se ha llevado a cabo manteniendo la formulación así obtenida bajo agitación suave a la temperatura de aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente y en la suspensión se evalúan los siguientes parámetros analíticos:

Alaclor	475 g/L
Granulometría por densidad	1.13 g/mL
a) diámetro promedio del 50% de las partículas: 4.8 µm (microcápsulas)	
b) diámetro promedio del 90% de las partículas 9.7 µm	
Proporción b)/a)	2
pH	5.5
capacidad de suspensión	85%
viscosidad	1600 cps
eficiencia de encapsulamiento	99 %

Ejemplo 2

En el mismo reactor tubular del ejemplo 1, mediante el uso de bombas y medidores de flujo, se alimentan los siguientes componentes/soluciones:

(1) solución acuosa al 2.4% p/p de ligninsulfonato de calcio (Borremet[®] CA): 1.080 kg/h, mantenida a una temperatura de aproximadamente 50°C,
(2a) 82.5% p/p de pendimetalina (pureza 95%) en disolvente Solvesso[®] 200 ND): 1.040 kg/h, la solución se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 50°C,
(2b) mezcla de monómeros hidrófobos polimetileno polifenil isocianato + MDI (Voronate[®] M220): 73 kg/h,

Las soluciones de alimentación (2a) y (2b) se unen en continuo en una corriente que penetra en el reactor tubular, (3) solución acuosa al 20% p/p de hexametilendiamina, monómero hidrófilo: 91 l/h,

La solución de alimentación (3) introduce el reactor tubular en una posición situada 2 segundos aguas abajo de la entrada de (2a)+(2b).

La relación de corriente en peso (2a)+(2b)/(1) es de 1.0.

Las soluciones de alimentación que entran en el reactor se someten a un flujo turbulento.

Después de aproximadamente 3 horas de funcionamiento, se obtuvieron 9000 kg de suspensión acuosa de microcápsulas.

La suspensión obtenida se recolectó en un tanque.

ES 2 659 742 T3

La etapa de maduración se lleva a cabo luego calentando la suspensión obtenida en un tanque a una temperatura de 50°C bajo agitación suave durante 3 horas. La formulación se completa al agregar los siguientes componentes:

Ca(NO ₃) ₂	50 kg
Amebact [®] C	17 kg
Defomex [®] 1510	18 kg
Rhodopol [®] 23 (pregel en agua al 2.7%)	380 kg
dispersión de dimetilpolisiloxano (Defomex [®] 1510) en agua de goma de xantano	30 kg
Rhodopol [®] 23 (pregel en agua al 2.7%)	425 kg

5 Luego se enfría a temperatura ambiente y en la suspensión se evalúan los siguientes parámetros analíticos:

pendimetalina	365 g/l
granulometría por densidad	1.13 g/ml

a) diámetro promedio del 50% de las partículas: 5.8 µm
 b) diámetro promedio del 90% de las partículas: 9.8 µm

10

proporción b)/a)	1.7
pH	8
capacidad de suspensión	86%
viscosidad	1700 cps
eficiencia de encapsulamiento	99 %

Ejemplo 3 Comparativo

15 En un recipiente equipado con agitador, se cargan 473.0 g de Acetoclor 95% de pureza técnica bajo agitación mientras se calienta a 50°C. Luego, siempre bajo agitación, se agregan 34.2 g de Voronate[®] M 220. Mientras tanto, se dispersan 11 g de dispersante Reax[™] 100M en 323 g de agua. La mezcla orgánica Acetochlor+Voronate[®] M 220 se agrega a la solución acuosa del dispersante mediante agitación con un equipo Turrax a 10.000 rpm durante aproximadamente 5 segundos. A continuación, a la dispersión así obtenida se añaden 14.8 g de una solución acuosa que contiene un 85% en peso de hexametilendiamina.

20 La mezcla se transfiere a un reactor mantenido a 50°C y se le añaden 50 g de un espesante (Rhodopol[®] 23 previamente gelificado al 2.7% en peso en agua y que contiene 1 g de Proxel[®] GXL como agente antimol), 2 g de un agente antiespumante Defomex[®] 1510 y 90 g de nitrato de calcio y luego la suspensión dejó madurar durante 4 horas a 50°C, como se describió anteriormente.

25 Se obtiene 1 kg de suspensión de microcápsulas.

La suspensión se enfría a temperatura ambiente y luego se evalúan los siguientes parámetros analíticos:

Acetoclor	495 g/l
granulometría por densidad	1.10 g/ml

30 a) diámetro promedio del 50% de las partículas: 8.90 µm
 b) diámetro promedio del 90% de las partículas: 19.03 µm

proporción b)/a)	2.14
pH	6.5
capacidad de suspensión	86%
viscosidad	1500 cps

Este ejemplo comparativo muestra que operando en un proceso por lotes y manteniendo entre los reactivos las mismas proporciones de peso que en el proceso continuo, las mismas condiciones de temperatura, con un tiempo de mezcla de 5s entre la mezcla orgánica Acetoclor+Voronate® (correspondiente a la corriente (2) del proceso continuo) y la solución acuosa del dispersante (que corresponde a la solución (1) del proceso continuo), el 90% de las microcápsulas muestra un diámetro promedio mayor que el de las microcápsulas de la presente invención.

Por lo tanto, operando en un proceso por lotes en condiciones de alta productividad, usando tiempos de mezcla comparables con los de los ejemplos del proceso continuo de la invención, no es posible obtener microcápsulas que tengan las mismas características.

Ejemplo 4 Comparativo

Se repite el ejemplo 3 pero aumentando el tiempo de mezcla de la mezcla orgánica con la solución acuosa del dispersante en agua desde 5 segundos hasta 5 minutos.

Se obtiene 1 kg de suspensión de microcápsulas. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y se analiza para determinar los parámetros informados a continuación:

Acetoclor	495 g/l
granulometría por densidad	1.10 g/ml

- a) diámetro promedio del 50% de las partículas: 4.75 µm
- b) diámetro promedio del 90% de las partículas: 9.96 µm

Proporción b)/a)	2.14
pH	6.5
capacidad de suspensión	86%
viscosidad	1550 cps

El ejemplo 4 comparativo muestra que con un proceso discontinuo es posible obtener microcápsulas que tienen una distribución granulométrica y un tamaño promedio de 90% de microcápsulas comparables con las obtenidas con el proceso continuo de los ejemplos 1 y 2 de la presente invención, pero usando un tiempo de mezclado mucho más largo que el de los ejemplos de la invención, por lo tanto, con una productividad reducida en comparación con el proceso continuo reivindicado.

Ejemplo 5 (no de acuerdo la invención)

En un reactor tubular que tiene las mismas dimensiones que el utilizado en el ejemplo 1, por medio de bombas y con la ayuda de medidores de flujo, se alimentan los siguientes componentes/soluciones:

- (1) solución acuosa al 2.6% p/p de ligninsulfato sódico (Reax® 88B/ 1.060 kg/h se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 50°C).
- (2a) Alaclor, pureza 94%: 1.358 kg/h, alimentado como tal a una temperatura de aproximadamente 50°C.
- (2b) mezcla de monómeros hidrófobos PAPI+MDI (Voronate® M 220): TDI 1:1 p/p: 130 kg/h.

Las soluciones de alimentación (2a) y (2B) se unen en continuo en una corriente que penetra en el reactor tubular.

La relación en peso entre las corrientes (2a)+(2b)/(1) es 1.40. Las soluciones de alimentación que entran en el reactor están sometidas a un flujo turbulento.

La formación de microcápsulas es casi instantánea. Después de aproximadamente 4 horas de funcionamiento, se obtienen 12.240 kg de suspensión acuosa de microcápsulas.

La formulación se completa luego y se calienta como se describe en el ejemplo 1.

El análisis sobre la suspensión final de microcápsulas ha dado los siguientes resultados:

- Alaclor 472 g/l
- Granulometría por densidad 1.13 g/ml

ES 2 659 742 T3

a) diámetro promedio del 50% de las microcápsulas: 4.5µm

b) diámetro promedio de 90% de microcápsulas: 9.6 µm

Proporción b)/a) 2.1

pH 5.5

viscosidad 1590 cps

eficiencia de encapsulamiento 99 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso continuo para preparar microcápsulas con una eficacia de encapsulación $\geq 96\%$ del principio activo, mostrando las microcápsulas una relación a b)/a), en el que b) es el diámetro promedio determinado en el 90% de las microcápsulas y a) es el diámetro promedio determinado en 50% de las microcápsulas, comprendido entre 1.5 y 2.5 mientras que el diámetro promedio del 90% de las microcápsulas es inferior a 15 μm , y encapsular principios activos insolubles en agua para ser utilizados en el campo farmacéutico y agroquímico, comprendiendo el proceso:
- 10 (1) preparación en un primer reactor bajo agitación de una solución acuosa que contiene uno o más tensioactivos,
 (2) preparación en un segundo reactor bajo agitación de una solución que contiene un principio activo inmisible en una fase acuosa y el primer componente monomérico, alimentación simultánea a un reactor tubular de una corriente de la solución acuosa (1) y de una corriente de solución (2), estando comprendida la relación de la solución de corriente (2)/solución de corriente (1) entre 0.5 y 2.0, estando las corrientes (1) y (2) en condiciones de flujo turbulento en el reactor,
- 15 luego, la entrada en el reactor en condiciones de flujo turbulento de la corriente (3) que comprende el segundo componente monomérico, comprendiendo la relación equivalente entre el primer componente monomérico y el segundo componente monomérico entre 0.9 y 1.1,
- 20 siendo alimentadas las corrientes (1), (2) y (3) continuamente al reactor tubular,
 Teniendo las corrientes (1), (2) y (3) entradas separadas en el reactor tubular.
- 25 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usan las corrientes (1), (2) y (3).
3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que como primer componente monomérico se usa una mezcla de isocianatos.
- 30 4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que la solución (1) y la solución (2) del principio activo y del primer componente monomérico se introducen en el reactor a una temperatura que varía desde 10°C hasta 60°C.
- 35 5. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en el que la solución (2) se prepara mezclando la solución (2a) que contiene el principio activo y opcionalmente un disolvente orgánico, y la solución (2b) que comprende el primer componente monomérico, opcionalmente disuelto en disolvente orgánico, siendo premezclados (2a) y (2b) continuamente y luego alimentados al reactor tubular.
- 40 6. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que la viscosidad de la solución (2), opcionalmente diluida con un disolvente orgánico, está en el intervalo 4×10^{-1} Pa.s (400 cps) y 1 Pa.s (1000 cps).
7. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que los tensioactivos de la solución (1) se seleccionan de tensioactivos aniónicos y no iónicos.
- 45 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que los tensioactivos aniónicos se seleccionan del grupo que consiste en ligninsulfonatos de sodio, ligninsulfonatos de calcio y policarboxilatos de sodio, los tensioactivos no iónicos se seleccionan de copolímeros de bloque formados por unidades etoxiladas y propoxiladas.
- 50 9. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que los principios activos se seleccionan de herbicidas, acaricidas, insecticidas, fungicidas, biocidas, reguladores del crecimiento de plantas e insectos, antídotos.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que los principios activos se seleccionan de las siguientes clases:
- 55 herbicidas, seleccionados de las siguientes clases:
 dinitroanilinas; cloroacetamidas; carbamatos; difeniléteres;
 acaricidas de la clase METI;
- 60 insecticidas, seleccionados de entre los que pertenecen a las siguientes clases: piretroides; compuestos fosfoorgánicos; neonicotinoides; carbamatos;
- 65 fungicidas, seleccionados de aquellos que pertenecen a las clases de imidazoles, triazoles, anilopirimidinas.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el herbicida es pendimetalina.
12. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 en el que la cubierta polimérica de la microcápsula se puede obtener haciendo reaccionar el primer componente monomérico con el segundo componente monomérico mediante polimerización interfacial por policondensación o haciendo reaccionar el segundo componente monomérico formado in situ con el primer componente monomérico.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cubierta de polímero se selecciona del grupo de poliamidas, poliésteres, poliuretanos, poliureas.
14. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12-13 en el que el polímero es una poliurea o un poliuretano y el primer componente monomérico se selecciona entre di- y triisocianatos en los que los grupos isocianato están enlazados a un grupo alifático o aromático y el segundo componente es una diamina alifática que tiene átomos de carbono C₂-C₇.
15. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 en el que durante la preparación de la microcápsula o después de la formación de microcápsulas, se agregan sales de metales alcalinos inorgánicos seleccionados de cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, nitrato de litio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, sulfato de litio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio, monohidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio;
- sales de metal alcalinotérreo seleccionadas de cloruro de magnesio, cloruro de calcio, nitrato de magnesio, nitrato de calcio, sulfato de magnesio;
- sales de amonio seleccionadas entre cloruro de amonio, sulfato de amonio, monohidrogenofosfato de amonio, dihidrogenofosfato de amonio;
- sales de metales alcalinos de ácido acético.
16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la sal es nitrato de calcio.
17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en la clase de herbicidas:
- las dinitroanilinas se seleccionan de pendimetalina y trifluralina,
- las cloroacetamidas se seleccionan entre alaclor, acetoclor, dimetenamida, metolaclor, petoxamida, pretilaclor,
- los carbamatos se seleccionan de molinato, trialato, EPTC,
- los difeniletéres se seleccionan de oxifluorfen, flurocloridona, clomazona, diclobenil,
- los acaricidas de la clase METI se seleccionan de fenazaquin, piridaben, hexitiazox;
- en la clase de insecticidas:
- los piretroides se seleccionan de bifentrina, α-cipermetrina, cipermetrina, deltametrina, imiprotrina, λ-cihalotrina, praletrina, tetrametrina, preferiblemente bifentrina, α-cipermetrina, deltametrina, λ-cihalotrina, etofenprox,
- los compuestos fosfoorgánicos se seleccionan de fosmet, clorpirifos, naled, fenitrotion,
- los neonicotinoides se seleccionan de imidacloprida, acetamiprida,
- los carbamatos se seleccionan de carbosulfan, pirimicarb, aldicarb, tiodicarb, carbofuran y propoxur, preferiblemente carbosulfan.
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el diámetro promedio del 90% de las microcápsulas es inferior a 12 μm.