

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 829**

51 Int. Cl.:

C09C 1/00	(2006.01)	B01J 13/22	(2006.01)
A01N 25/26	(2006.01)	C09C 3/06	(2006.01)
A01N 53/00	(2006.01)		
A61K 8/25	(2006.01)		
A61K 8/38	(2006.01)		
A61K 8/67	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61K 8/11	(2006.01)		
A61K 9/50	(2006.01)		
B01J 13/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2008 PCT/IL2008/000141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08093347**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2008 E 08702720 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2118208**

54 Título: **Método para preparar partículas que comprenden un revestimiento de óxido de metal**

30 Prioridad:

01.02.2007 US 898700 P

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

01.06.2020

73 Titular/es:

**SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
7 Golda Meir St., Weizmann Science Park
Ness Ziona 7403650, IL**

72 Inventor/es:

**TOLEDANO, OFER;
BAR-SIMANTOV, HAIM;
BILMAN, NISSIM;
SHAPIRO, LEORA;
ABU-REZIQ, RAED;
SRIADIBHATLA, SRIKANTH;
SOMMER, WILLIAM T. y
SERTCHOOK, HANAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 763 829 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

Método para preparar partículas que comprenden un revestimiento de óxido de metal

Campo de la invención

5 La presente invención generalmente se refiere a un método para la preparación de partículas que comprenden una capa de revestimiento de óxido de metal.

Antecedentes de la invención

Los óxidos de metal se han usado como materiales de encapsulación y como matrices para diversas aplicaciones, tales como cosméticos, biomateriales, ópticas, láser, fluorescencia, etc., usando una variedad de métodos.

10 Las carcasas que consisten en estructuras híbridas inorgánicas - orgánicas con propiedades de volumen y de superficie que están controladas mediante la composición se han descrito en Hall, Simon, R., et al., Cocondensation of Organosilica Hybrid Shells on Nanoparticle, Templates: A Direct Synthetic Route to Functionalized Core - Shell Colloids, Langmuir, 16: 1.454 - 1.456, 2000.

15 La formación de carcasas de sílice sobre partículas de núcleo de plata mediante un proceso de Stöber modificado se reporta por Matijevi et al., en Journal of Colloid and Interface Science, Volumen 221, Número 1, 1 de Enero de 2000, páginas 133 - 136. También informan sobre la formación de partículas esféricas de carbonato básico de Cu(II) revestidas con titania amorfa mediante hidrólisis de butóxido de Ti(IV) en Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Volumen 81, 13 de Diciembre de 1993, páginas 153 - 159. En este informe muestran cómo se puede variar el espesor de la carcasa alterando las condiciones experimentales. Los pigmentos blancos (blanqueadores) se prepararon revistiendo partículas monodispersas de sílice con titania. El poder de cubriente de este polvo se evaluó en función del diámetro de partícula, del espesor de la carcasa de titania, y de la temperatura de calcinación. Matijevi et al., Journal of Colloid and Interface Science, Volumen 156, Número 1, 1 de Marzo de 1993, páginas 56 - 65.

20 Como núcleos para la preparación de varillas con una carcasa de sílice se usaron varillas de boehmita coloidal (AlOOH) como se describe en van Bruggen, M. P. B., Preparation and Properties of Colloidal Core - Shell Rods with Adjustable Aspect Ratios, Langmuir, 14: 2.245 - 2.255. 1998.

30 Se ha descrito un método para la encapsulación de una molécula fluorescente en "nanoburbujas" de sílice en Makarova, Olga V., et al., Adsorption and Encapsulation of Fluorescent Probes in Nanoparticles, J. Phys. Chem B, 103: 9.080 - 9.084, 1999. Bugnon, Philippe, (Bugnon, Philippe, Surface treatment of pigments. Treatment with inorganic materials, Progress in Organic Coatings 29: 39 - 43, 1996) ha informado de nuevos tratamientos de pigmentos con materiales inorgánicos. Mikrajuddin, et al., (Mikrajuddin, et al., Stable photo luminescence of zinc oxide quantum dots in silica nanoparticles matrix prepared by the combinend sol - gel and spray drying method, Journal of Applied Physics, 89: 11, 2001) informó de un nano - material compuesto de ZnO/SiO₂ con estabilidad mejorada de fotoluminiscencia sobre coloides de ZnO.

35 Se ha usado un enfoque de secado por pulverización para aplicar revestimientos continuos de SiC₃ de 15 nm de espesor sobre partículas de fósforo a base de ZnS:Ag como se describe en Villalobos, Guillermo, R., et al., Protective Silica Coatings on Zinc-Sulfide - Based Phosphor Particles, J. Am. Ceram. Soc., 85(8): 2.128 - 2.130, 2002.

40 Iskandar et al. han informado de la preparación de polvos microencapsulados mediante un método de pulverización de aerosol. Los polvos preparados mezclando dos tipos de soles o una disolución precursora de la mezcla sol - acuosa (Iskandar, Ferry, et al., Preparation of microencapsulated powders by an aerosol spray method and their optical properties, Advanced Powder Technol. 14(31): 349 - 367. 2003). Iskandar et al. (Control of the morphology of nano structured particles prepared by the spray drying of a nanoparticle sol.) J. Colloid Interface Sci., 265(21): 296 - 303. 2003) describieron adicionalmente los parámetros que influyen en la morfología de las partículas mediante secado por pulverización del sol de nanopartículas de sílice.

45 El revestimiento de sílice usando la técnica de capa a capa se ha descrito en Dun, Huijuan, et al., Layer-by-Layer Self - Assembly of Multilayer Zirconia Nanoparticles on Silica Spheres for HPLC Packings, Anal, Chem., 76: 5.016 - 5.023, 2004; Yuan, Junjie, et al., Organic Pigment Particles Coated with Colloidal Nano - Silica Particles via Layer - by - Layer Assembly, Chem. Mater., 17(41): 3.587 - 3.594. 2005; Chung, Chau - Chyun, et al., Aqueous Synthesis of Y₂O₃:Eu/Silica Core - Shell Particles, J. Am. Ceram. Soc., 88(5): 1.341 - 1.344, 2005.

50 Se describieron polvos de fósforo rojo y Y₂O₃:Eu revestidos con sílice usando sol - gel y técnicas de heterocoagulación en Jean, Jau - Ho, et al., Y₂O₃:Eu Red Phosphor Powders Coated with Silica, J. Am. Ceram. Soc., 83(8): 1.928 - 1.934, 2000.

Wilhelm, P., et al., (Wilhelm, P., et al., On - line tracking of the coating of nanoscaled silica with titania nanoparticles via zeta - potential measurements, Journal of Colloid and Interface Science, 293: 88 - 92, 2006) informaron de

partículas de nano escala esféricas que se revistieron directamente con nanopartículas de titanio por medio de coagulación heterogénea.

La interacción entre las partículas de sílice coloidal y la superficie de los fósforos de tipo ZnS se ha estudiado en Merikhi, J., et al., Adhesion of Colloidal SiO₂ Particles on ZnS - Type Phosphor Surfaces, Journal of Colloid and Interface Science, 228: 121 - 126, 2000.

El silicato de sodio usado para obtener un revestimiento de SiO₂ sobre partículas se ha descrito en Wang, Hongzhi, et al., Effect of Polyelectrolyte Dispersants on the Preparation of Silica - Coated Zinc Oxide Particles in Aqueous Media, J. Am. Ceram. Soc., 85(8): 1.937 - 1.940, 2002; Documento de Patente de los EE.UU. de Número 2.885.366; Documento de Patente de los EE.UU. de Número 3.826.670.

Las fuentes de geles de sílice y los factores que controlan las características del gel se describieron en Iler Ralph K., The Chemistry of Silica, publicación de Wiley - Interscience, 1979, páginas 510 - 533. El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6.303.290 describe la encapsulación de biomateriales en matrices de tipo vidrio poroso preparadas a través de un proceso sol - gel coloidal acuoso. Este proceso incluye el atrapamiento del biomaterial en formas de jaulas de sílice mediante el control de las características del gel.

El Documento de Patente de Japón de Número JP 02 - 002867 y el Documento de Patente de Japón de Número JP 02 - 251240 describen partículas esféricas hechas principalmente de sílice, preparadas mediante coprecipitación de sílice y filtros UV tales como derivados de benzofenona o derivados de dibenzoilmetano, preparadas en una emulsión de agua en aceite.

El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6875264 describe un pigmento de efecto multicapa que incluye un sustrato transparente, una capa de material de alto índice de refracción en el sustrato, y capas alternas de materiales de bajo índice de refracción y de alto índice de refracción sobre la primera capa. El material de alto índice de refracción puede ser dióxido de titanio y el material de bajo índice de refracción puede ser dióxido de silicio.

El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6090399 describe una composición de liberación controlada que comprende uno o más compuestos biológicamente activos incorporados en un vidrio de óxido de metal con una matriz porosa.

El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 7.001.592 y el Documento de Patente de los EE.UU. de Número 7.037.513 describen una composición para aplicación tópica, por ejemplo, un gel de baño, donde el aditivo contiene un activo sol - gel encapsulado, ya sea un protector solar o un protector no solar. El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 7.052.913 describe matrices biocompatibles, tales como sol - geles que encapsulan un centro de reacción, que se puede administrar a un sujeto para la conversión de profármacos en agentes biológicamente activos.

Los Documentos de Patente de los EE.UU. de Números 6.303.149, 6.238.650, 6.468.509, 6.436.375, US2005037087, US2002064541, y los Documentos de Publicación Internacional de Números WO 00/09652, WO 00/72806, WO 01/80823, WO 03/03497, WO 03/039510, WO 00/71084, WO 05/009604, y WO 04/81222, describen microcápsulas de sol - gel y métodos para su preparación. El Documento de Patente de Europa de Número EP 0 934 773 y el Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6.337.089 muestran microcápsulas que contienen material de núcleo y una pared de cápsula hecha de organopolisiloxano, y su producción. El Documento de Patente de Europa de Número EP 0 941 761 y el Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6.251.313 también muestra la preparación de microcápsulas con paredes de carcasa de organopolisiloxano. El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 4.931.362 describe un método para formar microcápsulas o cuerpos de micro matriz con una fase interior líquida inmisible en agua que contiene un ingrediente activo, inmisible en agua. Las microcápsulas preparadas mediante un proceso sol - gel también se describen en el Documento de Patente de Número GB2416524, en el Documento de Patente de los EE.UU. de Número US6855335, y en el Documentos de Patente de Número WO 03/066209.

Otro medio, que se puede usar para proteger ingredientes sensibles, es el dopaje dentro de matrices sol - gel. En este método, se preparan monolitos, partículas u otras formas (tales como películas delgadas), y el ingrediente activo se inmoviliza en los poros de la matriz sol - gel. La matriz sol - gel se dopa con pequeñas cantidades del ingrediente activo. Este método se usó en el Documento de Patente de Número WO 98/31333, en el Documento de Patente de los EE.UU. de Número 6.495.352, y en el Documento de Patente de los EE.UU. de Número 5292801.

El Documento de Patente de Europa de Número EP 0972563 describe un proceso para preparar partículas revestidas revistiendo partículas coloidales con capas alternas de nanopartículas y polielectrolitos con carga opuesta, y eliminando opcionalmente los núcleos coloidales.

El Documento de Patente de Número WO 2007/015243, disponible bajo el Artículo 54(3) EPC, describe un proceso para revestir una materia particulada sólida, insoluble en agua con un óxido de metal que comprende: (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua con un aditivo catiónico en un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con un potencial zeta positivo; (b) revestir la materia particulada sólida, insoluble en agua mediante precipitación de una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada, formando una capa de óxido de metal sobre la misma; y (c) curar dicha capa de revestimiento.

Por lo tanto, existe una necesidad ampliamente reconocida y será muy ventajoso tener un nuevo proceso para el revestimiento de un óxido de metal sobre una materia particulada sólida, insoluble en agua, que permita el crecimiento de una capa de óxido de metal sobre dicha materia particulada sólida, insoluble en agua hasta el espesor deseado y con la ventaja de controlar y ajustar el espesor de la capa de óxido de metal. Existe adicionalmente una necesidad de composiciones especialmente para uso dermatológico o agrícola, caracterizadas por la capacidad de aislar el agente activo del entorno (reduciendo su lixiviación a través de la capa de revestimiento de óxido de metal), reduciendo así los efectos secundarios y la toxicidad asociados con el agente activo y, sin embargo, son eficientes en el control de la liberación del agente activo en los lugares a tratar.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo de una manera de obtener un revestimiento espeso y denso de óxido de metal sobre una materia particulada sólida, insoluble en agua. La formación de la capa de óxido de metal mediante el nuevo método es irreversible, es decir, no se erosiona ni se desintegra al dispersarse en agua. El nuevo método permite obtener una capa más densa y es capaz de ajustar de forma fina el ancho de la capa de óxido de metal, lo que permite un mejor control de la liberación del ingrediente activo desde las micropartículas tras la aplicación en una superficie (tal como piel o membrana mucosa, o superficie infestada de plagas). El nuevo método comprende tratar la materia particulada sólida, insoluble en agua con un aditivo iónico, por ejemplo, un primer aditivo catiónico en un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie; revestir la materia particulada mediante precipitación de una sal de óxido de metal; y curar la capa de revestimiento. El revestimiento se repite al menos 4 veces más, preferiblemente de 4 a aproximadamente 1.000 veces más, más preferiblemente de 4 a aproximadamente 300 veces, incluso más preferiblemente de 4 a aproximadamente 100 veces. La etapa de curado se lleva a cabo al final del proceso. Por lo tanto, el curado no se realiza entre las etapas repetidas de revestimiento (es decir, etapas repetidas de revestimiento de al menos 4 veces más), sino sólo al final del proceso. El proceso incluye etapas adicionales como se detallará a continuación, tales como tratar el revestimiento así formado con un segundo aditivo catiónico que se adhiere a la superficie para obtener cargas positivas sobre el revestimiento, con el fin de modificar la carga superficial de la capa de óxido de metal para que sea reactiva para un revestimiento adicional mediante una capa adicional de óxido de metal de una manera similar a la descrita anteriormente. Alternativamente o además de dicho aditivo catiónico, se puede usar un aditivo no iónico que se adhiere a la superficie (por ejemplo, un polímero no iónico). Sin estar limitado por la teoría, dicho aditivo no iónico puede funcionar como un material adhesivo que permite la precipitación de una capa adicional de óxido de metal sobre la capa de óxido de metal revestida. El proceso puede incluir, además, por ejemplo, una etapa de separación de la materia particulada revestida tal como por filtración, centrifugación o decantación; y opcionalmente una etapa de lavado y re - dispersión de la materia particulada revestida obtenida en un medio acuoso.

El nuevo método de preparación permite la formación y el crecimiento de una capa o capas gruesas de un revestimiento de óxido de metal sobre la materia particulada, con la capacidad de un control fino del ancho de la capa obtenida. Esto es particularmente ventajoso para ciertos usos donde el ingrediente activo se debe aislar de su entorno con la capacidad de liberarse gradualmente a través de la capa de óxido de metal. Usos ejemplares son los usos dermatológicos o cosméticos, así como en el caso de pesticidas para uso doméstico, hortícola o agrícola. El nuevo método permite un ajuste fino y el control del espesor de la capa de óxido de metal.

Se prefiere el revestimiento destinado a lograr sustancialmente el mismo o un efecto terapéutico mayor del agente activo y efectos secundarios reducidos en comparación con una composición no revestida del agente activo.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para revestir una materia particulada sólida, insoluble en agua, con un óxido de metal que comprende:

- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua con un aditivo iónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de óxido de metal sobre la misma para obtener de ese modo materia particulada revestida por una capa de revestimiento de óxido de metal;
- (c) repetir la etapa (b) al menos 4 veces más; y
- (d) curar dicha capa de revestimiento, en donde dicho curado no se realiza entre etapas repetidas de revestimiento, sino sólo al final del proceso.

También se describe en la presente invención la materia particulada revestida obtenida por el proceso como se describe en la presente invención.

Además, en la presente invención se proporcionan partículas que comprenden un núcleo compuesto de una materia particulada sólida, insoluble en agua; estando dicho núcleo revestido por una capa de óxido de metal; en donde dicha capa de óxido de metal no está sustancialmente en una forma amorfa y/o no en una forma cristalina. El término "dicha capa de óxido de metal no está sustancialmente en una forma amorfa y/o no en una forma cristalina" tiene la intención

de significar que no se pueden detectar mediante métodos tales como la difracción de rayos X las distintas regiones de óxido de metal amorfo (en caso de que el óxido de metal en su forma pura sea amorfo) o de óxido de metal cristalino (en caso de que el óxido de metal en su forma pura contenga material cristalino o sea puramente cristalino). La capa de óxido de metal no amorfo y/o no cristalino se refiere a un material compuesto co - estructurado de óxido de metal y a un aditivo adherente. Tal aditivo adherente puede ser, por ejemplo, un polímero que interrumpe la formación de regiones continuas de óxido de metal, dando lugar de ese modo a la forma de óxido de metal no amorfa y no cristalina. La forma de óxido de metal no amorfa y no cristalina se caracteriza por no tener pico alguno de difracción de rayos - X específico del óxido de metal en su forma pura. Por ejemplo, si el óxido de metal en su forma pura es amorfo, se puede detectar un pico o picos de difracción de rayos X característicos. Este puede ser el caso, por ejemplo, en el caso de una partícula con un revestimiento de óxido de metal puro. En el caso de las partículas según este aspecto de la descripción, el pico o los picos de difracción de rayos X característico(s), específicos de la forma amorfa están ausentes, desplazados, o aplanados. Un ejemplo son las partículas con un revestimiento a base de sílice, que tendrá un pico diferente, es decir, ausente, desplazado, o aplanado, en comparación con las partículas con un revestimiento de sílice amorfo. En el caso de un óxido de metal que en su forma pura contiene regiones cristalinas, o es puramente cristalino, en el caso de un revestimiento compuesto, un pico específico para la forma cristalina está ausente desplazado o aplanado. Por lo tanto, la difracción de rayos X puede servir para distinguir unas partículas de este aspecto de la descripción sobre otras.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la velocidad de liberación del BPO (por sus siglas en inglés) para la muestra SGT025, preparada según el procedimiento de revestimiento del Ejemplo 1, usando la Etapa 2b: opción de revestimiento n.º 2. El número de revestimientos repetidos fue de 20, 30, 40. El curado se realizó durante 96 horas a 25°C. La velocidad de liberación se compara con la del BPO (por sus siglas en inglés) libre.

La Figura 2 muestra la velocidad de liberación del BPO (por sus siglas en inglés) para la muestra SGT010, preparada según el procedimiento de revestimiento del Ejemplo 1, usando el Etapa 2a: opción de revestimiento n.º 1. El número de revestimientos repetidos fue de 20, 35. El curado se realizó durante 72 horas a 25°C. La velocidad de liberación se compara con la del BPO (por sus siglas en inglés) libre.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para revestir una materia particulada sólida, insoluble en agua, con un óxido de metal que comprende:

- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua con un aditivo iónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de óxido de metal sobre la misma para obtener de ese modo materia particulada revestida por una capa de revestimiento de óxido de metal;
- (c) repetir la etapa (b) al menos 4 veces más; y
- (d) curar dicha capa de revestimiento, en donde dicho curado no se realiza entre etapas repetidas de revestimiento, sino sólo al final del proceso.
- (c) repetir la etapa (b) al menos 4 veces más; y
- (d) curar dicha capa de revestimiento, en donde dicho curado no se realiza entre etapas repetidas de revestimiento, sino sólo al final del proceso

Como se usa en la presente invención, el término "materia particulada sólida, insoluble en agua" se refiere a un material sólido con solubilidad en agua de menos del 1 % p/p, típicamente menos del 0,5 % y a veces menos del 0,1 % p/p a temperatura ambiente (20°C).

La "materia particulada sólida, insoluble en agua" constituye el "núcleo" de las partículas obtenidas por el proceso. La materia particulada sólida, insoluble en agua, está preferiblemente en tal estado de subdivisión que se puede suspender en agua, por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido con un D_{90} (véase la definición a continuación), preferiblemente en el intervalo de 0,3 - 50 micras. Dicha materia particulada se puede suspender fácilmente en un sistema acuoso mediante agitación, con o sin la ayuda de un tensioactivo. La "materia particulada sólida, insoluble en agua" puede estar compuesta por el ingrediente activo *per se* o puede estar compuesta por el ingrediente activo y los excipientes (por ejemplo, portador sólido).

Los términos "materia particulada sólida, insoluble en agua" y "materia particulada" se usarán indistintamente.

- En la presente invención, los términos "capa", "revestimiento" y términos similares, se refieren a una capa de óxido de metal formada alrededor de una partícula o de una materia particulada. La capa o el revestimiento pueden no ser siempre completas o uniformes, y no necesariamente pueden dar lugar a una cobertura completa de la materia particulada o de la superficie de la partícula. Se aprecia que la repetición de las etapas de revestimiento a medida que avanza el proceso de revestimiento, se obtiene un revestimiento más uniforme y una cobertura más completa de la materia particulada.
- El término "dispersión" como se usa en la presente invención en la etapa (a) del proceso se refiere a una dispersión sólida de la materia particulada en el medio acuoso.
- La etapa (a) del proceso puede comprender además reducir el tamaño de partícula de la materia particulada al tamaño de partícula deseado, por ejemplo, mediante molienda u homogeneización.
- El núcleo (es decir, la materia particulada sólida, insoluble en agua) puede tener cualquier forma, por ejemplo, en forma de tipo varilla, tipo placa, elipsoidal, cúbica, o esférica.
- En referencia al tamaño de las partículas, este se definirá a través de su D_{90} que significa que el 90 % de las partículas tienen la dimensión establecida o menos (medida en volumen). Así, por ejemplo, para partículas esféricas para las que se establece que tienen un diámetro de 10 micrómetros ("micras"), significa que las partículas tienen un D_{90} de 10 micras. El D_{90} se puede medir mediante difracción láser. Para partículas con una forma diferente a las esferas, el D_{90} se refiere a la media promedio del diámetro de una pluralidad de partículas.
- En el caso de núcleos con una forma esférica, el diámetro (D_{90}) puede estar en el intervalo de 0,3 a 90 micras, preferiblemente de 0,3 a 50 micras, más preferiblemente de 1 a 50, incluso más preferiblemente de 5 a 30 micras.
- Por el término " D_{90} puede estar en el intervalo de 0,3 a 90 micras" significa que el 90 % en volumen de las partículas (en este caso el núcleo de la partícula) puede ser menor de o igual a un valor en el intervalo de 0,3 a 90 micras.
- Para núcleos generalmente de forma cúbica o núcleos con una forma similar a la de un cubo, el tamaño medio de un lado puede estar en el intervalo de 0,3 a 80 micras, preferiblemente de 0,3 a 40 micras, más preferiblemente de 0,8 a 40, incluso más preferiblemente de 4 a 15 micras.
- Para núcleos con forma de tipo varilla, con forma elipsoidal y con forma de tipo placa, la dimensión más grande (la del eje más largo) está típicamente en el intervalo de 10 a 100 micras, preferiblemente de 15 a 50 micras; y la dimensión más pequeña está típicamente en el intervalo de 0,5 a 20 micras, y más preferiblemente de 2 a 10 micras.
- Como se usa en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "partícula" se refiere a la materia particulada revestida de óxido de metal.
- Se aprecia que algunas de las partículas obtenidas por el proceso a veces se pueden formar a partir de dos o más partículas originales de la materia particulada sólida, insoluble en agua y, en consecuencia, a veces pueden incluir más de un núcleo, estando dichos núcleos separados entre sí por una región de óxido de metal.
- El núcleo puede ser un material orgánico o inorgánico. Preferiblemente, el núcleo está compuesto de un material distinto de un óxido de metal.
- El peso de la materia particulada sólida, insoluble en agua (material del núcleo) basado en el peso total de la partícula puede estar en el intervalo de 99 % - 50 % p/p, más preferiblemente en el intervalo de 97 % - 50 % p/p. El material del núcleo puede estar en una forma cristalina, en una forma amorfa, o en una combinación de las mismas. El material del núcleo puede ser un ingrediente cosméticamente, farmacéuticamente, o agroquímicamente activo.
- Preferiblemente, la etapa (c) del proceso descrito anteriormente se repite de 4 a aproximadamente 1.000 veces. Esto significa que preferiblemente la etapa (b) del proceso descrito anteriormente se repite de 4 a aproximadamente 1.000 veces.
- Preferiblemente, el proceso comprende repetir la etapa (c) de 4 a aproximadamente 300 veces, y más preferiblemente de 4 a aproximadamente 100 veces. Incluso más preferiblemente, la etapa (c) del proceso descrito anteriormente se repite 5 - 80 veces y lo más preferiblemente 5 - 50 veces. Esto significa que preferiblemente la etapa (b) se repite como se indicó anteriormente con respecto a la etapa (c).
- Por el término "repetido de 4 a aproximadamente 1.000 veces" se tiene la intención que el proceso se puede repetir 4, 5, 6, 7, 8, 9..., etc. veces y hasta incluir aproximadamente 1.000 veces.
- Según una realización preferida de la presente invención, la etapa (d) comprende, además, después del curado, separar la materia particulada revestida del medio dispersante acuoso, tal como mediante filtración, centrifugación o decantación y opcionalmente enjuagar y redispersar la materia particulada revestida obtenida en un medio acuoso.
- Durante el proceso de revestimiento, se prefiere que al menos el 50 % del contenido de la materia particulada (agente activo) en el medio acuoso esté en un estado sólido durante el proceso de revestimiento.

Según una realización preferida de la presente invención, el proceso comprende:

- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua, con un primer aditivo catiónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- 5 (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de revestimiento de óxido de metal sobre la materia particulada;
 - (b1) en un medio acuoso, poner en contacto la materia particulada revestida con un aditivo que se adhiere a la superficie que es uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico;
 - 10 (b2) someter la materia particulada obtenida en la etapa (b1) a un procedimiento de revestimiento como en la etapa (b);
- (c) repetir las etapas (b1) y (b2) al menos 3 veces más; y
- (d) curar la capa de revestimiento de óxido de metal.

Preferiblemente, el proceso comprende repetir la etapa (c) de 3 a aproximadamente 1.000 veces.

15 Preferiblemente, el proceso comprende repetir la etapa (c) de 3 a aproximadamente 300 veces, y más preferiblemente de 3 a aproximadamente 100 veces.

Como se usa en la presente invención por el término "repetir la etapa (c) de 3 a aproximadamente 1.000 veces" se tiene la intención que el proceso se puede repetir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ... etc. veces y hasta incluir aproximadamente 1.000 veces.

20 Esto significa que preferiblemente las etapas (b1) y (b2) se repiten como se indicó anteriormente con respecto a la etapa (c).

Adicionalmente según una realización preferida de la presente invención, el proceso comprende:

- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua, con un aditivo aniónico, un primer aditivo catiónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- 25 (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de revestimiento de óxido de metal sobre la materia particulada;
 - (b1) en un medio acuoso, poner en contacto la materia particulada revestida con un aditivo que se adhiere a la superficie que es uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico;
 - 30 (b2) someter la materia particulada obtenida en la etapa (b1) a un procedimiento de revestimiento como en la etapa (b);
- (c) repetir las etapas (b1) y (b2) al menos 3 veces más; y
- (d) curar la capa de revestimiento de óxido de metal.

35 Cuando se usan un aditivo aniónico y un primer aditivo catiónico en la etapa (a) del proceso, preferiblemente el aditivo aniónico se añade antes del primer aditivo catiónico.

La etapa (c) se puede repetir de 3 a aproximadamente 1.000 veces. Preferiblemente, la etapa (c) se repite de 3 a aproximadamente 300 veces, y más preferiblemente de 3 a aproximadamente 100 veces. Esto significa que preferiblemente las etapas (b1) y (b2) se repiten como se indicó anteriormente con respecto a la etapa (c).

40 El aditivo iónico (tal como el primer aditivo catiónico) usado en la etapa (a) del proceso tiene un doble efecto: formar cargas positivas en la superficie de la materia particulada como se describirá a continuación, y también servir como agente humectante, permitiendo así la dispersión de la materia particulada como partículas de núcleo discretas, donde cada partícula de núcleo se suspende individualmente en el medio acuoso.

45 La etapa (a) del proceso se puede realizar, por ejemplo, (i) poniendo en contacto la materia particulada con aditivos iónicos secos y luego suspendiendo ambos en un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie, o alternativamente (ii) suspendiendo la materia particulada sólida, insoluble en agua en un medio acuoso que comprende aditivos iónicos para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie.

Según otra realización preferida del proceso, este puede comprender (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua, con un aditivo iónico seleccionado de (i) un aditivo aniónico; (ii) un primer aditivo catiónico, y una combinación de los mismos, y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie; (b), (b1), (b2), (c), (d) son como se describen en la presente invención.

- 5 La concentración de los aditivos iónicos en la dispersión puede ser de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 30 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % p/p y lo más preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p. El contenido de sólidos de la dispersión de agua puede ser de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 80 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 % p/p, lo más preferiblemente de aproximadamente el 3 % a aproximadamente 50 % p/p.

El propósito de la etapa (a) es modificar la carga eléctrica de la materia particulada mediante el uso de aditivos iónicos de modo que se haga reactiva a la unión de la capa de óxido de metal.

Para preparar el material del núcleo de las partículas, la materia particulada se debe revestir adecuadamente con un aditivo iónico (por ejemplo, aditivo catiónico), de modo que se pueda unir a la sal de óxido de metal precipitada.

- 15 Preferiblemente, el aditivo iónico se selecciona de un aditivo catiónico, un aditivo aniónico, y una combinación de los mismos. El aditivo catiónico puede ser un tensioactivo catiónico y/o un polímero catiónico. El aditivo aniónico puede ser un tensioactivo aniónico y/o un polímero aniónico.

- 20 La materia particulada se pone en contacto con un aditivo iónico, por ejemplo, mezclándolo con una disolución de un tensioactivo catiónico y/o polímero catiónico o un tensioactivo aniónico y un aditivo catiónico (por ejemplo, tensioactivo catiónico y/o polímero catiónico). Los tensioactivos catiónicos y aniónicos son particularmente efectivos para ser adsorbidos sobre la superficie de la materia particulada. El aditivo iónico también puede ser polímeros aniónicos usados en combinación con un aditivo catiónico. El tensioactivo catiónico y/o el polímero catiónico y opcionalmente además el tensioactivo aniónico (o polímero aniónico) se deben usar en una cantidad suficiente para proporcionar cargas positivas en la superficie de la materia particulada. Se prefiere una monocapa del aditivo iónico, pero el revestimiento no necesita ser continuo. Es suficiente que haya al menos puntos de aditivo catiónico. Estos puntos servirán luego como anclajes para la unión de la capa de óxido de metal. Se prefiere que haya una distribución bastante uniforme de estos puntos de anclaje sobre la superficie del núcleo, de modo que a medida que se acumula la capa de óxido de metal cubrirá la superficie y se unirá firmemente al núcleo.

Según una realización preferida, dicho primer y dicho segundo aditivo catiónico son iguales.

- 30 Según otra realización preferida, dicho primer y dicho segundo aditivo catiónico son diferentes.

Lo más preferible, el primer aditivo iónico es un tensioactivo aniónico y el segundo aditivo iónico es un polímero catiónico.

Lo más preferible, el primer aditivo catiónico es un tensioactivo catiónico y el segundo aditivo catiónico es un polímero catiónico.

- 35 Según otra realización preferida, el primer aditivo catiónico es un tensioactivo catiónico y el aditivo en la etapa (b1) es un aditivo no iónico (por ejemplo, un polímero no iónico).

Preferiblemente, la materia particulada revestida y el segundo aditivo catiónico se mezclan, y lo más preferible, dicha mezcla se realiza bajo agitación vigorosa (por ejemplo, velocidad del mezclador por encima de 1.000 rpm).

- 40 Según una realización preferida de la presente invención, el proceso comprende, además, después de la etapa (d): (e) separar la materia particulada revestida del medio acuoso y opcionalmente enjuagar y redispersar la materia particulada revestida en un medio acuoso.

Preferiblemente, la separación de la materia particulada revestida se realiza mediante un método tal como filtración, centrifugación, decantación, diálisis, o mediante evaporación del medio acuoso.

- 45 Adicionalmente según una realización preferida de la presente invención, la etapa (b) comprende añadir una sal de óxido de metal al medio acuoso; y opcionalmente acidificar el medio acuoso.

Además, según una realización preferida de la presente invención, la etapa (b2) comprende añadir una sal de óxido de metal al medio acuoso; y opcionalmente acidificar el medio acuoso.

- 50 Preferiblemente, la etapa (b1) comprende además ajustar el pH de la dispersión obtenida en (b) a un valor superior al punto isoeléctrico del óxido de metal antes de añadir el segundo aditivo catiónico, más preferiblemente a un valor de pH de al menos aproximadamente 1 unidad más alta que el punto isoeléctrico del óxido de metal, antes de añadir el segundo aditivo catiónico.

- 5 Preferiblemente, la etapa (b1) comprende además ajustar el pH de la dispersión obtenida en (b) a un valor superior al punto isoeléctrico del óxido de metal antes de añadir uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico, más preferiblemente a un valor de pH de al menos aproximadamente 1 unidad más alta que el punto isoeléctrico del óxido de metal, antes de añadir uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico.
- Por ejemplo, en caso de que el óxido de metal sea sílice (por ejemplo, con un punto isoeléctrico en el intervalo de 1,7 - 2,5) el pH preferido puede estar al menos en el intervalo de aproximadamente 2,5 - 6,5.
- 10 El propósito del ajuste del pH de la dispersión a un valor superior al punto isoeléctrico del óxido de metal es formar óxido de metal cargado negativamente en la superficie de la materia particulada que se unirá a las cargas positivas del segundo aditivo catiónico permitiendo así la unión del segundo aditivo catiónico a la superficie de la materia particulada.
- 15 El aditivo no iónico es de un tipo que se adhiere a la superficie ("adherente a la superficie"). Un ejemplo es un polímero no iónico. El aditivo no iónico se puede usar solo o además del segundo tensioactivo catiónico. Sin desear estar soportado por la teoría, la propiedad adherente a la superficie puede ser a través de grupos de unión de hidrógeno tales como grupos hidroxilo o amina. Esto permite la adhesión de una capa adicional de óxido de metal sobre la capa precedente de óxido de metal precipitada.
- 20 Preferiblemente, la relación en peso de materia particulada/sal de óxido de metal, en cada una de las etapas (b) o (b2) es de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 20/1, preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 30/1, o de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 40/1, más preferiblemente de aproximadamente 1.000/1 a aproximadamente 40/1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 500/1 a aproximadamente 80/1.
- Preferiblemente, la relación de materia particulada/aditivo catiónico, en la etapa (b1) es de aproximadamente 25.000/1 a aproximadamente 50/1, preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100/1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 2.000/1 a aproximadamente 200/1.
- 25 Según la realización preferida, la relación en peso de materia particulada/sal de óxido de metal, en cada una de las etapas (b) o (b2) es de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 65/1, y más preferiblemente de aproximadamente 1.000/1 a aproximadamente 100/1.
- Preferiblemente, la relación en peso de materia particulada/aditivo catiónico, en la etapa (b1) es de aproximadamente 10.000/1 a aproximadamente 100/1, y más preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 200/1.
- 30 El curado en la etapa (d) es crucial para obtener una capa de óxido de metal reforzada y densa.
- Preferiblemente, la etapa (d) comprende elevar el pH a un valor en el intervalo de 3 - 9 y mezclar la suspensión en este pH.
- Según una realización preferida de la presente invención, la etapa (d) comprende elevar el pH a un valor en el intervalo de 3 - 9 y mezclar la suspensión en este pH durante un período de al menos 2 h.
- 35 Según una realización preferida de la presente invención, la etapa (d) comprende elevar el pH a un valor en el intervalo de 3 - 9, preferiblemente a un intervalo de 5 - 7, y mezclar, por ejemplo, agitando, la suspensión (dispersión) en este intervalo de pH, por ejemplo, durante un período de al menos 2 h (dos horas). Preferiblemente la agitación es durante 2 - 96 h, más específicamente 2 - 72 h, más preferiblemente al menos 10 h (por ejemplo 10 - 72 h). La agitación es preferiblemente una agitación suave, preferiblemente en el intervalo de 200 - 500 rpm.
- 40 Una vez finalizado el curado, la separación (por ejemplo, filtración, centrifugación o decantación) será fácil de realizar (debido a la capa de óxido de metal dura formada) y la torta obtenida o la dispersión concentrada se redispersarán fácilmente en un medio acuoso para formar una dispersión de partículas.
- El propósito del curado en la etapa (d) es obtener una capa de óxido de metal reforzada y más densa.
- 45 En ausencia de la etapa de curado, se obtendría una capa más delgada y suave de óxido de metal, ya que la sal de óxido de metal al precipitar forma una capa de gel de óxido de metal que se puede desintegrar o erosionar en la separación y en el lavado o mediante agitación mecánica.
- El curado se puede realizar a una temperatura de 4 - 90°C, preferiblemente a 15 - 60°C, y lo más preferiblemente, el curado se realiza a una temperatura de 20°C - 40°C.
- 50 Por lo tanto, las etapas repetidas de revestimiento y de curado al final del proceso también permiten el crecimiento de una capa más gruesa y fuerte de óxido de metal. El curado no se realiza entre las etapas repetidas de revestimiento (es decir, entre la etapa repetida de revestimiento (b)), sino sólo al final del proceso. Por lo tanto, el curado se realiza sólo al final del proceso descrito en la presente invención.

Según ciertas realizaciones, el proceso puede comprender además la adición de una suspensión de óxido de metal coloidal, preferiblemente una suspensión acuosa (que comprende óxido de metal nanométrico (nanopartículas de óxido de metal)) durante el procedimiento de revestimiento. Preferiblemente, la suspensión de óxido de metal coloidal se selecciona de suspensión de sílice coloidal, suspensión de titanía coloidal, suspensión de alúmina coloidal, suspensión de zirconia coloidal, suspensión de ZnO coloidal, y mezclas de las mismas. La suspensión de óxido de metal coloidal se puede añadir durante el proceso de revestimiento (por ejemplo, en la etapa (b) en una o más de sus etapas repetidas). Preferiblemente, el tamaño del diámetro del óxido de metal nanométrico está en el intervalo entre 5 - 100 nm (diámetro promedio de tamaño de partícula). La relación en peso del óxido de metal nanométrico a la sal de óxido de metal puede estar en el intervalo de 95:5 a 1:99, preferiblemente de 80:20 a 5:95, más preferiblemente de 70:30 a 10:90, lo más preferiblemente de aproximadamente 60:40 a 20:80. La relación en peso del óxido de metal nanométrico a la sal de óxido de metal puede ser de aproximadamente 50:50.

Según otras realizaciones, el proceso no incluye la adición de una suspensión de óxido de metal coloidal durante el proceso de revestimiento. Según esta realización, las partículas nanométricas de óxido de metal (nanopartículas de óxido de metal) no se añaden durante el proceso de revestimiento.

Como se usa en la presente invención, el término "capa de revestimiento de óxido de metal" o "capa de óxido de metal" abarca tanto el producto de una sola etapa de procesamiento como un producto del proceso en el que las partículas inicialmente revestidas se procesan adicionalmente, mediante etapas repetidas de procesamiento de la etapa (c), descrita anteriormente.

La materia particulada sólida, insoluble en agua puede ser un ingrediente farmacéutica, cosmética o agroquímicamente activo.

Preferiblemente, la materia particulada sólida, insoluble en agua es un agente dermatológicamente activo.

Preferiblemente, el agente dermatológicamente activo se selecciona de agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antipruríticos, agente antipsoriático, y agentes antiacné. El agente dermatológico también puede ser combinaciones de cualquiera de los agentes anteriores.

Los agentes antibacterianos pueden ser un fármaco bacteriostático o bactericida.

El agente dermatológico activo pueden ser, por ejemplo, agentes antifúngicos tales como ketoconazol, fármacos bacteriostáticos tales como metronidazol o eritromicina, fármacos bactericidas tales como bacitracina, corticosteroides tales como furoato de mometasona, aceponato de metilprednisolona, prednicarbato, acetónido de triamcinolona, fluocinonida, desoximetasona, valerato de betasona o furoato de mometasona, agente antiprurítico tal como hidrocortolona, y agentes antiacné tales como peróxido de benzoilo, ácido azelaico, retinoides tales como tretinoína (todo ácido trans retinoico), tazaroteno, iso-tretinoína o adapaleno.

Los más preferiblemente, el agente activo (por ejemplo, agente antiacné) se selecciona de peróxido de benzoilo, retinoide, y mezclas de los mismos.

Lo más preferiblemente, el agente activo (por ejemplo, agente antiacné) es peróxido de benzoilo.

El agente agroquímico puede ser un pesticida.

Los pesticidas que se pueden emplear incluyen una amplia gama de herbicidas, nematocidas, insecticidas, acaricidas, fungicidas, productos químicos que promueven o controlan el crecimiento de las plantas, y otros productos para el tratamiento de cultivos que son sólidos a temperatura ambiente. Un experto habitual en la materia puede encontrar una lista de pesticidas adecuados consultando referencias tales como Ashgate Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals, G. W. A. Milne (ed.), Wiley Publishers (2000). También se pueden emplear combinaciones de dos o más pesticidas.

Ejemplos ilustrativos de los pesticidas que se pueden emplear son Azoxistrobina, Carbendacima, Clorotalonil, Cobre - oxiclورو, Ciazofamida, Cimoxanilo, Ciproconazol, Dimetomorf, Epoxiconazol, Fluazinam, Flusilazol, Flutolanil, Folutriafol, Kresoxim-metil, Mancozeb, Maneb, Pencicuron, Piraclostrobina, Tebuconazol, Tiofanato-metil, Trifloxistrobina, Ziram, Aclonifen, Ametrina, Amicarbazona, Atrazina, Bentazona, Clorimurón-etil, Cihalofop-butil, Etafluralina, Etofumesato, Florasulam, Flufenacet, Flumetsulam, Fomesafen, Halosulfuron-metil, Imazamox, Imazapic, Imazetapir, Imazapir, Imazaquin, Isoproturón, Isoxaflutol, Lactofeno, Linurón, Mesotriona, Metamitrón, Metazaclo, Metoxurón, Metribuzina, Metsulfurón-metil, Oxifluorfen, Pendimetalina, Prometrina, Propanil, Quinclorac, Quinmerac, Quizalofop-etil, Quizalofop-P-etil, Rimsulfurón, Simazina, Sulcotriona, Sulfentazona, Sulfometurón-metil, Sulfosulfurón, Tebuthiurón, Thifensulfurón-metil, Tralkoxidim, Triasulfurón, Triclopir, Trifluralina, Abamectina, Acetamiprid, Aldicarb, Alfacipermetrina, Betaciflutrina, Bifenrina, Carbofurano, Clorfluazurón, Clorpirifos, Cipermetrina, Deltametrina, Endosulfán, Esfenvalerato, Fipronil, Imidacloprida, Indoxacarb, Lambda - cihalotriona, Lufenurón, Metoxifenozida, Novalurón, Oxamil, Pirimicarb, Spinosad, Teflubenzuron, Tiaclopirid, Tiametoxam, Fenamifos, Tiazuron, azufre, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Preferiblemente, el óxido de metal se selecciona de sílice, titanía, alúmina, zirconia, ZnO, y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el óxido de metal es sílice.

La sal de óxido de metal es preferiblemente una sal de óxido de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio.

- 5 Según una realización preferida, la sal de óxido de metal se selecciona de silicato de sodio, silicato de potasio, aluminato de sodio, aluminato de potasio, titanato de sodio, titanato de potasio, zirconato de sodio, zirconato de potasio, y mezclas de las mismas. Lo más preferiblemente, la sal de óxido de metal es una sal de silicato.

- 10 Además, según una realización preferida de la presente invención, el aditivo iónico se selecciona de un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un polímero catiónico, y mezclas de los mismos. Cuando se usa un tensioactivo aniónico, preferiblemente se añade adicionalmente un aditivo catiónico tal como un tensioactivo catiónico y/o un polímero catiónico.

Preferiblemente, el aditivo catiónico se selecciona de un tensioactivo catiónico, un polímero catiónico, y mezclas de los mismos.

- 15 Según una realización preferida, el primer aditivo catiónico es un tensioactivo catiónico, y el segundo aditivo catiónico es un polímero catiónico.

El primer aditivo catiónico es preferiblemente un tensioactivo catiónico.

Preferiblemente, el tensioactivo catiónico se selecciona de sales de monoalquil amonio cuaternario, sales de dialquil amonio cuaternario, y mezclas de las mismas.

- 20 Preferiblemente, las sales de monoalquil amonio cuaternario se seleccionan de cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetiltrimetilamonio (CTAC, por sus siglas en inglés), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, por sus siglas en inglés), cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, y mezclas de los mismos.

Lo más preferiblemente, la sal de monoalquil amonio cuaternario es cloruro de cetiltrimetilamonio.

Preferiblemente, la sal de dialquil amonio cuaternario es cloruro de diestearildimetilamonio.

- 25 Tensioactivos catiónicos adicionales que se pueden usar se describen en: John A. Wenninger et al. (Editores) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Manual (Octava Edición 2000), vol. 2 páginas 1.140 - 1.147, publicado por The cosmetics, Toiletries, and Fragrances Association.

El aditivo iónico puede ser un tensioactivo aniónico.

- 30 Preferiblemente, el tensioactivo aniónico se selecciona de ácidos y sales del alquilbenceno sulfónico, ácidos y sales de alquil éter carboxílico, alquil sulfosuccinatos, alquil sulfosuccinatos, alfa olefin sulfonatos, ácidos y sales de hidrocarburos sulfónicos aromáticos, etoxisulfatos de alcoholes grasos, sulfatos de alcoholes grasos, ésteres de fosfato, y mezclas de los mismos.

- 35 Preferiblemente, la sal del ácido alquilbenceno sulfónico es dodecibenceno sulfonato de sodio, el sulfato de alcohol graso es laurilsulfato de sodio, los alquil sulfosuccinatos es dioctilsulfosuccinato de sodio y sus mezclas. El tensioactivo aniónico puede ser mezclas de cualquiera de los anteriores.

Tensioactivos aniónicos adicionales que se pueden usar se describen en: John A. Wenninger et al. (Editores) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Manual (Octava Edición 2000), vol. 2 páginas 1.140 - 1.147, publicado por The cosmetics, Toiletries, and Fragrances Association.

- 40 Preferiblemente, la relación en peso del aditivo iónico a la materia particulada sólida, insoluble en agua está en el intervalo 1:1.000 - 1:10, más preferiblemente en el intervalo 1:200 - 1:50, lo más preferiblemente aproximadamente 1:100. Las relaciones indicadas anteriormente se refieren a un aditivo iónico tal como el primer aditivo catiónico o a la combinación de un primer aditivo catiónico y un aditivo aniónico. El segundo aditivo catiónico puede ser un polímero catiónico, un tensioactivo catiónico, o mezclas de los mismos. El tensioactivo catiónico puede ser como se describió anteriormente.

- 45 Según una realización preferida de la presente invención, el segundo aditivo catiónico es un polímero catiónico.

Preferiblemente, la relación en peso de la primera materia particulada revestida (es decir, en la etapa (b1)) al segundo aditivo catiónico está en el intervalo de aproximadamente 25.000/1 a aproximadamente 50/1, más preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100/1, lo más preferiblemente de aproximadamente 2.000/1 a aproximadamente 200/1.

Preferiblemente, la relación en peso de la materia particulada revestida procesada adicionalmente (por ejemplo, en las etapas repetidas descritas en la etapa (c)) al segundo aditivo catiónico está en el intervalo de aproximadamente 25.000/1 a aproximadamente 50/1, más preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100/1, lo más preferiblemente de aproximadamente 2.000/1 a aproximadamente 200/1.

- 5 Preferiblemente, la relación en peso de materia particulada/aditivo catiónico, en la etapa (b1) es de aproximadamente 10.000/1 a aproximadamente 100/1, y más preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 200/1.

Preferiblemente, la relación en peso de la materia particulada revestida procesada adicionalmente (por ejemplo, en las etapas repetidas descritas en la etapa (c)) al segundo aditivo catiónico está en el intervalo de aproximadamente 10.000/1 a aproximadamente 100/1, y más preferiblemente de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 200/1.

- 10 En caso de que se use un aditivo no iónico (por ejemplo, un polímero no iónico) solo o además del segundo aditivo catiónico, las relaciones en peso de la primera materia particulada revestida al (i) aditivo no iónico o a (ii) una combinación de un aditivo no iónico y un segundo aditivo catiónico, y las relaciones en peso de la materia particulada revestida procesada adicionalmente al (i) aditivo no iónico o a (ii) la combinación del aditivo no iónico y del segundo aditivo catiónico, puede ser como se indicó anteriormente con respecto al segundo aditivo catiónico.

- 15 Preferiblemente, el polímero catiónico (del primer aditivo catiónico o del segundo aditivo catiónico) se selecciona de poli(etilenimina) (PEI, por sus siglas en inglés), poli(cloruro de dimetildialilamonio) (PDAC, por sus siglas en inglés), poli(cloruro de acrilamida - co - dialil - dimetilamonio) (policuaternio - 7), poli(hidrocloruro de alilamina) (PAH, por sus siglas en inglés), quitosano, polilisina, y sus mezclas.

- 20 El segundo polímero catiónico también puede ser un copolímero de monómeros no iónicos e iónicos tal como el copolímero de pirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, el segundo aditivo catiónico se selecciona de alúmina coloidal, ceria coloidal (CeO₂), sílice revestida de alúmina coloidal (tal como Ludox CL, Sigma - Aldrich), y mezclas de los mismos.

- 25 El segundo aditivo catiónico puede ser un óxido de metal coloidal que soporta una carga positiva tal como el descrito anteriormente (por ejemplo, alúmina coloidal, ceria coloidal (CeO₂), sílice revestida de alúmina coloidal, o mezclas de los mismos).

El aditivo no iónico usado en el proceso es preferiblemente un polímero no iónico. El polímero no iónico puede ser, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, y mezclas de los mismos.

- 30 Además, según una realización preferida de la presente invención, el proceso comprende además secar la materia particulada revestida obtenida.

Aún más según una realización preferida de la presente invención, el secado se realiza mediante un método seleccionado de secado por pulverización, liofilización, secado en horno, secado al vacío, y en lecho fluidizado.

Además, según una realización preferida de la presente invención, el proceso comprende además modificar químicamente la superficie de la materia particulada revestida.

- 35 La modificación química de la superficie comprende preferiblemente modificar la superficie del óxido de metal con grupos orgánicos, preferiblemente con grupos hidrófobos

Preferiblemente, el proceso comprende unir grupos hidrófobos a la superficie de la capa de óxido de metal.

- 40 El propósito de unir grupos hidrófobos a la superficie de la capa de óxido de metal es controlar la velocidad de penetración del agua en las partículas y, en consecuencia, controlar la liberación del agente activo desde las partículas. La modificación de la superficie de la capa de óxido de metal mediante grupos hidrófobos permite controlar aún más la liberación del agente activo desde las partículas, según la velocidad deseada.

Los grupos hidrófobos pueden ser, por ejemplo, un alquil silano, dialquil silano, trialkuil silano (tales grupos alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de flúor), aril silano (tal como bencil silano, o fenil silano), diaril silano, o triaril silano.

- 45 Además, según una realización preferida de la presente invención, la modificación química de la superficie comprende hacer reaccionar grupos silanol en la superficie de la capa de óxido de metal con precursores seleccionados de monohalotrialkuil silano tal como clorotrimetil silano, dihalodialquil silano tal como diclorodimetil silano, trihaloalquil silano tal como triclorometil silano, monoalcoxialquil silano tal como metoxitrimetil silano, dialcoxialquil silano tal como dimetoxidimetil silano, trialcoxialquil silano tal como trimetoximetil silano, ariltrihalo silano tal como feniltricloro silano, diarildihalo silano tal como difenildicloro silano, triarilhalo silano tal como trifenilcloro silano, ariltrialcoxi silano tal como feniltrimetoxi silano, diarildialcoxi silano tal como difenildimetoxi silano, triarilalcoxi silano tal como trifenilmetoxi silano, y mezclas de los mismos.
- 50

Preferiblemente, el grupo alquilo incluye 1 - 18 átomos de carbono, más preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, el alquilo es metilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más átomos de flúor. Preferiblemente, el grupo alcoxi incluye 1 - 6 átomos de carbono y, más preferiblemente 1 - 2 átomos de carbono.

5 El grupo halo puede ser, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, flúor. Lo más preferiblemente, los grupos halo son cloro y bromo.

El arilo es preferiblemente fenilo o bencilo.

Los precursores reaccionan con los grupos silanol en la superficie de la capa de óxido de metal para formar un enlace siloxano.

10 La unión de los grupos hidrófobos a la superficie de la capa de óxido de metal se puede realizar haciendo reaccionar la materia particulada revestida seca con los precursores anteriores. El procedimiento para unir los grupos hidrófobos al óxido de metal se puede realizar de la siguiente manera: un polvo seco de materia particulada revestida se suspende en un disolvente orgánico tal como tolueno. Se añade a la fase orgánica (mezcla) un precursor (reactivo de hidrofobización) de la lista anterior, tal como dimetildicloro silano, opcionalmente en presencia de un eliminador de halógeno tal como trietil amina o trietanol amina. La mezcla orgánica se calienta a reflujo durante al menos 15 aproximadamente 24 horas para obtener cobertura de la capa de óxido de metal con los grupos hidrófobos mediante la unión de los grupos hidrófobos a los grupos silanol en la superficie de la capa de óxido de metal.

Además, según una realización preferida de la presente invención, la capa de revestimiento de óxido de metal obtenida tiene un ancho (espesor) de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 1,5, 2 o 5 micras o más, preferiblemente hasta 10 micras.

20 El ancho de la capa de óxido de metal se puede determinar, por ejemplo, mediante un microscopio electrónico de transmisión o un microscopio confocal de modo que, en un área de sección transversal circular de la partícula, el ancho más pequeño sea al menos por ejemplo 0,1 micras (el ancho se determina como la distancia más pequeña desde la superficie de la partícula (es decir, la superficie de óxido de metal) hasta la interfaz de núcleo - óxido de metal).

25 La invención se refiere adicionalmente a la materia particulada revestida obtenida por los procesos como se describen en la presente invención.

30 Según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso del óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua está en el intervalo de 1:99 a 40:60. La relación de peso también puede estar en el intervalo de 1:99 a 50:50. Preferiblemente, la relación en peso del óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua, está en el intervalo de 10:90 a aproximadamente 20:80. La relación en peso también puede ser como se describe en la presente invención.

Según una realización preferida de la presente invención, las partículas (materia particulada revestida) tienen un diámetro de 0,5 - 100 micras. Más preferiblemente, el diámetro de las partículas está en el intervalo de 1 - 50 micras y lo más preferiblemente en el intervalo de 2 - 30 micras.

35 Las partículas pueden ser útiles para aplicaciones cosméticas o médicas.

Las partículas también se pueden usar en la industria agrícola o polimérica.

Las partículas pueden ser útiles para cualquier aplicación en donde el ingrediente activo se debe aislar, temporal o permanentemente del entorno.

40 Se aprecia que las partículas de la presente invención están compuestas de regiones distintas de capa de óxido de metal y de material del núcleo (es decir, la materia particulada sólida, insoluble en agua sólida). El material del núcleo en las partículas recién preparadas está preferiblemente sustancialmente libre de óxido de metal y además la capa de óxido de metal está preferiblemente sustancialmente libre de dicho material del núcleo, por ejemplo, ya sea como una dispersión de partículas (en el intervalo nanométrico de menos de 0,1 micras) de la materia particulada insoluble en agua o como una dispersión molecular de dicha materia particulada insoluble en agua. Por lo tanto, según una 45 realización preferida de la presente invención, la capa de óxido de metal en partículas recién preparadas está sustancialmente libre de material del núcleo (ya sea como moléculas o como partículas nanométricas). El término "sustancialmente libre" en este contexto denota que la concentración de las moléculas del material del núcleo o la concentración de las partículas nanométricas del material del núcleo es insignificante en comparación con la del óxido de metal. De manera similar, por el término "el material del núcleo está sustancialmente libre de óxido de metal" se 50 entiende que la concentración de óxido de metal en el núcleo es insignificante en comparación con la del material del núcleo.

También se describe en la presente invención una composición farmacéutica, cosmética o cosmeceútica para su administración tópica que comprende un portador; y una pluralidad de materia particulada revestida obtenida mediante

el proceso descrito en la presente invención, comprendiendo cada una de dichas partículas un agente dermatológicamente activo sólido, insoluble en agua, revestido por una capa de óxido de metal.

El portador puede ser un portador cosmético o farmacéuticamente aceptable. El agente dermatológicamente activo revestido se dispersa preferiblemente en el portador.

- 5 El agente dermatológico activo revestido se puede dispersar o suspender fácilmente en un portador o diluyente.

La mezcla simple con cualquier mezclador o portador adecuado es suficiente para lograr una dispersión efectiva. Si es necesario, se pueden aplicar altas fuerzas de cizalla para facilitar una mezcla rápida y eficiente de las partículas revestidas en el portador.

- 10 Las partículas preferiblemente no se lixivian cuando se dispersan en un portador, y lo más preferiblemente no se lixivian en un portador acuoso.

- 15 Por el término "no se lixivian" se entiende que la lixiviación de la materia particulada (agente activo) desde las partículas en un líquido acuoso es menos del 5 % p/p, preferiblemente menos del 1 % p/p, y lo más preferiblemente menos del 0,5 % p/p a temperatura ambiente (20°C), bajo agitación suave durante 1 hora o hasta que se alcanza una concentración en estado estacionario. Típicamente, dicho líquido acuoso es agua. Los valores indicados anteriormente se refieren al porcentaje del agente activo lixiviado en un medio acuoso en relación con la cantidad inicial del agente activo en las partículas. Los valores de lixiviación indicados anteriormente se refieren preferiblemente a una dispersión con una concentración de la materia particulada en el medio acuoso mayor del 0,1 % p/p, más preferiblemente mayor del 1 % p/p, y lo más preferiblemente mayor del 10 % p/p.

- 20 El revestimiento de óxido de metal obtenido mediante la presente invención es muy ventajoso ya que es capaz de aislar la materia particulada sólida, insoluble en agua de su medio circundante y, sin embargo, permite la liberación de la materia particulada tras la aplicación a la superficie a tratar.

Preferiblemente, el agente dermatológico activo se selecciona de agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antipruríticos, agente antipsoriático, agentes antiacné, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el agente antiacné se selecciona de peróxido de benzoilo, un retinoide, y mezclas de los mismos.

- 25 Preferiblemente, el retinoide es todo ácido trans retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés), iso-tretinoína, tazaroteno o adapaleno.

Lo más preferiblemente, los agentes antiacné son peróxido de benzoilo (BPO, por sus siglas en inglés) y todo ácido trans retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés).

- 30 El BPO (por sus siglas en inglés) y el ATRA (por sus siglas en inglés) son compuestos particularmente preferidos para revestir con un óxido de metal según la invención. El propósito del revestimiento de BPO (por sus siglas en inglés) y de ATRA (por sus siglas en inglés) es proporcionar al menos uno de los siguientes beneficios: a) reducir la irritación de la piel por los cristales del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés), b) reducir significativamente los efectos secundarios causados por el BPO (por sus siglas en inglés) y por el ATRA (por sus siglas en inglés) en formulaciones tópicas, c) aumentar la dispersabilidad de los cristales del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés) en disoluciones acuosas en ausencia de tensioactivo, d) evitar el contacto directo de los cristales del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés) con la piel, e) evitar procesos de crecimiento adicional de los cristales del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés) después de la molienda, f) aumentar la estabilidad del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés), g) tener buena compatibilidad con otros ingredientes en la formulación, h) producir un mecanismo de liberación sostenido del BPO (por sus siglas en inglés) y del ATRA (por sus siglas en inglés) en la piel.

- 40 Según una realización preferida de la presente invención, el óxido de metal se selecciona de sílice, titania, alúmina, zirconia, ZnO, y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el óxido de metal es sílice.

- 45 Además, según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso de dicho óxido de metal a dicha materia particulada sólida, insoluble en agua está en el intervalo de 1:99 a 40:60. La relación de peso puede estar en el intervalo de 3:97 a 50:50. La relación en peso de la capa de óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua, también puede estar en el intervalo de 5:95 a 40:60, de 10:90 a 40:60, de 5:95 a 30:70, o de 10:90 a 30:70.

Aún más según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso de dicho óxido de metal a dicha materia particulada sólida, insoluble en agua está en el intervalo de 10:90 a 20:80.

- 50 Además, según una realización preferida de la presente invención, las partículas (materia particulada revestida) tienen un diámetro de 0,5 - 100 micras.

El espesor de dicha capa de óxido de metal puede ser como se describió anteriormente.

Adicionalmente según una realización preferida de la presente invención, el espesor de dicha capa de óxido de metal está en el intervalo de 0,1 - 10 micras.

Además, según otra realización preferida de la presente invención, el espesor de dicha capa de óxido de metal está en el intervalo de 0,3 - 10 micras.

5 El portador puede estar en forma de un ungüento, una crema, una loción, un aceite, una emulsión, un gel, una pasta, una leche, un aerosol, un polvo, una espuma, un líquido de lavado. Lo más preferiblemente, el portador está en la forma de un gel o de una crema, más preferiblemente una crema de aceite en agua. Lo más preferiblemente, la fase dispersante (es decir, el portador) es una base acuosa y comprende agua como medio de dispersión.

10 Como se describe en la presente invención, la composición puede ser para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea, y una combinación de las mismas.

Además, según una realización preferida de la presente invención, el agente dermatológico se selecciona de agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiprurícticos, agente antipsoriático, y agentes antiacné.

15 Los agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiprurícticos, agente antipsoriático, y agentes antiacné pueden ser como se describieron en la presente invención anteriormente.

Lo más preferiblemente, el agente dermatológico activo es un agente antiacné.

Además, según una realización preferida de la presente invención, el agente antiacné se selecciona de peróxido de benzoilo, retinoide, y mezclas de los mismos.

20 Lo más preferiblemente, el agente antiacné se selecciona de peróxido de benzoilo, tretinoína (ATRA, por sus siglas en inglés), y mezclas de los mismos.

Según una realización preferida de la presente invención, el óxido de metal se selecciona de sílice, titanía, alúmina, zirconia, ZnO, y mezclas de los mismos.

25 Adicionalmente, según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso de dicho óxido de metal a dicho agente dermatológico activo sólido, insoluble en agua está en el intervalo de 1:99 a 40:60. La relación en peso de la capa de óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua, también puede estar en el intervalo de 1:99 a 40:60, de 5:95 a 40:60, de 5:95 a 30:70, o de 10:90 a 30:70.

30 Además, según una realización preferida de la presente invención, la relación en peso de dicho óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua está en el intervalo de 10:90 a 20:80. Las relaciones en peso también pueden ser como se detallan anteriormente con respecto a la relación en peso del óxido de metal a la materia particulada sólida, insoluble en agua.

Además, según una realización preferida de la presente invención, las partículas tienen un diámetro de 0,5 - 100 micras. Preferiblemente, las partículas tienen un diámetro de 0,8 - 100 micras, más preferiblemente de 1 - 50 micras, y lo más preferiblemente de 5 - 30 micras.

35 Adicionalmente, según una realización preferida de la presente invención, el espesor de dicha capa de óxido de metal está en el intervalo de 0,1 - 10 micras. El espesor puede ser como se definió anteriormente en relación con el proceso. El espesor típico es de aproximadamente 0,1 - 3 micras, preferiblemente de aproximadamente 0,1 - 1 micras. El espesor de la capa de óxido de metal también puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,3 a 3 micras, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a 2 micras.

40 Según una realización preferida de la presente invención, el portador está en forma de un ungüento, una crema, una loción, un aceite, una emulsión, un gel, una pasta, una leche, un aerosol, un polvo, una espuma, o un líquido de lavado.

También se describe un método para tratar una afección superficial en un sujeto, que comprende administrar tópicamente sobre la superficie una composición que comprende una materia particulada revestida como se describe en la presente invención, siendo la materia particulada un agente tópicamente dermatológicamente activo.

45 Se aprecia que las composiciones pueden comprender una pluralidad de materia particulada revestida.

Preferiblemente, el sujeto es un mamífero, y lo más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

50 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente invención incluye cualquier tratamiento de una afección (enfermedad o trastorno) asociada con la superficie corporal de un paciente, tal como la piel o la membrana mucosa, e incluye inhibir la enfermedad o el trastorno (es decir, detener su desarrollo), aliviar la enfermedad o el trastorno (es decir, causar la regresión de la enfermedad o del trastorno), o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad (es decir, los síntomas de la enfermedad). Las concentraciones de los agentes dermatológicos que se pueden usar para

el tratamiento de una enfermedad o trastorno específico pueden ser como se describe en The Merck Index, una enciclopedia de productos químicos, medicamentos y productos biológicos / The Merck index an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. Rahway, NJ; Merck & Co; 1989.

5 Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades efectivas de las composiciones está dentro de la habilidad de la técnica. En general, la dosis requerida para proporcionar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica, que puede ser ajustada por un experto en la técnica, variará dependiendo de la edad, la salud, el estado físico, el peso, el tipo y extensión de la enfermedad o del trastorno del receptor, la frecuencia del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay), y de la naturaleza y el alcance de los efectos deseados.

10 Según una realización preferida de la presente descripción, la superficie de un cuerpo sujeto es la piel o la membrana mucosa.

La afectación de la superficie puede ser una enfermedad o trastorno seleccionado de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea, y una combinación de los mismos.

15 Según una realización preferida de la presente descripción, la capa de óxido de metal libera la materia particulada después de la aplicación tópica (administración). Preferiblemente, la materia particulada sólida, insoluble en agua es un agente dermatológico activo como se describió anteriormente, más preferiblemente un agente antiacné, y lo más preferiblemente el agente dermatológico activo (por ejemplo, agente antiacné) es peróxido de benzoilo.

Según otra realización preferida, el agente dermatológico activo (por ejemplo, agente antiacné) es un retinoide (preferiblemente tretinoína).

20 Sin estar soportado por la teoría, se supone que el peróxido de benzoilo se libera desde las partículas a través de la capa de revestimiento de óxido de metal mediante extracción por los lípidos disponibles en la piel. Tras la aplicación sobre la piel, se supone que los lípidos de la piel se difunden a través de la capa de óxido de metal y extraen el peróxido de benzoilo presente en el núcleo. Otros agentes dermatológicos se pueden liberar de manera similar desde las partículas.

25 La solicitud describe además el uso de materia particulada revestida como se describe en la presente invención, siendo la materia particulada un agente tópicamente dermatológicamente activo, para la preparación de un medicamento para su administración tópica sobre la piel o la membrana mucosa.

La administración tópica es preferiblemente para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de acné, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea, infección, inflamación, prurito, y cualquier combinación de los mismos.

30 Según una realización preferida de la presente descripción, la superficie de la capa de óxido de metal de la materia particulada revestida se puede modificar químicamente mediante grupos orgánicos, preferiblemente grupos hidrófobos, unidos a su superficie.

35 Los grupos hidrófobos pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo (dichos grupos alquilo pueden estar además sustituidos con uno o más átomos de flúor), grupos arilo (tal como bencilo o fenilo), y combinaciones de los mismos. Los grupos pueden ser como se describen anteriormente con respecto al proceso.

40 La disolución de la forma libre de la materia particulada se mide en las mismas condiciones que la materia particulada revestida. El tiempo para liberar el 50 % p/p de la materia particulada (agente activo) desde las partículas se compara con el tiempo de disolución del 50 % p/p de la forma libre. Preferiblemente, el volumen de la disolución es tal que la concentración de la materia particulada es menor de al menos la mitad de la solubilidad de la materia particulada. La "solubilidad" se refiere a la solubilidad de la materia particulada (ingrediente activo) en el medio de disolución (por ejemplo, un disolvente de base orgánica tal como acetónitrilo, miristato de iso propilo, etanol o metanol). Se aprecia que el volumen de la disolución también dependerá del nivel de detección del método analítico. La disolución se puede realizar a una temperatura de 20°C - 40°C. La disolución se puede realizar a una velocidad de las palas de 50 - 200 rpm.

45 Composiciones y usos de pesticidas

En un aspecto, la presente descripción está dirigida a composiciones de pesticidas que comprenden los pesticidas revestidos descritos anteriormente. Típicamente, tales composiciones están compuestas por el pesticida revestido y un portador aceptable agrícolamente. Dichos portadores son bien conocidos en la técnica, y pueden ser sólidos o líquidos.

50 Otros componentes

En la medida en que las composiciones contienen otros componentes, estos componentes constituyen las porciones menores de la composición. Los componentes menores también pueden incluir pesticidas libres, que no se han incorporado al pesticida revestido. Además de los otros componentes enumerados en la presente invención, las

composiciones también pueden contener portadores, tales como agua u otros disolventes en cantidades, por ejemplo, iguales o mayores que las de los componentes principales.

5 Los pesticidas revestidos se pueden formular y/o aplicar con uno o más segundos compuestos. Dichas combinaciones pueden proporcionar ciertas ventajas, tales como, pero sin estar limitadas a, exhibir efectos sinérgicos para un mayor control de las plagas, reducir las tasas de aplicación de los pesticidas minimizando así cualquier impacto al medio ambiente y a la seguridad de los trabajadores, controlar un espectro más amplio de plagas, controlar la resistencia de las plantas de los cultivos a la fitotoxicidad, y mejorar la tolerancia de las especies que no son plagas, tales como la de los mamíferos y de los peces.

10 Los segundos compuestos incluyen, sin limitación, otros pesticidas, fertilizantes, acondicionadores del suelo, u otros productos químicos agrícolas. Las composiciones también pueden contener compuestos tensioactivos adicionales como dispersantes. Agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes típicos usados en formulaciones agrícolas incluyen, pero no se limitan a, los sulfonatos y sulfatos de alquilo y alquilarilo y sus sales de sodio; alcoholes de alquilaril poliéter; alcoholes superiores sulfatados; óxidos de polietileno; aceites animales y vegetales sulfonados; aceites de petróleo sulfonados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxilados y los productos de adición del 15 óxido de etileno de tales ésteres; y el producto de adición de mercaptanos de cadena larga y óxido de etileno. Muchos otros tipos de agentes tensioactivos útiles están disponibles en el comercio. Los agentes tensioactivos, cuando se usan, normalmente comprenden del 1 al 20 % en peso de la composición.

20 Un experto en la técnica, por supuesto, reconocerá que la formulación y el modo de aplicación de un pesticida pueden afectar la actividad del material en una aplicación dada. Por lo tanto, para un uso agrícola, los presentes pesticidas revestidos se pueden formular como un granulado de tamaño de partícula relativamente grande (por ejemplo, Malla US 8/16 o 4/8) (por ejemplo, aglomerados de materia particulada revestida del pesticida que se pueden redispersar en agua a materia particulada revestida primaria), como gránulos dispersables en agua, como polvos pulverulentos, como polvos humectables, como concentrados en suspensión, como suspensión de cápsulas (materia particulada revestida, en suspensión), o como cualquier otro tipo conocido de formulaciones útiles para la agricultura, dependiendo del modo de aplicación deseado. Se pueden aplicar en estado seco (por ejemplo, como gránulos, polvos, o tabletas) 25 o se pueden formular como concentrados (por ejemplo, sólido, líquido, gel) que se pueden diluir para formar dispersiones (suspensiones) estables.

Concentrados

30 Las composiciones se pueden formular como concentrados mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Si la composición se va a formular como un sólido, se puede añadir una carga tal como Attaclay para mejorar la rigidez del gránulo.

35 Los pesticidas revestidos y las formulaciones de pesticidas se pueden almacenar y manipular como sólidos que son dispersables en emulsiones o dispersiones acuosas estables antes de la aplicación. Las dispersiones permiten una aplicación uniforme del agua. Esto es particularmente ventajoso en el punto de uso del campo, donde la mezcla normal en agua es todo lo que se requiere antes de la aplicación.

40 Las composiciones también pueden estar en forma de polvos humectables. Los polvos humectables son partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otro dispersante. El polvo humectable se aplica en última instancia al lugar donde se necesita el control de las plagas como polvo seco o como una dispersión en agua o en otro líquido. Los portadores típicos para polvos humectables incluyen tierra de Fuller, arcillas de caolín, sílices, y otros diluyentes inorgánicos altamente absorbentes y fácilmente humectables. Los polvos humectables normalmente se preparan para contener aproximadamente 5 - 80 % de pesticida, dependiendo de la absorbencia del portador, y generalmente también contienen una pequeña cantidad de un agente humectante, dispersante o emulsionante para facilitar la dispersión. Por ejemplo, una formulación de polvo humectable útil contiene 80,0 partes del compuesto pesticida, 17,9 partes de arcilla y 1,0 parte de lignosulfonato de sodio y 0,3 partes de poliéster alifático sulfonado como 45 agentes humectantes. Con frecuencia se añadirá un agente humectante adicional y/o aceite a una mezcla de tanque para facilitar la dispersión sobre el follaje de la planta.

50 Los gránulos dispersables en agua (WDG o DG, por sus siglas en inglés) son composiciones secas del pesticida revestido que se dispersarán en agua produciendo una dispersión de partículas primarias. El contenido de pesticida puede variar de 10 - 70 % p/p. Los polímeros se usan como dispersantes (sales de poliacrilato y sales de lignosulfonatos) y como aglutinantes para mantener unido el gránulo. Las ventajas del producto seco son que existe menos potencial de hidrólisis y que se puede lograr un alto contenido de pesticida. Las desventajas son un proceso más complejo que involucra molienda, mezcla, extrusión, y secado. Por lo general, los excipientes son sólidos en esta formulación.

55 Otras formulaciones útiles para las composiciones de pesticidas incluyen suspen-emulsiones, formulaciones fluidas, y concentrados en suspensión.

Las formulaciones fluidas consisten en partículas del complejo de pesticida (materia particulada revestida del pesticida) suspendidas en un portador líquido, generalmente agua. Las formulaciones fluidas pueden incluir una pequeña

cantidad de un tensioactivo como un agente humectante y dispersantes que generalmente son aniónicos o no iónicos, y típicamente contendrán pesticidas en el intervalo del 5 % al 95 %, frecuentemente del 10 al 50 %, en peso de la composición. Para la aplicación, las formulaciones fluidas se pueden diluir en agua o en otro portador líquido, y normalmente se aplican como un aerosol en el área a tratar.

- 5 Los concentrados en suspensión (SC, por sus siglas en inglés) son dispersiones de partículas sólidas insolubles en agua finamente divididas (2 - 15 micras) del complejo pesticida en agua. El contenido de pesticida varía de 8 - 50 % p/p. Son vertibles, fácilmente dispersables en agua y deben ser estables a la sedimentación en el envase. Polímeros tales como la goma de xantano se usan para evitar la sedimentación al aumentar la tensión de fluencia de la suspensión. Se usan algunos dispersantes poliméricos, tales como las sales de ácido poliacrílico. Las dispersiones se pueden estabilizar contra la floculación mediante el uso de polímeros tales como el metacrilato injertado con polietilenglicol (Atlox). Los copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno se pueden usar para proporcionar cierta estabilización después de la dilución.

- 15 Las suspen-emulsiones (SE, por sus siglas en inglés) son dispersiones de líquidos inmiscibles en agua y partículas sólidas insolubles en agua finamente divididas (2 - 15 micras) del complejo pesticida (materia particulada revestida del pesticida) en agua. El contenido de pesticida varía de 8 - 50 % p/p. Son vertibles, fácilmente dispersables en agua y deben ser estables a la sedimentación en el envase. Contienen varios tensioactivos, para estabilizar las partículas y emulsionar los líquidos. Se usan algunos dispersantes poliméricos, tales como sales de ácido poliacrílico. Las SE (por sus siglas en inglés), como los SC (por sus siglas en inglés), se pueden estabilizar contra la floculación mediante el uso de polímeros tales como metacrilato injertado con polietilenglicol (Atlox). Los copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno se pueden usar para proporcionar cierta estabilización después de la dilución.

- 25 Formulaciones útiles incluyen suspensiones del pesticida revestido en un disolvente relativamente no volátil tal como agua, aceite de maíz, queroseno, propilenglicol, u otros disolventes adecuados. Formulaciones granulares, en donde se transporta el pesticida revestido sobre partículas relativamente gruesas, son de particular utilidad para la distribución aérea o para la penetración en la canopia del cultivo de cobertura. También se pueden usar pulverizaciones presurizadas, típicamente aerosoles en donde el pesticida revestido se dispersa en forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un portador disolvente dispersante de bajo punto de ebullición. Los gránulos dispersables en agua son de libre circulación, no forman polvo, y son fácilmente dispersables en agua. En su uso por el agricultor en el campo, las formulaciones granulares, las suspen-emulsiones, los concentrados fluidos, etc., se pueden diluir con agua para dar una concentración de pesticida en el intervalo de, por ejemplo, 0,2 - 2 %.

- 30 Método de control de plagas

En un aspecto adicional, esta descripción está dirigida a un método de control de plagas que comprende aplicar en la localización de tales plagas una cantidad eficaz como pesticida de las composiciones pesticidas descritas en la presente invención. Tal localización puede estar donde hay plagas o es probable que estén presentes.

- 35 Por lo tanto, la descripción se refiere adicionalmente a un método para prevenir, reducir, o eliminar plagas en un lugar, que comprende aplicar en el lugar de dicha plaga una cantidad efectiva como pesticida de una composición pesticida que comprende una materia particulada revestida como se describe en la presente invención, siendo la materia particulada un pesticida.

Según la realización preferida, el método es para prevenir la infestación de plagas en un lugar, que comprende introducir dicha materia particulada revestida sobre una superficie o en un sustrato propenso al ataque de plagas.

- 40 El lugar puede ser cualquier localización donde se encuentren plagas o se espere que se encuentren, por ejemplo, follaje, suelo, o superficies porosas tales como cemento, madera, cerámica, y superficies similares.

El pesticida puede ser como se describe en la presente invención. Preferiblemente, el pesticida se selecciona de carbofurano, imidacloprid, tiametoxam, tebuconazol, indoxacarb y piretroides, que incluyen bifentrina, cipermetrina, Alpha-cipermetrina, deltametrina, y lambda-cihalotrina.

- 45 Por supuesto, al aplicar las composiciones, ya sea formuladas solas o con otros productos químicos agrícolas, se emplea una cantidad y concentración efectivas del compuesto activo; la cantidad puede variar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 kg/ha, preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 2 kg/ha. Para su uso en el campo, donde hay pérdidas de pesticida, se pueden emplear tasas de aplicación más altas (por ejemplo, cuatro veces las tasas mencionadas anteriormente).

- 50 Las composiciones pesticidas se pueden aplicar como aerosoles diluidos con agua, o polvo, o gránulos a las áreas en las que se desea la supresión de las plagas. Estas formulaciones pueden contener tan poco como un 0,1 % hasta tanto como un 35 % o más en peso de pesticida. Los polvos son mezclas que fluyen libremente de las composiciones de pesticidas con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas naturales, tierra de diatomeas (kieselguhr), harinas tales como cáscaras de nuez y harinas de semillas de algodón, y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y portadores del pesticida. Estos sólidos finamente divididos tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 50 micras. Una formulación de polvo típica útil en la presente invención es una que contiene 1,0 parte o menos de la composición pesticida y 99,0 partes de talco.

5 Para las formulaciones de pesticidas se usan diferentes métodos de aplicación dependiendo de la plaga objetivo, por ejemplo, malezas, hongos, o insectos, y del tipo de cultivo a tratar. La aplicación del pesticida puede ser mediante la pulverización de disoluciones, emulsiones, o dispersiones de complejos de pesticidas finamente divididos para lograr una concentración precisa y uniforme en toda el área u objetivo tratado. Por lo general, el agua usada para diluir la composición de pesticida en la mezcla de pulverización asciende a aproximadamente 46,76 - 748,31 litro/ha (5 - 80 galones por acre) y la cantidad de ingrediente activo puede variar de aproximadamente 49 a 2.471 g/ha (20 a 1.000 gramos por acre).

10 Los pesticidas también se pueden aplicar mediante la difusión por espolvoreo de formulaciones granulares usando maquinaria para lograr una distribución uniforme en todo el objetivo. El pesticida revestido se puede incorporar en formulaciones granulares usando un adhesivo (tensioactivo adicional, disolución de polímero, o látex) para unir el pesticida a un soporte inerte. Otros gránulos se preparan por extrusión del complejo de pesticida en polvo con ingredientes en polvo inertes, agua, aglutinantes, y dispersantes para formar gránulos que posteriormente se secan. Los soportes granulares preformados a menudo se usan para absorber el pesticida líquido o disoluciones del pesticida.

15 Se aprecia que la materia particulada revestida, la capa de óxido de metal de revestimiento, la materia particulada, etc. descritos en un aspecto particular se pueden caracterizar mediante las diversas características, propiedades, etc., como se describen en los otros puntos.

Ejemplos

En los ejemplos dados a continuación, todos los valores de % que se refieren a una disolución están en (p/p). Todos los valores de %, que se refieren a dispersiones están en (p/p).

20 Todas las disoluciones usadas en los ejemplos dados a continuación, a menos que se indique lo contrario, se refieren a una disolución acuosa del ingrediente indicado.

Ejemplo n.º 1: Revestimiento de sílice del BPO (por sus siglas en inglés)

25 Etapa 1: Molienda: Se suspendieron 110 g de BPO hidratado (por sus siglas en inglés) al 75 % (grado USP de Sigma) en 152 g de disolución de CTAC (por sus siglas en inglés) al 0,4% que contenía antiespumante de silicio al 0,001 %. El BPO (por sus siglas en inglés) se molió usando una mezcladora de rotor/estator (Kinamatika polytron 6100 operada a 15.000 rpm/25m/s). La molienda se detuvo cuando la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) de la suspensión fue $d(0,9) < 35 \mu\text{m}$ o la temperatura hubo alcanzado los 50°C. La suspensión final se enfrió a temperatura ambiente.

30 Etapa 2a: Opción de revestimiento n.º 1: Durante el procedimiento de revestimiento, se agitó la suspensión con un recipiente de disolución mecánica, 80 mm, a 500 RPM en todo momento. El pH de la suspensión del BPO (por sus siglas en inglés) molido se corrigió a 8 usando una disolución de NaOH 5N. Se añadió una porción de 1 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO_2) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió una porción de 1 g de Policuaturnio 7 al 3 % y se agitó la suspensión durante 5 minutos. El pH se ajustó a 6 - 7 usando una disolución de HCl 5N.

35 Este procedimiento se repitió durante 5 - 100 veces para crear una serie de capas de sílice alrededor del BPO (por sus siglas en inglés) con un espesor diferente.

40 Etapa 2b: Opción de revestimiento n.º 2: Durante el procedimiento de revestimiento, se agitó la suspensión con un recipiente de disolución mecánica, 80 mm, a 500 RPM en todo momento. El pH de la suspensión del BPO (por sus siglas en inglés) molido se corrigió a 8 usando una disolución de NaOH 5N. Se añadió una porción de 2,5 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO_2) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió una porción de 2,5 g de Policuaturnio 7 al 3 % y se agitó la suspensión durante 5 minutos. El pH se ajustó a 6 - 7 usando una disolución de HCl 5N.

Este procedimiento se repitió durante 5 - 100 veces para crear una serie de capas de sílice alrededor de BPO (por sus siglas en inglés) con un espesor diferente.

45 La etapa de curado: La suspensión del BPO (por sus siglas en inglés) revestida a pH 6,5 se mantuvo durante el curado a temperatura ambiente (25°C +/- 2) bajo agitación suave durante 24 horas.

Ejemplo n.º 2: Evaluación analítica de la liberación del BPO (por sus siglas en inglés):

50 El perfil de liberación del BPO (por sus siglas en inglés) desde la carcasa de sílice se realizó en una disolución de agua/acetronitrilo, que es capaz de disolver el BPO (por sus siglas en inglés). El método se basa en las fuertes propiedades de oxidación del BPO (por sus siglas en inglés). El BPO (por sus siglas en inglés) reacciona con iones de yoduro de potasio (KI) para formar I_2 , que da una reacción de color. El I_2 se reduce de nuevo a I usando tiosulfato de sodio (STS, por sus siglas en inglés) para eliminar el color. Cada 12,11 mg de BPO oxidante (por sus siglas en inglés) se reducía por 1 ml de STS (por sus siglas en inglés) 0,1M.

La disolución A está compuesta de agua desionizada, acetona, disolución de STS 0,1 M (por sus siglas en inglés) y KI. La siguiente tabla incluye las relaciones entre los componentes para distinguir un cierto % de BPO liberado (por sus siglas en inglés).

% BPO liberado	% acetona	% disolución de STS 0,1 M	% KI	% agua desionizada
10	60	3,67	4,5	31,83
20	60	7,34	4,5	28,16
30	60	11,01	4,5	24,49
50	60	18,35	4,5	17,15
70	60	25,69	4,5	9,81
90	60	33,03	4,5	2,47

- 5 Suspensión B, preparación del BPO (por sus sigla en inglés): se pesan 200 mg de BPO (por sus siglas en inglés) como 100 % (1 g como suspensión al 20 %) en un matraz enrasado de 5 ml y se llena con agua desionizada hasta 5 ml.

Procedimiento: En un vaso de precipitados de vidrio de 50 ml se añaden 40 ml de la disolución A y los 5 ml de la suspensión B, y se mide el tiempo para la aparición del color amarillo.

- 10 La siguiente tabla resume los resultados obtenidos para el BPO encapsulado (revestido) como se describe en el ejemplo n.º 1.

Muestra	CS	n.º EC	ATm	ATp	*10	*20	*30	*50	*70	*90
Libre de BPO	-	0	0	-			0,5			1
SGT 010	2a	20	72	25	1,2	3	4	7	7,5	7,66
SGT 010	2a	35	72	25	2,2	5	11	17	24	26
SGT 025	2b	20	96	25	3	7	10,3	19,3	28	29,5
SGT 025	2b	30	96	25	4,6	12,3	23	40	60	68
SGT 025	2b	40	96	25	7	25	32	69	113	123
SGT 025	2b	40	96	40	7	21	47	80	140	170

n.º EC - Número de revestimientos repetitivos como se describe en el ejemplo n.º1

CS - Etapa de revestimiento como se describe en el ejemplo n.º 1

ATm - Tiempo de curado en horas.

- 15 ATp - Temperatura de curado en grados Celsius.

* (10, 20 ...) - tiempo (en min.) para (10, 20 ...) % del BPO liberado desde la cápsula (BPO revestido).

Las velocidades de liberación del BPO (por sus siglas en inglés) de las Muestras SGT 025 y SGT 010 se muestran en las Figuras 1 y 2.

- 20 Discusión:

Se muestra claramente que cuanto más alta es la cantidad de sílice añadida por ciclo de encapsulación (revestimiento) y/o cuanto más alto es el número de ciclos de revestimiento, más largo es el tiempo de liberación del BPO (por sus siglas en inglés).

Ejemplo n.º 3: Revestimiento de sílice de la tretinoína (ATRA, por sus siglas en inglés)

- 25 Etapa 1: Molienda: Se suspenden 75 g de ácido todo trans retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) (grado USP de Rhodia) en 250 g de disolución CTAC al 0,3 % que contenía antiespumante de silicio al 0,001%. El ATRA (por sus siglas en inglés) se muele usando un procesador microfluidizador M-110Y (Microfluidics) a 103,42 MPa (15.000 psi). La molienda se detiene cuando la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) de la suspensión es $d(0,9) < 20 \mu\text{m}$. La temperatura se mantiene por debajo de 30°C en todo momento.

- 30 Etapa 2: Revestimiento: Durante el procedimiento de revestimiento, se agita la suspensión con un recipiente de disolución mecánica, 80 mm, a 500 RPM en todo momento. El pH de la suspensión del ATRA molido (por sus siglas en inglés) se corrige a aproximadamente 4 usando una disolución de HCl 5N. Se añade una porción de 0,5 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO₂) y se agita la suspensión durante 5 min. Se añade una porción de 0,5 g de Policuaternio 7 al 3 % y se agita la suspensión durante 5 min. El pH se reajusta a aproximadamente 4 usando una disolución de HCl 5N.

Este procedimiento se repite durante 5 - 100 veces para crear una serie de capas de sílice alrededor del ATRA (por sus siglas en inglés) con un espesor diferente.

Etapa de curado: La suspensión del ATRA revestido a pH 4,5 se mantiene para el curado a temperatura ambiente bajo agitación suave durante 24 horas.

Ejemplo n.º 4: Revestimiento de sílice usando tensioactivo aniónico

5 Etapa 1: Molienda: Se suspendieron 110 g de BPO hidratado (por sus siglas en inglés) al 75 % (grado USP de Sigma) en 152 g de disolución de dodecil sulfonato de sodio (SDS, por sus siglas en inglés) al 0,4% que contenía antiespumante de silicio al 0,005 %. El BPO (por sus siglas en inglés) se molió usando una mezcladora de rotor/estator (Kinematika polytron 6100 operada a 15,000 rpm/25m/s). La molienda se detuvo cuando la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) de la suspensión fue $d(0,9) < 35 \mu\text{m}$ o la temperatura hubo alcanzado los 50°C. La suspensión final se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una porción de 1 - 2,5 g de Policuaturnio 7 al 3 %, y se agitó la suspensión durante 5 minutos.

10 Etapa 2a: Opción de revestimiento n.º 1: Durante el procedimiento de revestimiento, se agitó la suspensión con un con un recipiente de disolución mecánica, 80 mm, a 500 RPM en todo momento. El pH de la suspensión del BPO molido (por sus siglas en inglés) se corrigió a 8 usando una disolución de NaOH 5N. Se añadió una porción de 1 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO_2) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió una porción de 1 g de Policuaturnio 7 al 3 % y se agitó la suspensión durante 5 minutos. El pH se ajustó a 6 - 7 usando una disolución de HCl 5N.

Este procedimiento se repitió durante 5 - 100 veces para crear una serie de capas de sílice alrededor del BPO (por sus siglas en inglés) con un espesor diferente.

20 Etapa 2b: Opción de revestimiento n.º 2: Durante el procedimiento de revestimiento, se agitó la suspensión con un recipiente de disolución mecánica, 80 mm, a 500 RPM en todo momento. El pH de la suspensión de BPO molido (por sus siglas en inglés) se corrigió a 8 usando una disolución de NaOH 5N. Se añadió una porción de 2,5 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO_2) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió una porción de 2,5 g de Policuaturnio 7 al 3 % y se agitó la suspensión durante 5 minutos. El pH se ajustó a 6 - 7 usando una disolución de HCl 5N.

25 Este procedimiento se repitió durante 5 - 100 veces para crear una serie de capas de sílice alrededor del BPO (por sus siglas en inglés) con un espesor diferente.

La etapa de curado: La suspensión de BPO revestido (por sus siglas en inglés) a pH 6,5 se mantuvo durante el curado a temperatura ambiente (25°C +/- 2) bajo agitación suave durante 24 horas.

Ejemplo n.º 5: Revestimiento de sílice de la tretinoína (ATRA, por sus siglas en inglés), usando polímero no iónico.

30 Etapa 1: Molienda: Se suspendieron 12,5 g de tretinoína en 250 g de disolución de CTAC (por sus siglas en inglés) al 0,3 % que contenía 7,5 g de BHT (por sus siglas en inglés). La tretinoína se molió usando un procesador de microfluidizador M-110Y (Microfluidics) a 103,42 MPa (15.000 psi). La molienda se detuvo cuando la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) de la suspensión fue $d(0,9) < 13 \mu\text{m}$. La temperatura se ha mantenido por debajo de 30°C en todo momento.

35 Etapa 2: Revestimiento: Durante el procedimiento de revestimiento, se agitó la suspensión con un agitador mecánico en todo momento. El pH de la suspensión del ATRA molido (por sus siglas en inglés) fue de aproximadamente 3,5. Se añadió una porción de 1 g de disolución de silicato de sodio al 15 % (15 % p/p como SiO_2) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió HCl 1 M hasta que el pH de la disolución fue de aproximadamente 3. Se añadió una porción de 1g de disolución acuosa de alcohol polivinílico al 1 % y se agitó la suspensión durante 5 minutos.

40 Este procedimiento se repitió 50 veces para crear capas de sílice alrededor del ATRA (por sus siglas en inglés).

La etapa de curado: La suspensión de tretinoína revestida se mantuvo durante el curado a temperatura ambiente a pH 3 bajo agitación suave durante 24 horas.

Ejemplo n.º 6: Revestimiento de sílice de la bifentrina usando polímero catiónico

45 Se añadieron 3,58 gramos de cloruro de cetiltrimetilamonio (CTAC, por sus siglas en inglés) (disolución acuosa al 29 % p/p) a 196,5 gramos de agua desionizada en un matraz de 1 litro. Se añadieron 50,5 gramos de bifentrina molido seca técnica (con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 15 micras), y la mezcla se homogeneizó usando un homogeneizador Polytron PT 6100. Se transfirieron 216 gramos de la dispersión resultante a un Reactor de Laboratorio Automático LabMax de Mettler Toledo.

50 Se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El pH se ajustó a 7,0 mediante la adición de HCl 5 M. La mezcla se agitó durante 2 minutos adicionales, y se añadieron 3 gramos de poli(cloruro de acrilamida- co-dialildimetilamonio) (disolución acuosa al 3 % p/p) (PDAC, por sus siglas en inglés). La mezcla se agitó durante 5 minutos.

El proceso en el párrafo anterior (que comenzaba con la adición del silicato de sodio) se repitió 49 veces. Luego, después de 5 minutos de agitación adicional, se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p). El pH se ajustó a 7,0 (usando HCl 5M) para producir una dispersión final que se mantuvo agitada a 20°C durante 12 horas. Un ensayo indicó que la dispersión comprendía un 7,7 % de ingrediente activo.

5 Ejemplo n.º 7: Revestimiento de sílice de la bifentrina usando polímero no iónico

Se añadieron 2,1 gramos de CTAC (por sus siglas en inglés) (disolución acuosa al 29 % p/p) a 125 gramos de agua desionizada en un matraz de 1 litro. Se añadieron 125 gramos de una dispersión acuosa de bifentrina al 20 % p/p (que también contenía CTAC (por sus siglas en inglés) al 0,5 % p/p). La mezcla se homogeneizó usando un homogeneizador Polytron PT 6100 y la dispersión resultante se transfirió a un Reactor de Laboratorio Automático LabMax de Mettler Toledo.

Se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El pH se ajustó a 3,0 mediante la adición de HCl 5 M. La mezcla se agitó durante 2 minutos adicionales, y se añadieron 3 gramos de Cellulol 24203 (un alcohol polivinílico al 3 % p/p). La mezcla se agitó durante 5 minutos.

15 El proceso en el párrafo anterior (que comenzaba con la adición del silicato de sodio) se repitió 49 veces. Luego, después de 5 minutos de agitación adicional, se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p). El pH se ajustó a 3,0 (usando HCl 5M) para producir una dispersión final que se mantuvo agitada a 20°C durante 12 horas. Un ensayo indicó que la dispersión comprendía un 4,2 % de ingrediente activo.

Ejemplo n.º 8: Revestimiento de sílice de la bifentrina usando un copolímero

20 Se añadieron 2,1 gramos de CTAC (disolución acuosa al 29 % p/p) a 125 gramos de agua desionizada en un matraz de 1 litro. Se añadieron 125 gramos de una dispersión acuosa de bifentrina al 20 % p/p (que también contenía CTAC, por sus siglas en inglés) al 0,5 %). La mezcla se homogeneizó usando un homogeneizador Polytron PT 6100. Se añadieron 75 gramos adicionales de agua desionizada, y la dispersión resultante se transfirió a un Reactor Automático de Laboratorio LabMax de Mettler Toledo.

25 Se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El pH se ajustó a 5,0 mediante la adición de HCl 5 M. La mezcla se agitó durante 2 minutos adicionales, y se añadieron 3 gramos de Agrimer DA 102W (una suspensión acuosa al 3 % p/p de copolímero de vinilpirrolidona/dimetilaminoetil metacrilato). La mezcla se agitó durante 5 minutos.

30 El proceso en el párrafo anterior (que comenzaba con la adición del silicato de sodio) se repitió 49 veces. Luego, después de 5 minutos de agitación adicionales, se añadieron 1,8 gramos de silicato de sodio (disolución acuosa al 25 % p/p). El pH se ajustó a 5,0 (usando HCl 5 M) para producir una dispersión final que se mantuvo agitada a 20°C durante 12 horas. Un ensayo indicó que la dispersión comprendía un 4,0 % de ingrediente activo.

Experimento comparativo A

35 Empleando un proceso sol - gel del tipo descrito en el Documento de Patente de los EE.UU. de Número US 6.303.149, se preparó una composición de núcleo/carcasa de bifentrina empleando una fase acuosa que comprendía cloruro de cetiltrimetilamonio y una fase orgánica que comprendía tetraetoxisilano (TEOS, por sus siglas en inglés) y bifentrina técnica en un disolvente orgánico aromático. La composición comprendía un 8,4% p/p de bifentrina técnica al 96 %.

Pruebas biológicas

La actividad residual de las formulaciones anteriores sobre una superficie porosa (cemento) contra cucarachas alemanas se evaluó de la siguiente manera:

40 Se produjeron baldosas de cemento por vertido mezclando 1 parte de agua con 3 partes de polvo de mezcla de cemento seco (Quikrete o Sakrete). Una vez bien mezclado, el cemento húmedo se vertió directamente en el lado de la "tapa" de las placas Petri de plástico (100x20 mm). Se añadió suficiente cemento húmedo para formar una capa delgada de cemento de 5 - 10 mm de espesor. Las tapas se agitaron ligeramente para aplanar el cemento y evitar que se secase de manera desigual. Los discos húmedos se dejaron curar durante 24 horas. Las paredes del fondo de cada placa Petri se revistieron con una mezcla 50/50 de aceite mineral y vaselina para evitar que las cucarachas subieran por la porción plástica no tratada de las placas de Petri, escapando así de la superficie del cemento tratada.

45 Las composiciones iniciales anteriores se diluyeron con agua destilada a una relación de aplicación de 3,74 g/l (0,5 onzas/galón). Se usó un rociador manual DeVilbiss para rociar las baldosas, estando los tratamientos aplicados a una relación de aprox. 0,005 ml/cm². Las baldosas se trasladaron a una campana de secado y se mantuvieron durante 1 - 2 horas hasta que se secaron completamente. Luego se usaron para la prueba inicial (día 0), o se almacenaron (a humedad ambiente y a 20 - 23,88°C (68 - 75°F) para la evaluación residual.

Se aturdieron cucarachas alemanas con dióxido de carbono y se transfirieron con pinzas ligeras directamente sobre la superficie tratada. Se añadieron diez cucarachas a cada superficie tratada y se usó el disco del fondo de la placa

Petri revestido con aceite mineral/vaselina como tapa. Se registró el porcentaje de cucarachas que estaban "aturdidas" (lo que incluía a los insectos que estaban moribundos, es decir, mostraban movimiento, pero no lograban darse la vuelta cuando se volteaban o estaban muertas) a varios intervalos de tiempo.

5 La formulación del Experimento Comparativo A no mostró actividad después de 24 horas de exposición después de un tratamiento residual de 2 días. En contraste, después de un tratamiento residual de 28 días, las formulaciones de los Ejemplos 6, 7 y 8 exhibieron la siguiente actividad después de una exposición de 24 horas:

<u>Ejemplo</u>	<u>Capa de revestimiento</u>	<u>% aturdidas después de 24 horas de exposición</u>
Control	Ninguna	0
6	PDAC	90
7	PVA	100
8	Agrimer	100

10 Los resultados anteriores muestran que las composiciones preparadas por el método de esta invención exhiben una actividad inesperadamente prolongada de las superficies de cemento con respecto al proceso de la técnica anterior que también reviste la bifentrina con una carcasa de sílice.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un proceso para revestir una materia particulada sólida, insoluble en agua, con un óxido de metal que comprende:
- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua con un aditivo iónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- 5 (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de óxido de metal sobre la misma para de ese modo obtener la materia particulada revestida por una capa de revestimiento de óxido de metal;
- (c) repetir la etapa (b) al menos 4 veces más; y
- (d) curar dicha capa de revestimiento; en donde dicho curado no se lleva a cabo entre etapas repetidas de
10 revestimiento, sino sólo al final del proceso.
- 2.- El proceso de la reivindicación 1, que comprende:
- (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua, con un primer aditivo catiónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- 15 (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de revestimiento de óxido de metal sobre la materia particulada;
- (b1) en un medio acuoso, poner en contacto la materia particulada revestida con un aditivo que se adhiere a la superficie que es uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico;
- 20 (b2) someter la materia particulada obtenida en la etapa (b1) a un procedimiento de revestimiento como en la etapa (b);
- (c) repetir las etapas (b1) y (b2) al menos 3 veces más; y
- (d) curar la capa de revestimiento de óxido de metal.
- 3.- El proceso de la reivindicación 1, que comprende:
- 25 (a) poner en contacto la materia particulada sólida, insoluble en agua, con un aditivo aniónico, un primer aditivo catiónico y un medio acuoso para obtener una dispersión de dicha materia particulada con cargas positivas en su superficie;
- (b) someter la materia particulada a un procedimiento de revestimiento que comprende precipitar una sal de óxido de metal sobre la superficie de la materia particulada para formar una capa de revestimiento de óxido de metal sobre la materia particulada;
- 30 (b1) en un medio acuoso, poner en contacto la materia particulada revestida con un aditivo que se adhiere a la superficie que es uno o ambos de (i) un segundo aditivo catiónico, y (ii) un aditivo no iónico;
- (b2) someter la materia particulada obtenida en la etapa (b1) a un procedimiento de revestimiento como en la etapa (b);
- (c) repetir las etapas (b1) y (b2) al menos 3 veces más; y
- 35 (d) curar la capa de revestimiento de óxido de metal.
- 4.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende, además, después de etapa (d):
- (e) separar la materia particulada revestida del medio acuoso y opcionalmente enjuagar y redispersar la materia particulada revestida en un medio acuoso.
- 40 5.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha materia particulada es un ingrediente farmacéutica, cosmética o agroquímicamente activo.
- 6.- El proceso de la reivindicación 5, en donde dicho agente activo se selecciona de peróxido de benzoilo, retinoide, y mezclas de los mismos.
- 7.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde dicho aditivo catiónico en la etapa (a) es un tensioactivo catiónico seleccionado de sales de monoalquilo amonio cuaternario, sales de dialquilo amonio cuaternario,
45 y mezclas de los mismos.

8.- El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho aditivo iónico se selecciona de un tensioactivo aniónico, un polímero catiónico, y mezclas de los mismos.

9.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además modificar químicamente la superficie de la materia particulada revestida.

5 10.- El proceso de la reivindicación 9, que comprende unir grupos hidrófobos a la superficie de la capa de óxido de metal.

11.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de revestimiento de óxido de metal de la materia particulada revestida tiene un ancho de 0,1 - 10 micras.

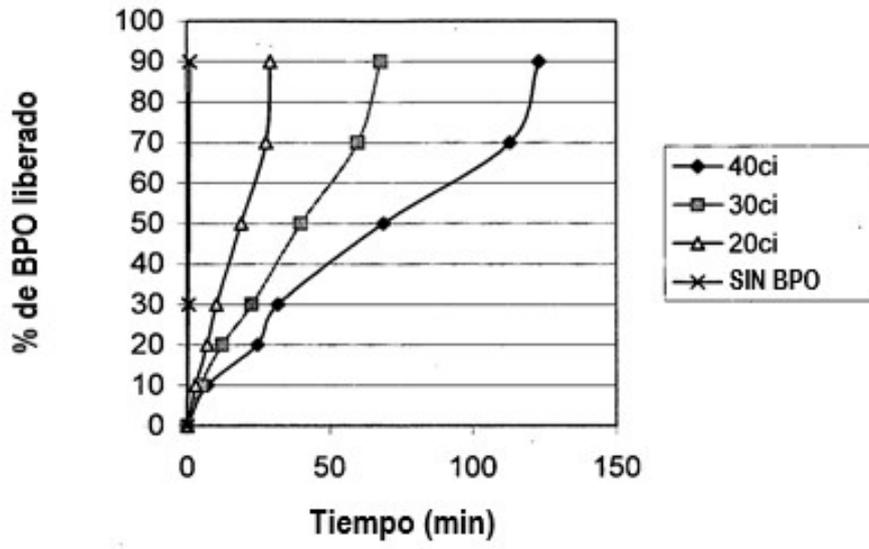


Figura 1

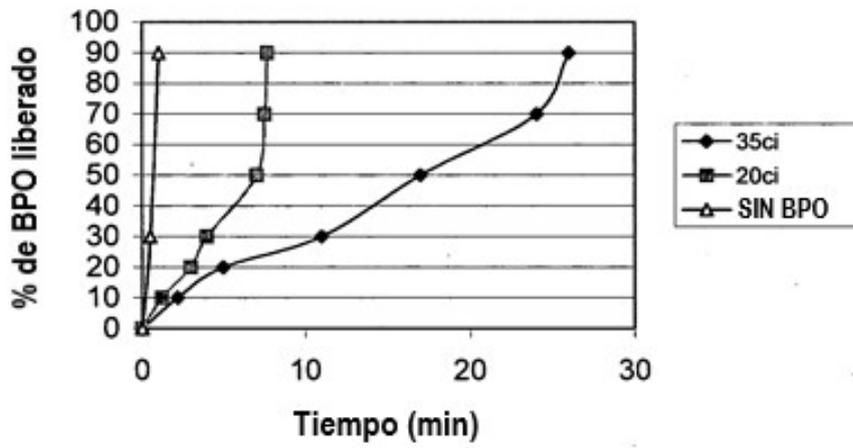


Figura 2