

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 742**

21 Número de solicitud: 201731146

51 Int. Cl.:

B01J 13/14 (2006.01)

B01J 13/18 (2006.01)

C08G 2/02 (2006.01)

C08G 2/18 (2006.01)

C08G 12/12 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.09.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.03.2019

71 Solicitantes:

FUNDACIÓN ANDALTEC I+D+I (80.0%)
Pol. Ind. Cañada de la Fuente, Calle Vílchez, s/n
23600 Martos (Jaén) ES y
UNIVERSIDAD DE JAÉN (20.0%)

72 Inventor/es:

PEÑAS SANJUÁN, Antonio;
MELGUIZO GUIJARRO, Manuel;
SORIANO CUADRADO, Belén;
NAVAS MARTOS, Francisco Javier;
CANO GALEY, Manuela;
LÓPEZ PANIZA, José;
DELGADO BLANCA, Irene;
CALAHORRO CASANOVA, Antonio Jesús;
BALLOI, Valentina;
MORALES CID, Gabriel;
PARRA BARRANCO, Julián;
CHAMORRO MENA, Ignacio y
NAVARRETE SEGADO, Pedro Jesús

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **MÉTODO DE ENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS FUNCIONALES ACTIVOS MEDIANTE MICROONDAS.**

57 Resumen:

Método de encapsulación de compuestos activos mediante el empleo de radiación microondas que en una única etapa comprende preparar una emulsión acuosa, en la que se forman micelas compuestas por el componente activo, un agente de recubrimiento y un agente surfactante, y encapsular el componente activo mediante la aplicación de radiación microondas a una potencia de 100 W durante un periodo de tiempo de 10 minutos.

ES 2 705 742 A1

MÉTODO DE ENCAPSULACIÓN DE COMPUESTOS FUNCIONALES ACTIVOS MEDIANTE MICROONDAS.

DESCRIPCIÓN

5 Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un método de encapsulación de compuestos funcionales activos mediante el empleo de radiación microondas.

Antecedentes de la invención

10 La invención se enmarca dentro del sector tecnológico dedicado a la fabricación de productos farmacéuticos, productos alimenticios, productos cosméticos, productos agrícolas, y materiales técnicos con propiedades avanzadas, tales como, materiales autorreparables, los cuales necesitan un medio o barrera de protección frente a agentes
15 externos (por ejemplo, calor, humedad, pH del medio, oxígeno), que le proporciona una estabilidad al componente activo comprendido en esos productos y regula su liberación posterior, cuando sean consumidos o aplicados.

La encapsulación consiste en un empaquetamiento o atrapamiento de materiales sólidos, líquidos o gaseosos, en donde esos materiales son cubiertos o revestidos con una capa o
20 película protectora a base de componentes que crean una red con propiedades hidrófilas y/o hidrófobas.

Mediante la encapsulación, por ejemplo, la industria alimentaria busca que los nutrientes o materiales activos no sean atacados, degradados u oxidados; es decir, busca
25 protegerlos, y, también, que los mismos salgan, se liberen de forma controlada, de la cápsula que los recubre. Así, en dicha industria de alimentos, unas membranas de nylon se han empleado para encapsular y atrapar enzimas como la pepsina, la pectinoesterasa, la invertasa y la renina.

30 Similarmente, la encapsulación en la industria cosmética o la farmacéutica busca encapsular principios o ingredientes activos que forman parte de los fármacos para protegerlos y, posteriormente, que sean liberados.

Actualmente se conocen diversos métodos de encapsulación entre los que destacan los
35 procesos de polimerización *in situ* de resinas, por tratarse de procedimientos de encapsulación que proporcionan las mejores propiedades térmicas, mecánicas, e incluso

químicas; sin embargo, tales procedimientos se caracterizan por requerir de tratamientos térmicos convencionales y agitación durante periodos de tiempos relativamente largos; por ejemplo, entre 4 y 12 horas, lo cual representa un problema a resolver.

5 El empleo de procesos o tratamientos térmicos durante periodos de tiempos elevados se traduce; por un lado, en un alto coste energético del método y, por otro lado, en fenómenos de degradación de las moléculas activas, ya que muchos de los compuestos activos encapsulados se caracterizan por degradarse al ser sometidos a procesos de calentamiento, así como por exposición a la atmósfera.

10

Por ello, el objetivo e interés del método que se describirá en adelante es reducir el tiempo de encapsulación hasta valores muy reducidos, del orden de los minutos. Esta reducción del tiempo se traduce en un menor coste energético y en la obtención de compuestos funcionales encapsulados con mayor actividad.

15

Descripción de la invención

Considerando el problema técnico anterior, se ha diseñado un nuevo método de encapsulación directa de compuestos funcionales activos mediante el empleo novedoso de radiación microondas durante el proceso de encapsulación.

20

La radiación microondas se trata de un campo eléctrico de alta frecuencia que al entrar en contacto con cualquier material que posee cargas eléctricas, tales como las moléculas polares del agua, puede producir un proceso de calentamiento, así como favorecer reacciones entre moléculas reactivas.

25

La presente invención proporciona un método de encapsulación de compuestos funcionalmente activos que, en una única etapa, comprende preparar una emulsión acuosa, donde se forman micelas compuestas por los siguientes elementos: el componente activo; urea-formaldehído, como agente de recubrimiento, y un copolímero de etileno-anhídrido maleico (EMA), como agente surfactante y, encapsular el

30 de etileno-anhídrido maleico (EMA), como agente surfactante y, encapsular el componente activo mediante la aplicación de radiación microondas, a una potencia de 100 W, durante un tiempo de 5-120 minutos.

El empleo de formaldehído y urea como agentes encapsulantes en el presente método se debe a que la reacción entre ambos da lugar al polímero urea-formaldehído, el cual es una resina termoestable de gran estabilidad mecánica, térmica y química.

5 Aunque puedan existir casos de procedimientos o fenómenos de encapsulación en los que se emplea radiación microondas; ellos realmente no constituyen polimerizaciones *in situ*, sino que esos procedimientos básicamente diluyen un compuesto (normalmente, polisacáridos) en un disolvente y mediante radiación microondas retiran el disolvente, de modo que el compuesto “precipita” por falta de disolvente y recubre el principio activo; o
10 bien, esos procedimientos conocidos llevan a cabo la polimerización en dos etapas: en una primera etapa obtienen el prepolímero, mediante tratamiento térmico convencional (a 80°C-90°C), para posteriormente llevar a cabo la encapsulación mediante radiación microondas. Así, de modo diferente, la presente invención se distingue completamente de los casos de procesos o fenómenos de encapsulación que emplean microondas por el
15 hecho de que en la misma se trabajan con dos moléculas (urea y formaldehído) que reaccionan entre sí para dar directamente el recubrimiento polimérico. Esta reacción de polimerización tiene una energía de activación para la cual tradicionalmente se aplica un calentamiento mediante calefacción. De forma diferente, en la presente invención se aplica radiación microondas, la cual induce la reacción entre la urea y el formaldehído,
20 tanto por colisiones moleculares como por calentamiento del medio, de modo que la reacción de encapsulación transcurre de forma mucho más rápida y eficiente.

Mediante el método de encapsulación asistido por radiación microondas que aquí se expone, se logran encapsular distintas sustancias apolares, por ejemplo: derivados
25 lipídicos (mantecas, aceites vegetales, aceite de soja, girasol, maíz, oliva, palma, algodón, colza, cacahuete, coco, ricino, derivados del petróleo, parafina, vaselina, alcoholes grasos de cadena corta, alcoholes grasos ramificados de cadena media, ácidos de éster grasos con alcoholes de cadena corta, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, dibutil adipato, triglicéridos de cadena media,
30 triglicéridos cáprico y caprílico, octanoatos C₁₂-C₁₆, éteres de alcohol grasos, dioctil éter y mezclas de los mismos); sustancias antioxidantes, por ejemplo: BHA (Butil-hidroxi-anisol), BHT (Butil-hidroxi-tolueno), tocoferoles o galatos, que retardan o previenen procesos de oxidación; sustancias antibacterianas, por ejemplo: DDSA (anhídrido dodecenil succínico), DPA (ácido dipicolínico), mentol, etc; y agentes polimerizantes como DCPD
35 (empleados en el desarrollo de materiales autorreparables.), etc.

La principal ventaja de usar procesos de síntesis asistida por microondas es la reducción del tiempo de reacción, lo cual puede ser justificado a través de la ecuación de Arrhenius ($K = A e^{-\Delta G/RT}$). Considerando dicha ecuación, una explicación se basaría en que un
5 aumento del factor de frecuencia A, el cual indica la frecuencia de las colisiones moleculares, puede aumentar la constante K, aumentando así la velocidad de reacción. La radiación microondas induce un aumento de las vibraciones moleculares (factor A).

Mediante el método que se describe aquí, por ejemplo, la polimerización de la resina
10 urea-formaldehído es completada en 10 minutos, mientras que bajo un calentamiento convencional se tarda un tiempo mínimo de 4h.

Ejemplos de realización

Para describir cómo se realiza la invención, se relacionan los siguientes ejemplos.

15

Ejemplo 1. Encapsulación de BHA (hidroxibutilanol)

A 200 ml de agua destilada se le añaden 5 g de urea, 0,5 g de NH_4Cl y 0,5 g de resorcinol, con agitación constante a 25°C , hasta que se obtiene una disolución homogénea. Seguidamente, se adicionan 50 ml de EMA (copolímero de etileno-anhídrido
20 maleico) al 2,5 %, y se ajusta el pH a 3,5 con NaOH y HCl al 1%. A continuación, se adiciona 100 μl de octano y 60 ml de BHA. Una vez obtenida la mezcla de reacción, esta se homogeneiza con ultrasonidos, se adiciona formaldehído (11,76 ml), y es sometida durante un tiempo de 10 minutos a una radiación microondas.

25 Ejemplo 2. Encapsulación de dodecil alcohol

A 200 ml de agua destilada se le añaden 5 g de urea, 0,5 g de NH_4Cl y 0,5 g de resorcinol, con agitación constante a 25°C , hasta que se obtiene una disolución homogénea. Seguidamente, se adicionan 50ml de EMA (copolímero de etileno-anhídrido
30 maleico) al 2,5 %, y se ajusta el pH a 3,5 con NaOH y HCl al 1%. A continuación, se adicionan 100 μl de octano y 60 ml de dodecil alcohol. Una vez obtenida la mezcla de reacción, esta se homogeneiza con ultrasonidos, se adiciona formaldehído (11,76 ml), y es sometida durante un tiempo de 10 minutos a una radiación microondas.

35

Ejemplo 3. Encapsulación de DCPD (Diciclopentadieno)

A 200 ml de agua destilada se le añaden 5 g de urea, 0,5 g de NH₄Cl y 0,5 g de resorcinol, con agitación constante a 25°C, hasta obtener una disolución homogénea. Seguidamente, se adicionan 50 ml de EMA (copolímero de etileno-anhídrido maleico) al 2,5 %, y se ajusta el pH a 3,5 con NaOH y HCl al 1%. A continuación, se adicionan 100 µl de octano y 60 ml de DCPD. Una vez obtenida la mezcla de reacción, esta se homogeneiza con ultrasonidos, se adiciona formaldehído (11,76 ml), y es sometida durante un tiempo de 10 minutos a una radiación microondas.

Mediante el método ilustrado arriba, la polimerización de la resina asistida por radiación microondas se consigue en 10 minutos, un tiempo significativamente inferior a los tiempos de procesos con calentamientos convencionales. Abajo, se muestra un cuadro comparativo de la presente invención y los métodos que se conocen del estado de la técnica sobre la base del tiempo de polimerización.

15

Cuadro comparativo de métodos conocidos y método de la invención

Método	Condiciones-tiempo	Referencia
1	Microondas (100W) - 10 min	Presente invención
2	55°C - 4 horas	E. N. Brown(1), 2003
3	55°C - 4horas	B.J. Blaiszik (2), 2009
4	55°C - 4horas	Mary M. Caruso (3), 2010
5	70°C -1 hora; 50-70°C, 3-6 horas	A. P. Rochmadi (4), 2010
6	70°C - 20 min; 35°C - 30min; 65°C - 3.5 horas	Dong Yu Zhu (5), 2013
7	70°C - 1 hora, 60°C -3 horas	Wang Rui (6), 2013

Las principales ventajas que presenta este método son:

- Reducción considerable del tiempo de reacción: de 4 horas a 10 minutos.
- Obtención de compuestos con mayor actividad, como consecuencia de un menor tiempo de exposición de los principios activos a las condiciones atmosféricas
- Reducción del consumo energético como consecuencia de la disminución del tiempo de reacción.
- Reducción del consumo energético, como consecuencia de que la radiación

microondas es más eficiente que el empleo de medios convencionales de calefacción.

- Versatilidad del procedimiento ya que este se puede emplear para encapsular todo tipo de sustancias activas cuyo reparto en sistemas octanol/agua sea adecuado.

- Se enmarca dentro del concepto de química "*click*" (término empleado para denominar la generación vía reacción química de sustancias de forma rápida y fiable, al unir pequeñas unidades entre sí). El presente método cumple con los requerimientos de emplear condiciones simples de reacción, usar materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles (en este caso, urea y formaldehído), no usar disolventes o utilizar un disolvente que sea benigno o que se elimine fácilmente (en este caso, se usa agua), proporcionar un aislamiento simple del producto por métodos no cromatográficos (en este caso, mediante filtración).

Lista de Referencias

1. E. N. Brown, 2003. "*In situ poly(urea-formaldehyde) microencapsulation of Dicyclopentadiene*", Brown, E. et al.; J. Microencapsulation, 2003, vol. 20, no. 6, 719–730.
2. B.J. Blaiszik, 2009. "*Microcapsules filled with reactive solutions for self-healing materials*", B.J. Blaiszik et. al. Polymer, 2009, 50, 990–997.
3. Mary M. Caruso, 2010, *Robust, "Double-Walled Microcapsules for Self-Healing Polymeric Materials"*, Mary M. Caruso et al. App. Mater. Interfaces, 2010, 2, 1195.
4. P. Rochmadi, 2010, "*Mechanism of Microencapsulation with Urea-Formaldehyde Polymer*", P. Rochmadi et. al. American Journal of Applied Sciences, 2010, 7 (6): 739-745.
5. Dong Yu Zhu, 2013, *Thermo-molded self-healing thermoplastics containing multilayer microreactors*, Dong Yu Zhu et. al, 2013, J. Mater. Chem. A, 1, 7191.
6. Wang Rui, 2013, "*The Preparation and Research of Microcapsules in Self-healing Coatings*", Wang Rui et. al, Advanced Materials Research, 2013, Vol. 800 pp 471-475.

15

REIVINDICACIONES

1. Método de encapsulación de compuestos funcionales activos mediante microondas que se **caracteriza** por que, en una única etapa, comprende preparar una emulsión acuosa, en la cual se forman micelas compuestas por los siguientes: componente activo,
5 agente de recubrimiento y agente surfactante, y encapsular el componente activo mediante la aplicación de radiación microondas, a una potencia de 100 W, durante un tiempo de 10 minutos.

2. Método de encapsulación según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente de
10 recubrimiento es urea-formaldehído.

3. Método de encapsulación según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente surfactante es copolímero de etileno-anhídrido maleico.

15

20

25

30

35

40



- ②① N.º solicitud: 201731146
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.09.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WANG, G.X. <i>et al.</i> ; Microwave-assisted preparation of PS phase-change microcapsules; <i>Advanced Materials Research</i> , 2014, Vols. 834-836, páginas 152-155; ISSN 1662-8985; Figura 3.	1-3
A	WANG, G.X. <i>et al.</i> ; Microwave-assisted synthesis of poly(urea-formaldehyde)/lauryl alcohol phase change energy storage microcapsules; <i>Polymer Science, Series B</i> , mayo 2016, Vol. 58, Nº 3, páginas 321-328, ISSN 1560-0904.	1-3
A	WO 2015175947 A1 (UNIV GEORGE WASHINGTON) 19/11/2015, ejemplo 1.	1-3
A	WO 2015084074 A1 (CLEAN & GREEN CO LTD) 11/06/2015, (resumen) [en línea] [Recuperado el 23.04.2018]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database, DW 201545, nº acceso 2015-33942P.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.04.2018

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B01J13/14 (2006.01)

B01J13/18 (2006.01)

C08G2/02 (2006.01)

C08G2/18 (2006.01)

C08G12/12 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B01J, C08G

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2