



Int. Cl.: B01J

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

400.342

400342

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de una Patente de In-
vención que, por veinte años se solicita para España, a favor de
la entidad FUJI PHOTO FILM CO., LTD., de nacionalidad jurídica ja
ponesa, domiciliada en Kanagawa (Japón), Nº 210, Nakanuma, Minami
Ashigara-Machi, Ashigara-Kamigun - - - - -

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CAPSULAS MICROSCOPICAS CONTENIENDO
EN LAS MISMAS GOTITAS DE ACEITE HIDROFOBAS "

El presente invento se refiere a un procedimiento para prepa-
rar cápsulas microscópicas conteniendo en las mismas gotitas de
aceite hidrófobas. Más particularmente, se refiere a un procedimien
to para preparar cápsulas microscópicas en un sistema coloidal al-
tamente concentrado añadiendo un copolímero de vinil acetato-ácido
maléico o un derivado del mismo, un polímero o copolímero de sulfo
nato de vinilbenceno, o un copolímero de ácido acrílico o metacrí
lico o sales de los mismos, a una solución de dos o más clases de
coloides hidrófilos incluyendo un coloide, positivamente cargado
para establecer condiciones, que generalmente serían insuficientes

5

10

400342



para coacervación, es decir usando una cantidad relativamente pequeña de agua, al encapsular gotitas de aceite hidrófobas con una membrana de pared hidrófila por coacervación compleja.

5 Este procedimiento hace posible rebajar la cantidad equivalente del electrolito negativo, usado para coacervación, junto con gelatina y depositar la membrana de pared eficazmente alrededor de gotitas de aceite hidrófobo y preparar cápsulas microscópicas encapsuladas con una gruesa membrana de pared, teniendo un bajo grado de porosidad.

10 Un procedimiento para preparar cápsulas microscópicas conteniendo aceite, empleando coacervación compleja, se describe en la memoria de la patente de Estados Unidos No. 2.800.457. Este procedimiento incluye aproximadamente cuatro etapas: (1) emulsionar un aceite inmiscible en agua en una solución de coloide hidrófilo
15 (primer sol) que es ionizable en agua (procedimiento emulsionador), (2) mezclar dicha emulsión con un sol hidrófilo, que es ionizable en agua y tiene una carga eléctrica, opuesta a la del primer coloide de sol y causando coacervación añadiendo agua o ajustando el valor pH del mismo para depositar un coloide complejo alrededor
20 de cada una de las gotitas de aceite (procedimiento de coacervación), (3) enfriar el coacervado resultante para gelizar (procedimiento de gelatina) y (4) ajustar el pH del mismo de 9 - 11 e introducir un endurecedor (tratamiento previo de endurecimiento). Este procedimiento para encapsular un aceite hidrófobo es por la combinación
25 de dos clases de material coloide, cada uno con una carga eléctrica opuesta, por ejemplo, la combinación de un material coloide cargado positivamente, tal como gelatina, caseína, albúmina, fibrinógeno, etc. y un material coloide cargado negativamente, tal como goma arábiga, carboximetil celulosa, ftalato de celulosa, etc.

30 Las cápsulas microscópicas, así obtenidas usando esta coacer-

400342



vación compleja del sistema de gelatina-goma arábica, como coloides hidrófilos, son satisfactorias solamente para aplicaciones limitadas.

5 Las condiciones de esta coacervación compleja están determinadas por la concentración coloide, por el pH, por la proporción de coloide y temperatura. La cantidad de coacervado depositado tiene un máximo al pH óptimo, a una temperatura dentro de un alcance adecuado y a la proporción óptima de coloide, pero cuando estas condiciones se desvían de las condiciones óptimas, la coacervación se hace crecientemente más difícil y la cantidad de coacervado depositado disminuye. Respecto a la concentración de coloide la condición se hace cada vez más adecuada para coacervación y la cantidad de coacervado depositada aumenta en proporción a la disminución de la concentración coloide. Conversamente, en un sistema de más alta concentración de coloide, las condiciones se hacen insuficientes para coacervación, y la cantidad de coacervado depositado aumenta.

15 En la coacervación compleja de las arriba descritas dos clases de materiales coloides, cada uno con una carga eléctrica opuesta, es decir, el sistema de gelatina-goma arábica, la fuerza de electrolito de la goma arábica cargada negativamente es pequeña en comparación con la de la gelatina cargada positivamente, y es débil la interacción eléctrica entre ellos. Por lo tanto, la cantidad del coacervado complejo depositada es pequeña y las cápsulas microscópicas, así obtenidas, tienen delgadas membranas de pared con bastante alta porosidad.

25 Además, como se ha descrito anteriormente, la fuerza de electrolito de goma arábica es tan pequeña que, desde un punto de vista cuantitativo, tiene que usarse en una cantidad casi igual a la gelatina.

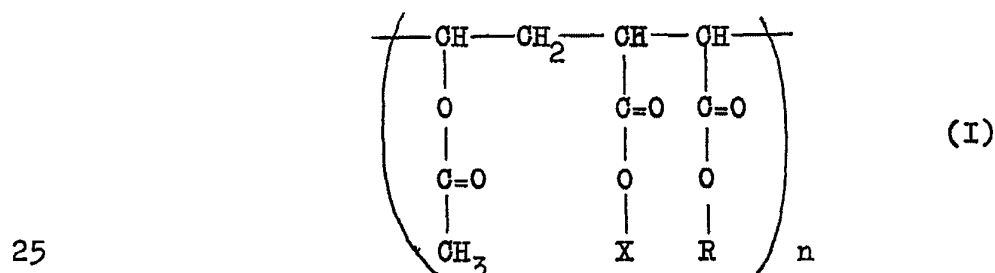
30

400342



El presente invento se refiere a una mejora en el procedimiento para preparar cápsulas microscópicas por el método de coacervación compleja, usando cualquier sistema de coloides positivos-negativos, preferentemente un sistema coloide de gelatina ne
 5 gativamente cargado, en particular el sistema de gelatina-goma arábica, que comprende el añadir un compuesto de este invento, que es un copolímero de vinil acetato-ácido maléico o un derivado del mismo, un polímero o copolímero de vinilbencenosulfonato, o un co
 polímero de ácido acrílico o ácido metacrílico y las sales de los
 10 mismos, a un sistema de dos o más coloides hidrófilos, incluyendo un coloide cargado positivamente.

Es decir que con este invento, la formación de una pared de microcápsula puede obtenerse aún bajo condiciones, que serían
 más que insuficientes para la coacervación de tal sistema, por
 15 ejemplo, el arriba citado sistema de gelatina-goma arábica. Este invento se realiza aplicando el compuesto de este invento a tal sistema, por ejemplo, un sistema convencional de gelatina-goma arábica, por lo que puede obtenerse una gruesa pared de cápsula. Los compuestos usados en este invento (a) copolímeros de vinilace
 20 tato-ácido maléico o derivados de los mismos, de la fórmula general (I)



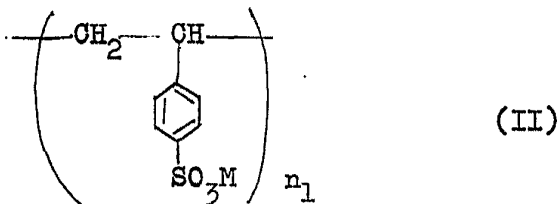
25 en que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, preferentemente teniendo de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, tal como un grupo etilo o un átomo de metal de álcali, y X re
 30 presenta un átomo de hidrógeno (excepto cuando R es un grupo alqui lo) o un átomo de metal de álcali, tal como un ión de sodio o de

400342



potasio. n representa el grado de polimerización y alcanza de tal modo que el peso molecular medio del copolímero es de alrededor de 500 hasta alrededor de 500.000; (b) sulfonatos de polivinil beneno de la fórmula general (II)

5



en que M representa un átomo de metal de álcali, tal como un átomo de potasio o un átomo de sodio y en que n_1 representa un grado de polimerización y alcanza de tal modo que el peso molecular medio del copolímero es desde alrededor de 10.000 hasta alrededor de 3.000.000, o un copolímero de vinilbencenosulfonato y acrilolmorfolina, morfolinoalquil acrilamida, acrilamida, vinilpirrolidona o alcoxialquil acrilamida; y (c) copolímeros de ácido acrílico o ácido metacrílico (o sales de los mismos) y acrilol morfolina, morfolinoalquil acrilamida, acrilamida, vinilpirrolidona o alcoxialquil acrilamida.

El peso medio molecular del copolímero de vinilacetato-ácido maléico y derivados del mismo puede estar en el alcance desde alrededor de 500 hasta alrededor de 500.000, preferentemente desde alrededor de 5.000 hasta alrededor de 300.000.

El peso molecular del polímero de vinilbenceno sulfonato y del copolímero, adecuados para los objetos de este invento, alcanza desde alrededor de 10.000 hasta alrededor de 3.000.000, preferentemente alrededor de 100.000 a alrededor de 1.000.000. La cantidad de vinilbencenosulfonato, contenido en el copolímero es, preferentemente, más de alrededor de 50% (proporción molar) del copolímero.

El peso molecular de los copolímeros de ácido acrílico o ácido metacrílico (o sales de los mismos) alcanza desde alrededor de 6.000 a alrededor de 2.000.000 y preferentemente desde alrededor

30

400342



de 50.000 hasta alrededor de 1.000.000. La cantidad del ácido acrílico o ácido metacrílico (o sales de los mismos) incluido en los copolímeros es preferentemente más de alrededor de 50% (proporción molar).

5 Generalmente, el compuesto de este invento tiene gran fuerza de electrolito y, cuando se usa con un coloide positivamente cargado, por ejemplo, gelatina, actúa usualmente como un coagulante de gelatina. Este invento utiliza efectivamente esta propiedad de
10 de gelatina usada. La habilidad de usar un compuesto tan pequeño en cantidad da por resultado una reducción en la porosidad de la membrana de pared resultante.

15 Una descripción específica de las condiciones más insuficientes de este invento y las ventajas del mismo, que permiten la encapsulación bajo condiciones insuficientes, son como sigue:

(1) La encapsulación puede efectuarse con una más elevada concentración de coloide. Es un punto importante en este procedimiento y se incrementa la cantidad de cápsulas producidas por el procedimiento en pequeños recipientes de tanque, lo que reduce el
20 costo. A causa de que la solución de cápsula resultante está altamente concentrada, las necesidades de calentamientos y equipos en el procedimiento de distribuir las cápsulas, se reducen, porque la cantidad de agua, que debe separarse por destilación, es pequeña.

(2) La cantidad total del coloide de electrolito, cargado negativamente, puede reducirse a casi la mitad del importe usado convencionalmente, por ejemplo, en comparación con la coacervación
25 convencional del sistema de gelatina-goma arábica. Es especialmente importante que pueda reducirse la cantidad de goma arábica a menos de la mitad, puesto que esto da por resultado una gran reducción de coste.
30

400342



(3) El grado de porosidad de la pared de cápsula resultante se reduce, porque el coloide de electrolito, cargado negativamente, se usa en una pequeña cantidad y el alcance de concentración, aplicable para la formación de cápsulas, puede extenderse.

5 (4) Suponiendo que la cantidad de gotitas de aceite, que deban encapsularse, se mantenga constante, la cantidad del material de pared obtenido es mayor que aquel obtenido por la técnica anterior usando la misma cantidad de coloide. Por lo tanto, puesto que es grande el grosor de la pared, se incrementa la fuerza de
10 la cápsula.

(5) La coacervación puede realizarse a baja temperatura, lo que conduce a una reducción en el coste porque se disminuye al mínimo cualquier calefacción.

(6) El hecho de que la cantidad de material formador de mem-
15 brana de pared sea grande, permite flexibilidad en el procedimiento de encapsulación, lo que se prefiere desde el punto de vista de control.

Por lo tanto, las cápsulas microscópicas, preparadas según este invento, tienen una membrana de pared más gruesa con una pe-
20 queña porosidad y tienen las características arriba descritas en la producción de las mismas.

Como se ha descrito arriba, este invento se refiere a un pro-
cedimiento para preparar microcápsulas, teniendo una gruesa mem-
brana de pared con un pequeño grado de prosidad, por causar una
25 coacervación compleja de materiales de coloide conocidos convencionales en presencia de un compuesto según este invento en una pequeña cantidad, antes del procedimiento de tratamiento previo de endurecimiento, que es convencional o bien conocido (según se describe a continuación).

30 En este invento se realiza la encapsulación microscópica,

400342



por la que se revisten gotitas de aceite, por coacervación compleja, resultante de la dilución con agua y/o ajuste del pH.

5 La formación del coacervado complejo basado en separación de fase de líquido-líquido se basa en la separación de la combinación de por lo menos dos clases de coloides hidrófilos en una fase rica en coloide y una fase pobre en coloide. En la coacervación compleja son necesarias por lo menos dos clases de coloides hidrófilos cada una con una carga eléctrica opuesta, como un coloide de coacervación, siendo gelizable por lo menos uno de los coloides,

10 Productos naturales y sintéticos tales como gelatina, agar-agar caseína, alginato, goma arábiga, carragenina, etc. se incluyen entre los coloides hidrófilos.

15 Son materiales, que pueden usarse para formar el núcleo de cada una de las cápsulas, aquellos que se presentan naturalmente, tales como aceites minerales, aceites de origen animal, aceites vegetales y semejantes, y aceites sintéticos. Son ejemplos de aceites minerales, el aceite de petróleo y las fracciones destiladas del mismo, tales como queroseno, gasolina, nafta y aceite de parafina. Son ejemplos de aceites de origen animal, aceite de pescado
20 y aceite de manteca. Son ejemplos de aceites vegetales, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de ricino, aceite de maíz y semejantes. Son ejemplos de aceites sintéticos, derivados de bifenilo, tales como diclorobifenilo y triclorobifenilo, derivados de ácido fosfórico, tales como trifenil fosfato, derivados de naftaleno, tales como alquil naftalenos (por ejemplo, isopropil naftaleno) derivados de ftalato, tales como dietilftalato y dibutil ftalato y dioctilftalato, derivados de salicilato, tales como etil-salicilato y semejantes.

25 La adición de un agente superficie activo aniónico, catiónico
30 o no iónico a la emulsión conteniendo gotitas de aceite, que de-

400342²⁴



ban dispersarse como núcleos en agua, es preferible porque estos materiales impiden reversión de fase es decir la formación de una emulsión de agua en aceite. Puede prepararse una emulsión de aceite en agua emulsionando gotitas de aceite como núcleos en una solución acuosa de coloides hidrófilos, debiendo ser uno de ellos un material para formar pared.

La emulsión resultante es diluida con agua y el pH de la misma es ajustado para depositar el coacervado alrededor de las gotitas de aceite emulsionadas. El coacervado, depositado sobre la superficie de las gotitas de aceite, después del procedimiento de coacervación, se enfria desde el exterior del recipiente para gelificar la membrana de pared. Con el fin de endurecer la membrana de pared, se efectúa la adición, por ejemplo, de formaldehído, y el pH del sistema se ajusta hacia el lado alcalino. Además, se usa calentamiento para acelerar el endurecimiento de la pared de cápsula, reforzando por ello la resistencia al calor de las cápsulas obtenidas.

El compuesto obtenido según este invento, es decir el copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico o el derivado del mismo, los sulfonatos de polivinilo de benceno y el copolímero de ácido acrílico o metacrílico o sales del mismo, empleados en el procedimiento de este invento en una pequeña cantidad, no se usa predominantemente como un principal material formador de membrana de pared, sino que más bien se usa como un agente inductor de coacervación, que compensa la baja fuerza de electrolito del material coloidal, cargado negativamente, por lo que se refuerza la interacción eléctrica entre los materiales de coloides, para depositar el coacervado complejo más eficazmente sobre la superficie de las gotitas de aceite.

El uso combinado de los materiales seleccionados entre los

400342



polímeros de acetato de vinilo-ácido maléico, sulfonatos de poli-
vinil-benceno y los polímeros acrílicos antes de inducirse la coa-
cervación, incrementa la cantidad de aglutinante depositado sobre
la superficie de las gotitas de aceite.

5 Como se ha descrito anteriormente, cuando las gotitas de acei-
te hidrófobo se someten a la encapsulación microscópica en un sis-
tema binario, un compuesto de este invento, en lugar de un material
coloide cargado negativamente, tal como goma arábiga, junto con un
10 material coloide cargado positivamente, tal como gelatina, ocurre
coagulación en el procedimiento de coacervación, debido a la gran
fuerza de electrolito de dicho copolímero, no obteniéndose cápsulas
típicas.

 Por lo tanto, el procedimiento de este invento comprende el
uso de un compuesto según este invento, no como un material forma-
15 dor de pared de membrana, sino como un agente inductor de coacerva-
ción en una cantidad muy pequeña para reforzar la interacción eléc-
trica por lo menos entre dos clases de coloides cargados opuesta-
mente.

 La cantidad de copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico,
20 que debe añadirse en el procedimiento de este invento varía desde
alrededor de 1/400 hasta alrededor 1/10, preferentemente desde al-
rededor de 1/160 hasta alrededor de 1/30 de peso basado en el impor-
te total de los coloides hidrófilos (por ejemplo gelatina y goma
arábiga).

25 Cuando se añade más de una cantidad aproximada de 1/10, la
coagulación ocurre en el procedimiento de coacervación.

 La cantidad del polímero o copolímero de vinilbencenosulfonato,
que debe añadirse en este invento, es desde alrededor de 1/1000 has-
ta alrededor de 1/10 preferentemente desde 1/600 hasta 1/30 del im-
30 porte total de los coloides hidrófilos (por ejemplo, gelatina + go-

400342



ma arábiga). Cuando se añade más de 1/10 en cantidad, ocurre coagulación en el proceso de coacervación.

La cantidad del copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico (o de las sales del mismo) que deban añadirse en el presente invento es desde alrededor de 1/400 hasta alrededor de 1/10 de la cantidad total de los coloides hidrófilos (es decir la gelatina cargada positivamente + la goma arábica cargada negativamente). Una cantidad preferida es desde alrededor de 1/160 hasta alrededor de 1/30. La adición de más de aproximadamente 1/10 causa coagulación en la etapa de coacervación.

El efecto del agente inductor, es decir, del copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico, usado en este invento se describe más abajo, usando, por ejemplo, la sal de sodio de un copolímero de vinil acetato-monoetil maleato teniendo un peso molecular medio de alrededor de 20.000, un bencenosulfonato de pclivinilo de potasio de un peso molecular medio de alrededor de 130.000 o un copolímero de acrilato de sodio-acriloil morfolina de un peso molecular medio de alrededor de 470.000. Para comparación con el método encapsulador de dilución con agua y ajuste de pH, como se describe en los ejemplos de la memoria descriptiva de la patente de EE.UU. nº 2.800.457, la coacervación compleja del sistema de gelatina-goma arábica se usa, por ejemplo, cuando el pH de la coacervación compleja se ajusta a 4,5 en una mezcla de 12 partes de coloides (6 partes de gelatina y 6 partes de goma arábica) y 210 partes de agua, la cantidad de coacervado complejo depositada es de 81% respecto a gelatina. Sin embargo, cuando la encapsulación se realiza bajo las mismas condiciones arriba descritas pero (1) con la ulterior adición de solamente 0,15 partes del copolímero de vinil acetato-ácido maléico, arriba descrito (correspondiente al 13% de peso basado en el peso total de los materiales coloides)

400342



la cantidad de coacervado complejo depositado aumenta a 93% respecto a gelatina, (2) añadiendo ulteriormente solo 0,05 parte del polivinil-benceno sulfonato, arriba descrito (0,4% basado en el peso total de los materiales coloides) la cantidad del coacervado complejo depositado aumenta a 94% respecto a gelatina, y (3) con la ulterior adición de solamente 0,15 parte del copolímero de acrilato sódico-acrililoil morfolina, arriba descrito, la cantidad de coacervado complejo depositado aumenta a 90% respecto a la gelatina. Como otro ejemplo más marcado, cuando se realiza la encapsulación a un pH de coacervación del 4,5 en una mezcla de 9 partes de coloides (6 partes de gelatina y 3 partes de goma arábica) y 180 partes de agua, reduciendo la cantidad de goma arábica a la mitad, el efecto marcado de la sal sódica del copolímero de vinil acetato-monoetil maleato, arriba descrito, el polivinil bencenosulfonato arriba descrito y el copolímero de acrilato sódico-acrililoil morfolina, arriba descrito, se ilustra en la tabla siguiente.

Procedimiento encapsulador	Cantidad de gelatina depositada
20 Procedimiento descrito en la memoria de la patente EE.UU. número 2.800.457	65%
Procedimiento de este invento (añadiendo 0,15 parte del copolímero de vinil acetato-ácido maléico correspondiente a 1,7% de coloides)	83%
25 Procedimiento de este invento (añadiendo 0,5 parte del polivinil bencenosulfonato correspondiente a 0,6% de los materiales coloides)	83%
Procedimiento de este invento (añadiendo 0,15 parte de copolímero de acrilato sódico-acrililoil morfolina correspondiente a 1,7% de coloides)	80%

De estos resultados puede observarse que la cantidad de coacervado depositado, que se produce por la coacervación compleja con encapsulación causada por la combinación de dilución, con agua y ajus-

400342

24 MAR



te de pH como se describe en la memoria de la patente de EE.UU. núm. 2.800.457 usando 6 partes de gelatina y 6 partes de goma arábica como materiales formadores de membrana de pared, es aproximadamente la misma que la cantidad de coacervado depositado que se produce por la coacervación compleja en este invento, usando 6 partes de gelatina y 3 partes de goma arábica, reduciéndose la goma arábica a la mitad, como materiales formadores de membrana de pared, y añadiendo 0,15 parte de sal de sodio del copolímero de vinil acetato-monoetil maleato, añadiendo 0,05 parte del poli-
vinil bencenosulfato sódico, o añadiendo 0,15 parte de copolímero de acrilato sódico-acriloil morfolina. Esto permite una gran reducción en la cantidad necesaria de goma arábica debido al efecto inductor de coacervación de los compuestos de este invento, lo que conduce a una gran reducción del coste.

Como se ha descrito anteriormente, añadiendo, en una cantidad bastante pequeña, los compuestos de este invento, a una mezcla de más de dos clases de coloides, que están opuestamente cargados, la cantidad de los materiales coloides restantes en la solución acuosa disminuye, y la cantidad de los materiales coloides, usados para la deposición de coacervado, aumenta para producir cápsulas microscópicas, teniendo una gruesa membrana de pared y una baja porosidad.

Las desventajas del método de encapsulación usando coacervación, residen en la formación de cápsulas, que contienen múltiples gotitas de aceite y usando una gran cantidad de tiempo para endurecer la membrana de pared (por ejemplo, se necesita más de un día en presencia de un agente endurecedor), etc. Es útil combinar el procedimiento de este invento con el procedimiento, que mejora tales inconvenientes (tal como el descrito en la memoria de la patente alemana núm. 1.939.624). Es decir, que cápsulas de núcleos múlt

400342



tiples, consistentes en granos múltiples también puede prepararse
opcionalmente, así como cápsulas mono-nucleares consistentes en un
grano, por un tratamiento de endurecimiento de breve tiempo, com-
binando el procedimiento de este invento, dicho objetivo puede ser
5 alcanzado a una concentración todavía más alta.

A causa de que en el tratamiento previo de endurecimiento,
añadiendo un agente preventivo de choque, es posible variar el
pH hacia el lado alcalino inmediatamente bajo condiciones de coa-
cervación, que son insuficientes para preparar cápsulas mono-nu-
10 cleares (es decir, bajo elevada concentración de coloides) en la
presencia de aldehidos, como agentes endurecedores para gelatina.

Por el término "choque" como se usa en esta memoria, se en-
tiende la elevación rápida de viscosidad, que ocurre cuando el
pH del sistema aproximadamente alcanza el punto isoeléctrico de
15 la gelatina, al realizar el tratamiento previo de endurecimiento
de la solución de cápsula de coacervación conteniendo la gelati-
na. El término de "agente preventivo de choque" significa una so-
lución que previene el "choque".

Puede comprenderse por la descripción arriba dada que el pro-
20 cedimiento de este invento es extremadamente útil para producir
cápsulas microscópicas. Este invento se describirá además ulte-
riormente con mayor detalle por los siguientes ejemplos, pero es-
te invento no deberá ser interpretado como limitado al mismo.

En los ejemplos siguientes se examinó la resistencia al ca-
25 lor de cápsulas disolviendo lactona violeta cristal en un aceite
a la concentración de 2% de peso respecto al aceite, revistiendo
las cápsulas resultantes sobre un papel de base, después de efec-
tuar el ensayo de resistencia al calor en una caja de secadora de
aire caliente, determinando si la superficie de papel con arcilla
30 era coloreada o no lo era cuando se superponía una superficie re-

400342 24



vestida con cápsulas, sobre la superficie del papel de arcilla.

El papel de arcilla fue preparado dispersando 100 partes de tierra ábala ácida, elaborada con ácido sulfúrico en 300 partes de agua conteniendo 6 partes de una solución acuosa de hidróxido sódico, después de dispersar con un homogeneizador, añadiendo 40 partes de un látex estireno-butadieno (marca de comercio: Dowlatex, fabricado por la Dow Chemical Co.), después revistiendo con una barra revestidora, de tal manera que los materiales sólidos revestidos en el mismo sean de 12 g/m², sobre un papel de base de 50 g/m².

En los siguientes ejemplos "partes" son de peso.

La composición de copolímero y la viscosidad intrínseca del copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio, usado en los siguientes ejemplos, se indica en la tabla 1. Estos copolímeros fueron producidos por polimerización de solución acuosa en un disolvente mixto de agua-alcohol etílico usando persulfato de potasio, peróxido de hidrógeno benzoil peróxido o semejantes, como un iniciador.

Tabla 1

Copolímero	Copolímero nº	Mol % de vinil bencenosulfonato de potasio en el copolímero	Viscosidad intrínseca* (η) (lg/100ml)
Copolímero de vinil bencenosulfonato de potasio-acrilóil morfolina	1	53,7	0,62
Copolímero de vinil bencenosulfonato de potasio-acrilamida	2	52,8	0,98
Copolímero de vinil bencenosulfonato de potasio-vinilpirrolidona	3	67,3	0,65
Copolímero de vinil bencenosulfonato de potasio-morfolino-metil-acrilamida	4	62,1	0,53
Copolímero de vinil bencenosulfonato de potasio-metoximetil-acrilamida	5	58,5	0,41

400342 24



Los copolímeros de ácido acrílico o metacrílico (o sales de los mismos) y la composición y viscosidad intrínseca de los copolímeros usados en los ejemplos se ilustran en la tabla 2 más abajo. Estos copolímeros fueron obtenidos por polimerización de solución acuosa en una mezcla de agua-alcohol etílico, usando un iniciador, tal como persulfato de potasio y peróxido de benzoilo.

Tabla 2

Copolímero	Copolímero nº	Mol % de acrilato sódico en el copolímero	Viscosidad intrínseca* (η) (lg/100ml)
Copolímero de acrilato sódico-acriloilo	6	76,2	0,552
Copolímero de acrilato sódico-acrilamida	7	82,6	0,385
Copolímero de metacrilato sódico-vinil pirrolidona	8	64,7	0,534
Copolímero de acrilato sódico-morfolinometil acrilamida	9	63,5	0,641
Copolímero de acrilato sódico-metoximetil acrilamida	10	55,7	0,575

* La viscosidad intrínseca se determina a 30°C usando un NaNO_3 1N como disolvente.

Ejemplo 1

6 partes de gelatina, elaborada con ácido, teniendo un punto isoeléctrico de 7,8 y 6 partes de goma arábiga se disolvieron en 30 partes de agua a 40°C. Después de añadir 0,5 partes de aceite rojo de Turquía a ello, como emulgador, se añadieron 30 partes de diclorodifenilo conteniendo 2% de lactona violeta cristal (mencionado a continuación como "CVL") a la solución de coloide con vigorosa agitación para emulsionar y formar una emulsión de aceite en agua, in-

400342

24



5 terrumpiéndose la agitación cuando el tamaño de las gotitas de aceite llegó a ser de 6 - 10 μ . A esto se añadieron 210 partes de agua calentada a 45°C, en que se había disuelto previamente 1,35 partes de una solución acuosa al 11% de la sal sódica de copolímero de acetato de vinilo-monoetil maleato (peso molecular medio, alrededor de 20.000). El pH del mismo fue entonces ajustado a 4,5 añadiendo a gotas ácido acético al 50% con continuación de la agitación. Después de mantener la solución a esta temperatura durante 15 minutos, con agitación, el recipiente fue enfriado externamente para 10 causar gelación y solidificar la pared coloidal. Se continuó la agitación. A una temperatura de 15°C se añadieron a ello 3 partes de solución al 37% de formaldehído. Cuando la temperatura de ello bajó a 10°C, se comenzó la adición de una solución al 10% de hidróxido sódico, gota a gota, que se continuó lentamente durante un 15 día y una noche para ajustar el pH a 10. Esta solución entonces fue calentada a 50°C durante un periodo de 20 minutos. Las cápsulas así obtenidas fueron multinucleares, y su tamaño fue mayor de 30 μ .

20 La encapsulación de este invento procuró cápsulas teniendo una gruesa membrana de pared y baja porosidad y, en comparación con procedimiento, en que no fue usada la sal de sodio de copolímero de acetato de vinilo-monoetil maleato (descrito en la memoria de la patente de EE.UU. 2.800.457) La cantidad de coloide, contribuyente a formar la membrana de pared de cápsulas, aumentó por aproximadamente 10%.

25 El procedimiento de encapsulación con una alta concentración y con breve tiempo de tratamiento endurecedor, usando un agente preventivo de choque, se ha descrito. Los siguientes Ejemplos 2 - 7 ilustran el procedimiento de encapsulación combinando estos agentes preventivos de choque y el agente inductor de coacervación de este 30 invento.

400342



Ejemplo 2

6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoelectrico de 7,94, y 6 partes de goma arábica se disolvieron en 30 partes de agua a 40°C. Después de añadir 0,5 parte de aceite rojo de Turquía a ello como emulsionante, se añadieron al coloide con vigorosa agitación, 30 partes de diclorodifenilo, conteniendo 2% de CVI, para emulsionar y formar una emulsión de aceite en agua, interrumpiéndose la agitación cuando el tamaño de las gotitas de aceite llegó a 6 - 10 μ . A esto se añadieron 180 partes de agua, calentada a 45°C, en que se habian disuelto previamente 1,35 partes de una solución acuosa al 11% de sal de sodio de copolímero de vinil acetato-monoetil maleato, descrito en el Ejemplo 1. El pH de ello después se ajustó a 4,5 añadiendo a gotas ácido acético al 50% con agitación. Después de mantener la solución a esta temperatura durante 15 minutos con agitación, el recipiente fue enfriado externamente para causar gelación y para solidificar la pared de coloide. Se continuó la agitación. Cuando la temperatura de la solución bajó a 15°C, se añadieron a ello 3 partes de una solución al 37% de formaldehido. A una temperatura de 10°C se añadieron a ello 25 partes de carboximetil celulosa (grado de eterificación: 0,75) como sal de sodio. El pH de la solución fue ajustado a 10 añadiendo a gotas una solución al 10% de hidróxido sódico durante un periodo de 15 minutos. Esta solución fue entonces calentada a 50°C durante un periodo de 20 minutos para obtener una solución conteniendo cápsulas teniendo una excelente resistencia al calor. Casi todas las cápsulas en esta solución fueron observadas como cápsulas mononucleares conteniendo sólo una gotita de aceite. Después de revestir esta solución de cápsulas sobre un papel de base, se sometió a ensayos de resistencia al calor durante 3 horas en una caja secadora mantenida a 150°C. Este papel revestido de cápsula

400342



fue superpuesto a un papel con arcilla y se efectuó duplicación usando un bolígrafo para obtener una clara marca coloreada.

Con el fin de demostrar la superioridad del método de encapsulación en estos Ejemplos, respecto a los métodos convencionales de encapsulación, el resultado obtenido, usando un procedimiento, en que no fue usada la sal sódica de copolímero de vinil acetato-maleato, se expone para comparación en la tabla siguiente.

	Ejemplo 2	Ejemplo de Comparación
10 Cantidad de gelatina depositada	93%	81%
Viscosidad a 10°C	30 CP	75 CP
Viscosidad al añadir álcali a gotas	27 CP	42 CP

Como resulta obvio de los resultados contenidos en la tabla precedente, se obtiene una gran ventaja, porque aumenta la cantidad depositada y porque la viscosidad disminuye grandemente.

También en los siguientes Ejemplos 3-6 se muestran en las Tablas como ejemplos de comparación respecto a la cantidad depositada y la viscosidad, los resultados obtenidos usando procedimientos, en que no se usa un copolímero de vinil acetato-ácido maléico o un derivado del mismo.

Ejemplo 3

A 6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoeléctrico de 8,1 con adición de 3 partes de goma arábiga, se agregaron 6 partes de una solución acuosa al 2% de la sal sódica de copolímero de vinil acetato-ácido maléico, teniendo un peso molecular medio de alrededor de 230.000, después la mezcla resultante fue añadida a 30 partes de agua a 40°C. A la solución coloide obtenida añadiendo a ello 0,5 partes de aceite rojo de Turquía como emulsionante, se añadieron 30 partes de diclorodifenilo, conteniendo 2% de

400342

24



5 OVL, con vigorosa agitación, para emulsionar y formar una emulsión
 de aceite en agua, interrumpiéndose la agitación cuando el tamaño
 de las gotitas de aceite en ello llegó a ser de 8 - 10 μ . Se añá-
 dieron a ello 140 partes de agua calentada a 45°C. Su pH fue ajus-
 tado a 4,5 añadiendo a gotas ácido acético al 50%, con continuación
 de la agitación. La solución fue enfriada externamente respecto al
 recipiente a 8°C. 3 partes de formaldehído al 37% fueron vertidas
 dentro y 30 partes de una solución acuosa al 5% de sulfato de celu-
 losa (grado de esterificación: 0,83) se añadieron a ello. El pH del
 10 sistema fue ajustado a 10 añadiendo una solución acuosa al 20% de
 hidróxido sódico, a gotas, durante un periodo de 15 minutos. La
 temperatura de la solución entonces fue elevada a 50°C, calentando
 para incrementar la resistencia al calor de las cápsulas. Las cápsu-
 las, así obtenidas, fueron mononucleares y no se observó ninguna
 15 anomalía en el ensayo de resistencia al calor.

Ejemplo Ejemplo de Comparación

Cantidad de gelatina depositada	81%	65%
Viscosidad a 10°C	45 CP	62 CP
Viscosidad al añadir álcali a gotas	57 CP	252 CP

Ejemplo 4

25 6 partes de gelatina elaborada con ácido, teniendo un punto
 isoelectrico de 7,98, y 6 partes de goma arábica se disolvieron en
 30 partes de agua a 40°C. A la solución coloide obtenida añadiendo
 a ello 0,5 partes de aceite rojo de Turquía como emulsionante, se
 añadieron 30 partes de dicrodifenilo, conteniendo 2% de OVL, con vi-
 gorosa agitación, para emulsionar y formar una emulsión de aceite
 en agua, interrumpiéndose la agitación cuando el tamaño de las goti-
 30 tas de aceite en ello llegó a ser de 6 - 10 μ . 180 partes de agua

400342



calentada a 45°C fueron añadidas a ello. Su pH entonces fue ajustado a 4,3 añadiendo solución acuosa al 50% de ácido sulfúrico a gotas, continuando la agitación. Después de mantener la solución a esta temperatura durante 15 minutos agitando, el recipiente fue en
5 friado exteriormente. Se continuó la agitación. Cuando la temperatura de la solución bajó a 17°C, se añadieron a ello 10 partes de una solución acuosa de la sal de sodio de un copolímero de vinil acetato-monoetil maleato, teniendo un peso molecular medio de alrededor de 110.000 y, cuando la temperatura bajó a 15°C, se añadieron a ello 3 partes de solución al 37% de formaldehído. Cuando su
10 temperatura bajó además a 10°C se añadieron a ello 35 partes de solución acuosa al 5% de ácido péctico. Su pH fue entonces ajustado a 10 añadiendo una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a gotas durante un periodo de 15 minutos. Además, la temperatura de
15 esta solución fue elevada a 50°C durante un periodo de 20 minutos con agitación para obtener cápsulas mononucleares excelentes en resistencia al calor.

Ejemplo 5

30 partes de un aceite mixto comprendiendo parafina clorada
20 (marca de comercio: TOYOPARAX A-40, siendo el contenido de cloro 4%, fabricado por Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.) y queroseno (siendo la relación de peso 4:1) se emulsionaron en un sol de coloi de, comprendiendo 4 partes de goma arábica, 0,5 parte de un copolímero de vinil acetato-ácido maléico (marca de comercio: TAMANORI
25 NH, fabricado por Arakawa Rinsan Chemical Co. Ltd., conteniendo 20,5% de ingredientes sólidos, viscosidad a 25°C siendo de 250 CP) y 25 partes de agua caliente para formar una emulsión de aceite en agua. Se interrumpió la agitación con el diámetro de grano máximo de las gotitas de aceite que llegó a 10 μ . Esta solución se añadió
30 a una solución de gelatina, comprendiendo 6 partes de gelatina tra-

400342



tada al ácido, teniendo un punto isoelectrico de 7,9, y 165 partes de agua calentada a 45°C. Su pH fue ajustado a 4,2 añadiendo una solución acuosa al 5% de ácido succínico con agitación. La solución fue enfriada al exterior del recipiente con lenta agitación,

5 para causar gelación y solidificar la pared de la membrana de coacervado. 3 partes de glutaraldehído al 30% fueron añadidas a ello a una temperatura de solución de 10°C y entonces se añadieron a ello 30 partes de una solución acuosa al 5% de fosfato de celulosa (grado de esterificación 0,85). El pH del sistema fue ajustado a

10 10 añadiendo a gotas una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico durante un periodo de 10 minutos. La solución de cápsula fue calentada a 50°C para obtener cápsulas endurecidas.

Ejemplo 5

Ejemplo de Comparación

15	Cantidad de gelatina depositada	87%	72%
	Viscosidad a 10°C	50 CP	70 CP
	Viscosidad al añadir álcali a gotas	64 CP	170 CP

Ejemplo 6

20 El Ejemplo 3 fue duplicado, excepto que se añadieron 135 partes de agua para dilución y que el pH fue ajustado a 4,2 y que se usaron 40 partes de solución acuosa de 5% de nucleato de sodio. Las cápsulas así obtenidas fueron mononucleares y no se observó ninguna anomalía en el ensayo de resistencia al calor.

Ejemplo 7

25 6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoelectrico de 7,8 y 6 partes de goma arábica se disolvieron en 30 partes de agua a 40°C. Después de añadir 0,5 parte de aceite rojo de Turquía a ello como emulsionante, se añadieron 30 partes de

30 diclorodifenilo, conteniendo 2% de OVL, a la solución de coloide

400342



con vigorosa agitación para emulsionar y formar una emulsión de aceite en agua, interrumpiéndose la agitación cuando el tamaño de las gotitas de aceite llegó a 6 - 10 μ . A esto se añadieron 210 partes de agua calentada a 45°C, en que se habían disuelto previamente 1,0 parte de una solución acuosa al 5% de sulfonato de polivinilbenceno de potasio. Su pH fue entonces ajustado a 4,5 por adición a gotas de ácido acético al 50%, con una continuación de la agitación. Después de mantener la solución a esta temperatura durante 15 minutos con agitación, el recipiente fue enfriado/externamente para causar gelación y para solidificar la pared coloidal. Se continuó la agitación. Cuando la temperatura de la solución bajó a 15°C, se añadieron a ello 3 partes de una solución de formaldehído al 37%. Cuando la temperatura de ello bajó además a 10°C se comenzó la adición de solución al 10% de hidróxido sódico gota a gota, que se continuó lentamente durante un día y una noche para ajustar el pH a 10. Esta solución entonces fue calentada a 50°C durante un periodo de 20 minutos. Las cápsulas así obtenidas, fueron de número nuclear múltiple y su tamaño fue de más de 30 μ .

La encapsulación de este invento procuró cápsulas teniendo gruesa membrana de pared y baja porosidad y, en comparación con un procedimiento, en que no se había usado polivinilbencenosulfonato de potasio (descrito en la memoria de la patente de EE.UU. No. 2.800.457) la cantidad de coloide, contribuyente a formar membrana de pared de cápsulas, aumentó en 13%.

Ya se ha presentado el procedimiento de encapsulación con alta concentración y con tratamiento de endurecimiento de breve tiempo usando un agente preventivo de choque. Los siguientes Ejemplos 8 - 12 ilustran el procedimiento encapsulador combinando estos agentes preventivos de choque y el agente inductor de coacción de este invento.

400342



Ejemplo 8

6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoe
léctrico de 7,94 y 6 partes de goma arábica, se disolvieron en 30
partes de agua a 40°C. Después de añadir 0,5 parte de aceite rojo
5 de Turquía a ello como un emulsionante, se añadieron 30 partes de
diclorodifenilo conteniendo 2% de CVL a la solución coloidal con vi
gorosa agitación para emulsionar y formar una emulsión de aceite
en agua, interrumpiéndose la agitación cuando el tamaño de las go
titas de aceite llegó a ser de 6 - 10 μ . A esto se añadieron 180
10 partes de agua calentada a 45°C, en que se habían disuelto previa
mente 1,2 partes de una solución acuosa al 10% de copolímero de
vinilbencenosulfonato de potasio-acrilóil-morfolina (Copolímero
No. 1 en la tabla 1). El pH entonces fue ajustado a 4,5 añadiendo
ácido acético al 50% disperso con agitación. Después de mantener
15 la solución a esta temperatura durante 15 minutos con agitación,
el recipiente fue enfriado exteriormente para causar gelación y
solidificar la pared coloidal depositada. Se continuó la agitación.
Cuando la temperatura de la solución bajó a 15°C, se añadieron a
ello 3 partes de solución de formaldehído al 37%. Cuando su tempe
20 ratura siguió bajando a 10°C, se añadieron a ello 25 partes de car
boximetil celulosa al 5% (usualmente vendida como la sal de sodio)
(grado de eterificación: 0,75). El pH de la solución fue ajustado
a 10 por adición a gotas de una solución al 10% de hidróxido sódico
durante un periodo de 15 minutos. Esta solución entonces fue ca
25 lentada a 50°C con agitación durante un periodo de 20 minutos para
obtener una solución conteniendo cápsulas, teniendo excelente resis
tencia al calor. Casi todas las cápsulas en esta solución fueron
observadas por un microscopio como teniendo cápsulas mononucleares
de una gota de aceite emulsionada. Después de revestir esta solu
30 ción de cápsulas sobre un papel de base, se sometió a un ensayo de

400342



resistencia de calor durante 3 horas en una caja desecadora mantenida a 150°C. Este papel revestido de cápsulas fue superpuesto a un papel con arcilla y se realizó duplicación usando un bolígrafo para obtener una marca coloreada clara.

5 Con el fin de explicar la superioridad del método encapsulador de este Ejemplo respecto al método encapsulador convencional, el procedimiento, en que no se usa copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio-acriloilmorfolina, se expone abajo como un ejemplo de comparación.

10

Ejemplo 8

Ejemplo de Comparación

Cantidad de gelatina depositada	93%	81%
Viscosidad a 10°C	12 CP	75 CP
15 Viscosidad al añadir álcali a gotas	26 CP	42 CP

Como es obvio de los resultados contenidos en la tabla de arriba, se obtiene una gran ventaja, porque la cantidad depositada aumenta y porque disminuye grandemente la viscosidad.

20

También en los siguientes Ejemplos 9 - 12 se exponen procedimientos, en que no se usa copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio en las Tablas como ejemplos de comparación respecto a la cantidad depositada y a la viscosidad.

Ejemplo 9

25

A 6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoeléctrico de 8,1 y 3 partes de goma arábiga, se añadieron 2 partes de una solución acuosa al 8% de copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio-acrilamida (Copolímero No. 2 de la Tabla 1) y después la mezcla resultante fue añadida a 30 partes de agua a 40°C. A la solución coloide, obtenida añadiendo a ello 0,5 partes de aceite rojo de Turquía como un emulsionante, se añadieron 30

30

400342 24



partes de diclorodifenilo, conteniendo 2% de CVL, con vigorosa agi-
 tación para emulsionar y formar emulsión de aceite en agua, inte-
 rrumpiéndose la agitación cuando en ello el tamaño de las gotitas
 de aceite llegó a ser de 8 - 10 μ . 140 partes de agua calentada
 5 a 45°C se añadieron a ello. El pH entonces fue ajustado a 4,5 aña-
 diendo ácido acético al 50% a gotas con una continuación de la agi-
 tación. La solución fue enfriada a 8°C. 3 partes de formaldehido
 a 37% se vertieron en ello y se añadieron 30 partes de solución
 acuosa al 5% de sulfato de celulosa (grado de esterificación: 0,83).
 10 El pH del sistema fue ajustado a 10, añadiendo una solución acuosa
 al 20% de hidróxido sódico a gotas, durante un periodo de 15 minu-
 tos. La temperatura de la solución fue aumentada a 50°C calentando
 para incrementar la resistencia al calor de las cápsulas. Las cáps-
 15 ulas así obtenidas, fueron mononucleares y no se observó ninguna
 anomalía en el ensayo de resistencia al calor.

Ejemplo 9

Ejemplo de Comparación

	<u>Ejemplo 9</u>	<u>Ejemplo de Comparación</u>
20	Cantidad de gelatina depositada	84%
	Viscosidad a 10°C	25 CP
	Viscosidad después de añadir álcali a gotas	41 CP
		65%
		62 CP
		252 CP

Ejemplo 10

6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto
 isoeléctrico de 7,98 y 6 partes de goma arábiga se disolvieron en
 25 30 partes de agua a 40°C. A la solución de coloide, obtenida aña-
 diendo a ello 0,5 parte de aceite rojo de Turquía como emulsionante,
 se añadieron 30 partes de diclorodifenilo, conteniendo 2% de CVL
 con vigorosa agitación para emulsionar y formar una emulsión de
 aceite en agua, discontinuándose la agitación cuando el tamaño de
 30 las gotitas de aceite llegó a 6 - 10 μ . 180 partes de agua a 45°C se

24

400342



añadieron a ello. Su pH entonces fue ajustado a 4,3 añadiendo una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico a gotas, continuándose la agitación. Después de mantener la solución a esta temperatura durante 15 minutos con agitación, se enfrió el recipiente desde el exterior. Se continuó la agitación. Cuando la temperatura de la solución bajo a 17°C, se añadieron a ello 4 partes de una solución acuosa al 5% de copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio-vinilpirrolidona (copolímero No. 3) y, cuando la temperatura bajo a 15°C, se añadieron a ello 3 partes de solución al 37% de formaldehído. Cuando la temperatura de ello bajó además a 10°C, se añadieron 35 partes de una solución acuosa al 5% de ácido péctico. Su pH fue entonces ajustado a 10 añadiendo a gotas una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico durante un periodo de 15 minutos. Además, la temperatura de esta solución fue elevada a 50°C durante un periodo de 20 minutos con agitación, para obtener cápsulas mononucleares, excelentes en resistencia al calor.

Ejemplo 11

30 partes de un aceite mixto, comprendiendo una parafina clorada (marca de comercio: TOYOPARAX A-40, siendo el contenido de cloro de 40%, fabricada por Toyo Soda Manufacturing Co. Ltd.) y queroseno (4:1) conteniendo 2% de CVL en ello, se emulsionaron en un sol coloide comprendiendo 4 partes de goma arábiga, 0,8 partes de una solución acuosa de 10% de copolímero de vinilbencenosulfonato-morfolinometilacrilamida (Copolímero No. 4) y 25 partes de agua caliente para formar una emulsión de aceite en agua. Se interrumpió la agitación cuando el diámetro máximo de grano de las gotitas de aceite llegó a ser de 10μ . Esta solución fue agregada a una solución de gelatina comprendiendo 6 partes de una gelatina tratada al ácido teniendo un punto isoeléctrico de 7,9 y 165 partes de agua, calentada a 45°C. Su pH fue ajustado a 4,2 añadiendo una

400342



solución acuosa al 5% de ácido succínico con agitación. La solución fue enfriada externamente con lenta agitación para causar gelación y para solidificar la membrana de pared del coacervado. 3 partes de glutaraldehído al 30% se añadieron a ello a 10°C, y entonces se añadieron a ello 30 partes de una solución acuosa al 5% de fosfato de celulosa (grado de esterificación: 0,85). El pH del sistema fue ajustado a pH 10 añadiendo a gotas una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico durante un periodo de 10 minutos. La solución de cápsulas fue calentada a 50°C para obtener cápsulas endurecidas.

Ejemplo 11

Ejemplo de Comparación

Cantidad de gelatina depositada	88%	72%
Viscosidad a 10°C	34 CP	70 CP
Viscosidad después de añadir álcali a gotas	52 CP	170 CP

Ejemplo 12

Se duplicó el Ejemplo 3, excepto que se usaron 2,5 partes de una solución acuosa al 5% de copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio-metoximetil acrilamida (Copolímero No. 5), en lugar de 2 partes de una solución acuosa al 8% de copolímero de vinilbencenosulfonato de potasio-acrilamida y que se usaron 40 partes de una solución acuosa al 5% de nucleato de sodio como agente preventivo de choque, usando 135 partes de agua para dilución, y ajustando el pH a 4,2. Las cápsulas así obtenidas fueron mononucleares y no se observó ninguna anomalía en el ensayo de resistencia al calor.

Ejemplo 13

6 partes de gelatina tratada al ácido teniendo un punto isoeléctrico de 7,8 y 6 partes de goma arábiga se disolvieron en agua a 40°C y después se añadieron 0,5 partes de aceite rojo de

400342



Turquia como emulsionante. A esta solución se añadió con vigorosa agitación, una solución al 2% disuelta en 30 partes de diclorodifenilo para formar una emulsión de aceite en agua. La agitación fue detenida cuando el tamaño de la gotita de aceite se hizo de 6-10 μ .

5 5 partes de solución acuosa al 3% de un copolímero de acrilato de sodio-acriloil morfolina (Copolímero No. 6 en la Tabla 2) se añadieron al agua a 45°C para producir 210 partes de solución caliente. Esta solución fue añadida a la arriba descrita emulsión de aceite en agua. Entonces se añadió ácido acético al 50% a gotas con agitación para ajustar el pH a 4,5. Después de agitar a esta
10 temperatura durante 15 minutos, la mezcla fue enfriada externamente para gelizar la membrana de pared depositada. La agitación fue continuada. Cuando la temperatura de la solución llegó a 15°C, se añadieron 3 partes de solución al 37% de formaldehído. Cuando la temperatura de la solución llegó a 10°C, se añadió a gotas una solución al 10% de hidróxido sódico durante un periodo de un día y una
15 noche para ajustar el pH a 10, con agitación. Esta solución fue calentada a 50°C durante un periodo de 20 minutos, las cápsulas resultantes fueron partículas polinucleares, teniendo un tamaño de partícula mayor de 30 μ .

20 Cuando se ejecutó la formación de cápsulas por este ejemplo, la cantidad del coloide, que contribuyó a la formación de la membrana de la célula aumentó aproximadamente 10% en comparación con la del procedimiento, en que no se había usado copolímero de acrilato de sodio-acriloil morfolina (memoria de la patente de EE.UU. No. 2.800.457) y las cápsulas resultantes tuvieron una gruesa membrana de célula de una baja porosidad.

25 El procedimiento para encapsulación a alta concentración y con endurecimiento durante un breve periodo de tiempo, usando un agente preventivo de choque, ha sido presentado. En los siguientes Ejemplos
30

400342



24 JUN 1972

14 - 17, se ilustra un procedimiento para producir cápsulas en que se usan el agente preventivo de choque y el agente inductor de coagervación del presente invento conjuntamente.

Ejemplo 14

5 6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoe
léctrico de 7,94 y 6 partes de goma arábiga se disolvieron en 30
partes de agua a 40°C y 0,5 partes de aceite rojo de Turquía se
añadieron como emulsionante. A esta solución coloide se añadieron
con vigorosa agitación, una solución de 2% de CVL disuelto en 30
10 partes de diclorodifenilo, para formar una emulsión de aceite en
agua. La agitación fue detenida cuando la gotita de aceite llegó
a 6 - 10 μ . Se añadió agua a 5 partes de una solución al 3% acuosa
de copolímero de acrilato de sodio-acrilato morfolina, como se ha
descrito en el ejemplo 13, a 45°C para preparar 180 partes de una
15 solución caliente. Esta solución fue añadida a la arriba citada
emulsión de aceite en agua. Entonces se añadieron a gotas ácido
acético al 50% con agitación para ajustar el pH a 4,5. Después de
agitar a esta temperatura durante 15 minutos, la mezcla fue enfria
da externamente para gelizar la membrana de pared depositada. Se
20 continuó la agitación. Cuando la temperatura de la solución llegó
a 15°C se añadieron 3 partes de solución al 37% de formaldehído.
Cuando la temperatura de la solución llegó a 10°C, se añadieron
25 partes de una solución acuosa al 5% de carboximetil celulosa
(como la sal de sodio) (grado de eterificación: 0,75) y entonces
se añadió a gotas con agitación durante un periodo de 10 minutos,
una solución al 10% de hidróxido sódico. La solución fue calentada
de nuevo a 50°C durante un periodo de 20 minutos con agitación, pa
ra obtener una solución de cápsulas teniendo excelente resistencia
al calor. En la observación con un microscopio esta solución de
30 cápsulas consistió en cápsulas mononucleares. Después de aplicar

400342



esta solución de cápsulas a papel, el papel fue sometido a un ensa
 yo de resistencia de calor durante 3 horas a 150°C en una caja dese
 cadora. Este papel con cápsulas fue superpuesto sobre un papel re-
 vestido con arcilla y se escribió usando un bolígrafo, por lo que
 5 se formó una copia coloreada distinguible sobre el papel revestido
 de arcilla.

Con el fin de demostrar que el proceso de formación de cápsu-
 la de este ejemplo fue superior al procedimiento anterior, se mues
 tra la siguiente tabla, en que se ilustra para comparación un pro-
 cedimiento en que no se usa el copolímero de acrilato de sodio-acri
 10 loil morfolina.

	<u>Ejemplo 14</u>	<u>Ejemplo de Comparación</u>
Cantidad de gelatina depositada	90%	81%
15 Viscosidad a 10°C	25 CP	75 CP
Viscosidad añadiendo álcali a gotas	32 CP	42 CP

Como resulta claro de los resultados contenidos en esta tabla,
 el presente invento es ventajoso, porque la cantidad depositada au
 20 menta y la viscosidad disminuye notablemente.

En el siguiente ejemplo, la cantidad depositada y la viscosi-
 dad se comparan con aquellas obtenidas con el procedimiento, en que
 no se usa el copolímero de acrilato sódico, cuyos resultados se muestran en la tabla.

Ejemplo 15

25 2 partes de una solución al 5% de un copolímero de acrilato
 de sodio-acrilamida (Copolímero No. 7) se añadieron a una mezcla
 de 6 partes de gelatina tratada al ácido, teniendo un punto isoe
 léctrico de 8,1, y 3 partes de goma arábiga. La mezcla fue disuel
 ta en 30 partes de agua y 0,5 partes de aceite rojo de Turquía se
 30 añadieron como emulsionante. Una solución de 2% de CVL disuelto en

400342



30 partes de diclorodifenilo se añadieron a la arriba citada solución coloide con vigorosa agitación para formar una emulsión de aceite en agua. La agitación se paró cuando el tamaño de la gotita de aceite llegó a 8 - 10 μ . A esta solución se añadieron 140 partes de agua a 40°C. Después se añadieron a gotas, ácido acético al 5% para ajustar el pH a 4,5. La solución fue enfriada externamente para reducir la temperatura de la solución a 8°C. Después se añadieron a ello, a su vez, 3 partes de formaldehído al 37% y 30 partes de solución de sulfato de celulosa al 5% (grado de esterificación: 0,83). El pH del sistema fue ajustado a 10, añadiendo una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico en un periodo de 15 minutos. La solución fue calentada a 50°C para incrementar la resistencia al calor de las cápsulas. Las cápsulas resultantes fueron mononucleares y no se observó ningún fenómeno anormal en el ensayo de resistencia al calor.

Ejemplo 15

Ejemplo de Comparación

Cantidad de gelatina depositada	81%	65%
Viscosidad a 10°C	33 CP	62 CP
Viscosidad al añadir álcali a gotas	57 CP	252 CP

Ejemplo 16

6 partes de gelatina tratada al ácido teniendo un punto isoelectrico de 7,98, y 6 partes de goma arábica se disolvieron en 30 partes de agua a 40°C, y entonces se añadieron como emulsionante, 0,5 partes de aceite rojo de Turquía. 30 partes de una solución al 2% de CVL, disuelto en diclorodifenilo, se añadieron a la solución coloide arriba citada, con vigorosa agitación, para producir una emulsión de aceite en agua. La agitación fue interrumpida cuando el tamaño de la gotita de aceite llegó a 6 - 10 μ . A esta solución

400342

24 MAY



se añadieron 180 partes de agua a 45°C. Después se añadió a gotas una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico con agitación para ajustar el pH a 4,3. Después de agitar durante 15 minutos a esta temperatura, la solución fue enfriada externamente. La agitación
5 fue continuada. Cuando la temperatura de la solución llegó a 17°C, se añadieron 4 partes de una solución acuosa al 5% de un copolíme-
ro de metacrilato sódico-vinilpirrolidona (Copolímero No. 8). Cuan-
do la temperatura llegó a 15°C, se añadieron 3 partes de una solu-
ción al 37% de formaldehído. Cuando la temperatura llegó a 10°C, se
10 añadieron 35 partes de una solución acuosa al 5% de ácido pectíni-
co. A esta solución se añadió a gotas una solución acuosa de hidró-
xido sódico durante un periodo de 15 minutos para ajustar el pH
a 10.

La temperatura de la solución fue elevada de nuevo a 50°C
15 durante un periodo de 20 minutos con agitación por lo que se obtu-
vo una solución de cápsulas mononucleares que tuvo excelente resis-
tencia al calor.

Ejemplo 17

30 partes de una mezcla de aceite compuesta de parafina clo-
rada (marca de comercio: Toyoperlax A-40, contenido de cloro: 40%
20 producido por Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.) y queroseno (re-
lación de peso: 4:1) en que se habían incluido 2% de CVL, se emul-
sionaron en un sol coloide, consistente en 4 partes de goma arábi-
ga, 4 partes de una solución acuosa al 2% de copolímero de acrila-
to sódico-morfonilometil acrilamida (Copolímero No. 9) y 25 par-
25 tes de agua caliente, para producir una emulsión de aceite en
agua. La agitación fue detenida cuando el tamaño máximo de la go-
tita de aceite llegó a 10 μ . Esto se añadió a una solución acuosa
de gelatina, compuesta de 6 partes de gelatina tratada con ácido,
30 teniendo un punto isoeléctrico de 7,9 y 165 partes de agua a 45°C.

400342²⁴



El pH fue ajustado a 4,2 añadiendo una solución acuosa al 5% de ácido succínico, con agitación. La solución fue enfriada externamente con agitación para gelatinizar y solidificar la membrana de pared de coacervado. Cuando la temperatura llegó a 10°C, se añadieron 3 partes de glutaraldehído al 30%, y después se añadieron 30 partes de una solución acuosa al 5% de fosfato de celulosa (grado de esterificación: 0,85). El pH del sistema fue ajustado a 10, añadiendo a gotas una solución acuosa al 20% de hidróxido de potasio. La solución de cápsulas fue calentada a 50°C para producir cápsulas endurecidas.

Ejemplo 17

Ejemplo de Comparación

Cantidad de gelatina depositada	86%	72%
Viscosidad a 10°C	34 CP	70 CP
Viscosidad al añadir álcali a gotas	52 CP	170 CP

Ejemplo 18

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14 usando 9 partes de una solución acuosa al 2% de copolímero de acrilato-metoximetil acrilamida (Copolímero No. 10) en lugar de 2 partes de solución acuosa al 5% de copolímero de acrilato sódico-acrilamida del Ejemplo 14, y se usaron 40 partes de una solución acuosa al 5% de la sal sódica de ácido nucléico como solución preventiva de choque, y 135 partes de agua diluyente a pH 4,2. Las cápsulas resultantes fueron mononucleares y no se observó ningún fenómeno anormal en un ensayo de resistencia al calor.

N O T A

EN RESUMEN: la presente Patente de Invención que por veinte años se solicita para España, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

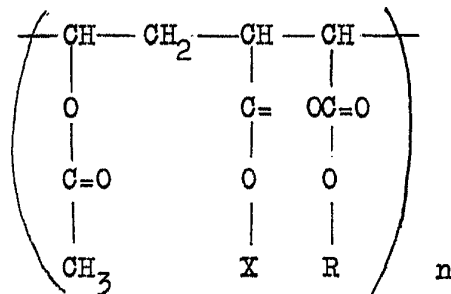
4/30

400342



1^a.- Procedimiento para preparar cápsulas microscópicas con-
 teniendo en las mismas gotitas de aceite hidrófobas, caracteriza-
 do por comprender las operaciones de emulsionar un aceite inmisci-
 ble en agua, en una solución acuosa de por lo menos un coloide hi-
 drófilo, que es ionizable en agua para obtener un primer sol; pa-
 5 ra ello mezclar dicho primer sol con una solución acuosa de un
 coloide hidrófilo, que ^{es} ionizable en agua y tiene una carga eléc-
 trica opuesta a la de dicho primer sol, estando uno de dichos
 sol positivamente cargado o emulsionando un aceite inmisible en
 10 agua en una solución acuosa de coloides hidrófilos que son ioniza-
 bles en agua y por lo menos uno de los cuales está cargado positi-
 vamente, y después añadir agua a ello, ajustando su pH o añadiendo
 agua a ello y ajustando el pH del mismo para obtener coacervados,
 en que se depositan coloides complejos alrededor de gotitas indi-
 15 viduales de aceite; enfriar para gelizar los coacervados resultan-
 tes, ajustando el pH del mismo de 9 a 11, y endureciendo dicho
 coacervado, incluyendo la mejora, que comprende añadir a un sis-
 tema, que incluye un coloide cargado positivamente, un compuesto
 seleccionado del grupo consistente en (a) un copolímero de aceta-
 20 to de vinilo-ácido maléico y derivados del mismo, teniendo las
 siguientes unidades repetidas:

25



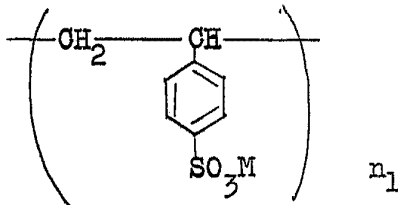
en que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un
 átomo de metal de álcali, y X representa un átomo de hidrógeno o un
 átomo de metal de álcali, excepto cuando R es un grupo alquilo, X es

U/ 30

400342



un átomo de metal de álcali y n representa el grado de polimerización y alcanza de tal modo que el peso molecular medio del copolímero sea desde aproximadamente 500 a 500.000 (b) un sulfonato de polivinilbenceno, teniendo unidades repetidas de la siguiente fórmula general:



en que M representa un átomo de metal de alquilo y en que n_1 representa el grado de polimerización y alcanza de tal modo que el peso molecular medio del copolímero es desde alrededor de 1.000 hasta alrededor de 3.000.000 de un copolímero de sulfonato de vinilbenceno y un miembro seleccionado del grupo consistente en acriloilmorfolina, morfolino alquil acrilamida, acrilamida, vinilpirrolidona y alcoxialquil acrilamida y (c) un copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico y un miembro seleccionado del grupo consistente en acriloil morfolina, morfolino-alquil acrilamida, acrilamida, vinilpirrolidona y alcoxialquil acrilamida o las sales de dichos copolímeros de ácido acrílico o metacrílico.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de vinil acetato-ácido maléico tiene un peso molecular medio que alcanza desde alrededor de 5.000 hasta alrededor de 300.000.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho polivinil benceno sulfonato o copolímero de sulfonato de vinilbenceno tiene un peso molecular alcanzando desde 10.000 hasta 3.000.000.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho sulfonato de polivinil benceno o copolímero de vinil benceno sulfonato tiene un peso molecular alcanzando desde 100.000

30

400342



hasta 1.000.000.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de sulfonato de vinilbenceno contiene más de alrededor de 50 moles por ciento de sulfonato de vinil-benceno.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico tiene un peso molecular alcanzando desde alrededor de 6.000 hasta alrededor de 2.000.000.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de ácido acrílico o metacrílico tiene un peso molecular que alcanza desde alrededor de 50.000 hasta alrededor de 1.000.000.

15 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico contiene más de alrededor de 50 moles por ciento de ácido acrílico o ácido metacrílico.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho coloide cargado positivamente es gelatina.

20 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque dicho coloide distinto a gelatina está seleccionado desde el grupo consistente en agar-agar, caseína, alginato, goma arábiga y carrageína.

25 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho aceite se selecciona del grupo consistente en aceites minerales, aceites animales, aceites vegetales y aceites sintéticos

12ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico se añade a un nivel alcanzando desde alrededor de 1/400 a 1/10 de peso a la cantidad total de los coloides hidrófilos presentes.

13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado

31



400342

porque dicho copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico se añade a un nivel que alcanza desde alrededor de 1/160 a 1/130.

14ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho sulfonato de polivinil benceno o copolímero de sulfonato de vinilbenceno se añade a un nivel de alrededor de 1/1000 hasta alrededor de 1/10 de peso al importe total de los coloides hidrófilos presentes.

15 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 14ª, caracterizado porque dicho sulfonato de polivinil benceno o copolímero de vinilbenceno sulfonato se añade a un nivel de alrededor de 1/600 hasta alrededor de 1/30.

16ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico se añade a un nivel de alrededor de 1/400 hasta alrededor de 1/10 de peso a la cantidad total de los coloides hidrófilos presentes.

17ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª, caracterizado porque dicho copolímero de ácido acrílico o ácido metacrílico se añade a un nivel de alrededor de 1/160 hasta alrededor de 1/30.

20 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho copolímero de acetato de vinilo-ácido maléico es un copolímero de vinil acetato-monoetil maleato, o un copolímero de vinilacetato-monometil maleato.

25 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicha alcoxialquilacrilamida es metoximetil acrilamida, en que dicha morfolino-alquilacrilamida es morfolino metilacrilamida y en que dicha morfolino-alquil-acrilamida es morfolino-metilacrilamida.

20ª.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la presente Patente de Invención que por veinte años se solicita registrar para España, - - - - -

R/ 30

400342

24



p o r

" PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CAPSULAS MICROSCOPICAS CONTENIENDO
EN LAS MISMAS GOTITAS DE ACEITE HIDROFOBAS "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria Descrip-
tiva que consta de treinta y nueve hojas foliadas y escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 24 MAR. 1972

P.A.

PEDRO FELIX MANA
P. F.