

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>B 01</u>
SUBCLASE <u>J</u>

388917

PATENTE DE INVENCION

Le A. 12 871-Sp

388917

Memoria Descriptiva

sobre:

- 4 MAR. 1957



PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN MICROGRANULADO
SOLIDO, ESFERICO, DE LIBRE FLUENCIA.

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal de Alemania.

Recientemente, las microcápsulas que comprenden sustancias de núcleo hidrófobas o hidrófilas y vainas poliméricas, han adquirido un interés considerable debido a que las mismas permiten que las sustancias

5. de núcleo encapsuladas sean liberadas bajo ciertas condi-

388917



ciones predeterminadas.

Los coacervados de gelatina, aplicados a partir de un medio acuoso, pueden utilizarse como material de vaina, en cuyo caso se forman vainas hidrófilas.

5. Las microcápsulas con vainas hidrófobas resultan más difíciles de producir. Sin embargo, las vainas de este tipo son de un interés particular para la encapsulación de sustancias de núcleo solubles en agua. Las cápsulas de esta clase pueden obtenerse mediante procesos
10. en los que el material de núcleo, en algunos casos incluso en forma de una solución, se dispersa en una solución de un polímero formador de cápsulas, y se añade un segundo disolvente para reducir la solubilidad del polímero en un grado tal que se forme una fase rica en polímero (coacervado).
15. Este coacervado puede envolver a las partículas o gotitas dispersadas de tal modo que, después del aislamiento y secado, se obtienen cápsulas con vainas hidrófobas y, por ejemplo, contenidos hidrófilos. En la patente británica Nº 931.148, se describen pares adecuados de disolventes
20. combinados con distintos polímeros. Desafortunadamente, el trabajo con mezclas disolventes de este tipo no se realiza por ningún medio racional e implica unos costos elevados. En adición, este proceso posee una aplicación restringida debido a que los disolventes deberán adaptarse al material de núcleo.
25. material de núcleo.

- En otro proceso conocido para la producción de cápsulas con vainas hidrófobas, las sustancias a encapsular se dispersan en una solución de un polímero que sea adecuado para la formación de vainas, y la dispersión resultante se dispersa en un segundo líquido. El pri-
- 30.



mer líquido (disolvente para el polímero) no deberá ser miscible con el segundo líquido, mientras que el polímero no deberá disolverse en el segundo líquido de modo que, cuando la solución polímera que contiene el material de núcleo dispersado es por sí misma dispersada en el segundo líquido, el polímero se precipita y deposita sobre la superficie de las partículas que se han de encapsular (publicación de patente holandesa Nº 68 11852)

Como se ha demostrado fácilmente mediante experimentos, los dos disolventes se mezclan tan rápidamente en la práctica que el polímero se precipita en forma de filamentos, terrones o cabos, siendo incapaz por lo tanto para envolver las partículas dispersadas. Los ejemplos de la pub. de patente holandesa Nº 68 11852 indican que este inconveniente puede evitarse en algún grado disolviendo en el segundo líquido una sustancia, por ejemplo, incluso un polímero, que sea capaz de entrar en una reacción de interfase con el polímero formador de la vaina del primer líquido. De este modo, los dos disolventes se mezclan más lentamente y es posible una útil formación de la cápsula. No obstante, en este proceso se forman mezclas disolventes contaminadas por los polímeros formadores de la vaina como productos secundarios, que son de una difícil elaboración.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de microgranulados sólidos, esféricos, de libre fluencia, a partir de polímeros orgánicos sintéticos que contienen partículas sólidas o líquidas de un material de núcleo embebidas en los mismos.

El proceso según la presente invención



se distingue por el hecho de que un material de núcleo sólido o líquido se dispersa o disuelve en una solución de un éster de celulosa en un glicoléter, gotitas discretas de la dispersión o solución se introducen en agua, las gotitas endurecen por la eliminación del glicoléter y se separan las gotitas que han endurecido en un granulado.

5. Ejemplos de glicoléteres miscibles con agua, adecuados para utilizarse en el proceso según la invención, son: monoalquil y dialquiléteres de glicoles alifáticos, tales como etilenglicol, propilenglicol o butilenglicol, conteniendo 1 a 6 átomos de carbono en el grupo éter-alquilo, etilenglicol-monometiléter $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, dietilenglicoléter $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y etilenglicol-monometiléter.

10. Como ejemplos de ésteres de celulosa adecuados, se pueden mencionar a los ésteres de celulosa con 1 o más ácidos alifáticos monocarboxílicos que tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa y ésteres mezclados, tales como propionato-acetato de celulosa e incluso butirato-acetato de celulosa. El contenido acídico de los ésteres de celulosa corresponde preferiblemente a los grados de sustitución de 2,2 a 2,6 radicales acilo por unidad de glucosa anhidra.

15. Resultó sorprendente el que, mediante el proceso según la invención, se formaran partículas esféricas microgranuladas teniendo vainas sólidas, o, más generalmente, mediante la introducción de partículas preformadas de la fase orgánica en la fase acuosa.

20. El procedimiento según la invención,



- se limita al sistema de glicoléter/éster de celulosa. Por ejemplo, si el éster de celulosa se reemplaza por etilcelulosa, no es posible la obtención de partículas esféricas incluso cuando se introducen dispersiones en agua, preparadas a partir del mismo, en forma de partículas preformadas, puesto que las partículas se expanden y rompen en fibras o penetran en el agua. Lo mismo sucede cuando se utilizan otros disolventes, por ejemplo, cetonas en lugar de los glicoléteres anteriormente mencionados.
- 5.
10. El procedimiento según la invención puede realizarse del siguiente modo: el material de partida es con preferencia una solución al 2 - 30 % en peso, más particularmente al 3 - 15 % en peso, del éster de celulosa en el glicoléter. El material de núcleo que se ha de
15. encapsular o embeber, se dispersa o disuelve en esta solución empleando los mezcladores convencionales que incluyen, cuando se preparan dispersiones, vibro-mezcladores, agitadores de alta velocidad y otros homogeneizadores. La cantidad de material de núcleo que es dispersada o disuelta
20. es con preferencia del 30 al 90 % en peso, basado en la solución polímera. En general, las proporciones cuantitativas se eligen de acuerdo con la relación requerida entre el éster de celulosa y el material de núcleo encapsulado, debido a que difícilmente existen pérdidas de polímero o material de núcleo en el proceso según la invención.
25. Para muchas aplicaciones son suficientes cantidades de éster de celulosa del 5 al 70 % en peso, basado en los microgranulados.
30. Mediante el proceso según la invención, pueden encapsularse o embeberse sustancias orgánicas



- o inorgánicas, hidrófobas o hidrófilas, sólidas o líquidas. De esta amplia variedad, se mencionan, a modo de ejemplo, los siguientes grupos de sustancias: productos farmacéuticos y agentes protectores de las plantas, alimentos y aditivos para alimentos (por ejemplo, sustancias aromáticas o especias), aromatizantes, colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos u orgánicos, soluciones o pastas colorantes), productos químicos, lubricantes y grasas (por ejemplo, aceites), adhesivos y agentes aglutinantes, etc.
- 5.
10. Desde luego es posible también la encapsulación de mezclas de estas sustancias.

- Las partículas preformadas de las dispersiones o soluciones de las sustancias de núcleo en la solución de etilenglicoléter/éster de celulosa, se introducen en agua con una suave mezcla, por medios conocidos (por ejemplo, agitadores o bombas de recirculación). Con preferencia, las dispersiones o soluciones se pulverizan en aire inicialmente, por medio de boquillas de un solo componente o de dos componentes, con el fin de formar partículas preformadas con un diámetro de partícula predeterminado y a continuación se introduce en la fase acuosa opcionalmente agitada o mezclada, que puede también ser parte de un sistema fluyente.
- 15.
- 20.

- En el caso más simple de pulverización por medio de una boquilla de un solo componente, sobre la superficie del agua, es necesario la elección de la distancia favorable entre el orificio de la boquilla y la superficie del agua para la formación de partículas esféricas.
- 25.

- En el caso de que la distancia sea demasiado pequeña o estrecha, se forman grandes gotitas y
- 30.



que son solamente parcialmente coherentes, las cuales se rompen fácilmente en contacto con la superficie, de tal modo que la distribución del tamaño de partícula de las partículas formadas es muy amplio. En el caso de que la distancia sea demasiado grande, se forman partículas deformadas en lugar de partículas esféricas.

El tamaño de las partículas primarias es una función de la viscosidad de la solución o dispersión a partir de la cual se producen (es decir, el tipo y cantidad de disolvente, éster de celulosa y sustancia de la vaina) y de la forma en la cual se producen las mismas (por ejemplo, en el caso de la pulverización, depende entonces del diámetro de la boquilla y de la presión de pulverización).

Las partículas que penetran en la fase acuosa pierden su disolvente de una forma muy rápida, y en adición se presenta una disminución del diámetro de las partículas primarias. En general, los tiempos de residencia en agua pura, de 5 a 10 minutos, son de sobra suficientes para que se transfiera la mayor parte del disolvente al interior de la fase acuosa y para que tenga lugar el endurecimiento de la vaina. Con las fases acuosas en las cuales ya se encuentran presentes los disolventes, el disolvente se transfiere de una forma más lenta ligeramente.

En principio, las operaciones descritas anteriormente pueden realizarse a temperaturas de 5 a 90°C, aunque, por lo general, se llevan a cabo a temperaturas de 15 a 40°C.

Una vez que las vainas han endurecido



en un grado suficiente, las partículas esféricas pueden se pararse del agua. Dichas partículas pueden lavarse opcionalmente con más agua con el fin de eliminar el disolvente residual, si es que lo hay.

5. A continuación, las partículas separadas se secan, por ejemplo, en una corriente de aire e incluso in vacuo, a temperaturas de 50 a 100°C. Las condiciones de secado se deberán adaptar a los contenidos de las cápsulas, (por ejemplo, punto de ebullición o punto de fusión) para evitar la destrucción de las partículas que traería como consecuencia el desprendimiento o liberación de las sustancias del núcleo.

15. Las partículas esféricas obtenidas contienen el material de núcleo en forma de pequeñas gotitas de partículas embebidas, e incluso disueltas en algún grado, en el polímero. El tamaño de las gotitas o partículas envueltas puede variarse mediante el control de la operación de dispersión.

20. Las sustancias de núcleo que fueron disueltas en el glicoleter se depositan generalmente en una fina distribución durante la salida del disolvente.

25. El tamaño de las partículas esféricas, es decir del microgranulado, se gobierna por los parámetros antes mencionados. Pueden obtenerse fácilmente unos tamaños de partícula del orden de 50 micras a varios milímetros.

30. Los microgranulados poseen una piel exterior completa que puede incluso hacerse porosa con contenidos en polímero y disolvente bajos y altos respectivamente.



Los microgranulados producidos según la invención, poseen un significado considerable en la administración o aplicación de sustancias cuya liberación ha de ser aplazada (por ejemplo, productos farmacéuticos o agentes protectores de las plantas) o que se han de liberar bajo condiciones especiales tales como, por ejemplo, presión, incremento de temperatura o adición de disolventes, etc.

EJEMPLO 1

=====

10. Se disuelven 20 partes en peso de ácido acetilsalicílico en una solución de 5 partes en peso de acetilcelulosa (peso molecular 9×10^4 , grado de sustitución 2,5 grupos acetilo por unidad de anhidroglucosa) y 95 partes en peso de etilenglicol-monometiléter. Esta
15. solución se añade, gota a gota, por medio de una boquilla que tiene un diámetro interno de 0,2 mm, y bajo una presión de 1,5 atmósferas, a 300 partes en peso de agua mantenida en suave movimiento, por medio de un agitador, situándose el orificio de la boquilla a 15 cm por encima de la superficie de agua. Las gotitas entran en el agua inmediatamente (diámetro, 1,5 a 2 mm aproximadamente) recubriéndose con una piel, saliendo el disolvente en forma de rayas.
20. Después de un tiempo de residencia de 30 minutos, se criban las partículas esféricas y se secan en una corriente
25. de aire a 40°C.

Se obtienen 25 partes en peso de microgranulado, con un diámetro de partícula de 0,8 mm, que comprenden vainas sólidas, impermeables, que contienen en

388917



su interior, cristales finos de ácido acetilsalicílico que se encuentran separados entre sí por el polímero.

Para un diametro de boquilla de 0,15 mm y una presión de pulverización de 3 atmósferas, se obtiene un microgranulado que posee un diámetro medio de partícula de 0,2 mm.

EJEMPLO 2

=====

La misma solución del ejemplo 1, se vierte en agua empleando una fuerte agitación en lugar de una adición gota a gota en el agua, por medio de una boquilla. Se forman terrones, filamentos y cabos amorfos. Parte del ácido acetilsalicílico se transfirió al interior de la fase acuosa.

EJEMPLO 3

=====

Se emulsionan, por medio de un agitador de alta velocidad, 8 partes en peso de aceite de parafina (tamaño de gotita 10 a 20 micras) en una solución de 8 partes en peso de propionato-acetato de celulosa (peso molecular, 10^5 aproximadamente, residuos de propionato expresados como 57 % de ácido propiónico, residuos acetílicos expresados como 5 % de ácido acético) en 92 partes en peso de etilenglicol-monometiléter. Esta emulsión se introduce en 350 partes en peso de agua agitada a través de una boquilla (diametro interno, 0,2, presión de pulverización, 4 atmósferas) dispuesta a una distancia de 20 cm. Después de 30 minutos, se separan las partículas esféricas



y se secan en una corriente de aire a 40°C. Se obtienen 16 partes en peso de microgranulado que posee un diámetro medio de partícula de 0,4 mm. Las partículas contenían las partículas de aceite separadas entre sí por paredes poliméricas.

EJEMPLO 4

=====

Se dispersan, por medio de un agitador de elevada velocidad, 12 partes en peso de dióxido de titanio (tamaño de partícula 20 a 40 micras) en una solución de 6 partes en peso de butirato-acetato de celulosa (peso molecular 7 a 8 x 10⁴, grupos butirato expresados como 45 % de ácido butírico, grupos acetilo expresados como 20 % de ácido acético) en 96 partes en peso de dietilenglicol-(2,2'-dihidroxi-dietiléter). Esta dispersión se introduce en 200 partes en peso de agua, a través de una boquilla de 0,5 mm dispuesta a una distancia de 50 cm bajo una presión de pulverización de 3 atmósferas. Después de un tiempo de residencia de 20 minutos, se separan las partículas esféricas y se secan in vacuo a 30°C.

Se obtienen 18 partes en peso de un microgranulado que posee un diámetro de partícula de 0,5 a 0,7 mm, y que contiene las partículas individuales de dióxido de titanio embebidas en la matriz polimérica.

EJEMPLO 5

=====

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de que, como polímero, se utiliza



etilcelulosa (peso molecular, 5×10^5) en lugar de acetilcelulosa, empleándose por otra parte las mismas condiciones de pulverización. Resultó imposible la obtención de microgranulados; en su lugar, las gotitas que entraron en el agua se rompieron y el polímero se precipitó en forma de fibras y cabos.

EJEMPLO 6

=====

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 3, con la excepción de que, como disolvente, se utiliza butanona. La pulverización de la emulsión correspondiente, bajo las mismas condiciones no produce partículas esféricas con una vaina sólida; en su lugar, las gotitas se rompen o penetran en el agua y el polímero se precipita en forma de cabos y filamentos.

15.

EJEMPLO 7

=====

Se disuelven 260 partes en peso del compuesto de fósforo $(CH_3O)_2PO(CHOH-CCl_3)$ en una solución de 40 partes en peso de acetilcelulosa (peso molecular 3×10^5 , grupos acetilo expresados como 53 % de ácido acético) en 700 partes en peso de etilenglicol-monometiléter, y la solución resultante se enfría a 0°C. Esta solución se introduce a través de una boquilla (diámetro interno, 1 mm presión de pulverización, 1 atmósfera) desde una altura de 20 cm, en 2.000 partes en peso de agua, con agitación, y que tenían una temperatura de 0°C. Las partículas esféricas se separan después de un tiempo de residencia de 25 mi



nutos, y se secan in vacuo a 35°C. Se obtienen 98 partes en peso de microgranulado que posee un diámetro de partícula de 1,5 mm.

N O T A
=====

5. Describa suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente citadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, nº P 20 10 116.0 de 4 de marzo de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN MICROGRANULADO SOLIDO, ESFERICO, DE LIBRE FLUENCIA, caracterizándose por lo siguiente:
10. 1.- Procedimiento para la producción de un microgranulado sólido, esférico, de libre fluencia, caracterizado porque comprende dispersar o disolver un material de núcleo sólido o líquido en una solución de un éster de celulosa en un glicoléter; introducir en agua las gotitas discretas de la dispersión o solución resultante, con lo que endurecen las gotitas debido a la pérdida del glicoléter; y separar los microgranulados formados.
15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el glicoléter es un mono-
20. 6
- 25.



dialquiléter de un glicol alifático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo alquilo o dietilenglicol.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el éster de celulosa es un éster de celulosa con uno o más ácidos alifáticos monocarboxílicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el éster de celulosa es acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato-acetato de celulosa o butirato-acetato de celulosa.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el éster de celulosa tiene de 2,2 a 2,6 radicales acilo por unidad de anhidroglucosa.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la solución comprende de 2 a 30 % en peso del éster de celulosa en el glicoléter.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la solución comprende de 3 a 15 % en peso del éster de celulosa en el glicoléter.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cantidad de material de núcleo es de 30 a 90 % en peso, basado en la solución de éster de celulosa en glicoléter.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura es de 5 a 90°C.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la temperatura es de 15 a

3889174



40°C.

- 11.- Procedimiento para la producción de un microgranulado sólido, esférico, de libre fluencia, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
5. Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 4 MAR. 1971

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
L. GOMEZ ACEBO Y MODER
Dr. D. Fernando F. Hernández Rulo