

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 623**

21 Número de solicitud: 202030422

51 Int. Cl.:

**C08L 93/04** (2006.01)

**B05D 1/04** (2006.01)

**A01N 25/04** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**11.05.2020**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.06.2020**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**03.09.2020**

Fecha de concesión:

**30.10.2020**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**10.11.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA  
(100.0%)**

**Servicio de Promoción y Apoyo a Investigación,  
Innovación y Transferencia - i2T Camí de Vera,  
s/n - Edificio 8G - Acceso A - Planta 3  
46022 Valencia (Valencia) ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ MARTÍNEZ, Juan;  
PAVÓN VARGAS, Cristina Paola;  
SAMPER MADRIGAL, María Dolores;  
ALDAS CARRASCO, Miguel Fernando;  
FERRÁNDIZ BOU, Santiago;  
DE LA ROSA RAMÍREZ, Harrison;  
FERRI AZOR, José Miguel;  
GARCÍA GARCÍA, Daniel;  
BALART GIMENO, Rafael Antonio;  
ALBEROLA ENGUIDANOS, Juan;  
PATRICIA ARRIETA, Marina y  
FENOLLAR GIMENO, Octavio Ángel**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **MICROESFERAS DE COLOFONIA Y SUS DERIVADOS COMO SISTEMA DE INCORPORACIÓN DE ELEMENTOS ACTIVOS**

57 Resumen:

Microesferas de colofonia y sus derivados como sistema de incorporación de elementos activos.

La presente invención se refiere a unas microesferas de colofonia, su procedimiento de obtención y su uso como sistema de incorporación de elementos activos en materiales y disoluciones. Por lo tanto, la presente invención se engloba en composiciones de resinas naturales y microesferas o microcápsulas de tipo matriz que contienen excipiente para incorporar a otros medios.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 764 623 B2

**DESCRIPCIÓN****Microesferas de colofonia y sus derivados como sistema de incorporación de elementos activos**

5

La presente invención se refiere a unas microesferas de colofonia, su procedimiento de obtención y su uso como sistema de incorporación de elementos activos en materiales y disoluciones. Por lo tanto, la presente invención se engloba en composiciones de resinas naturales y microesferas o microcápsulas de tipo matriz que contienen excipiente para incorporar a otros medios.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Actualmente, la industria del plástico se encuentra constantemente indagando sobre alternativas que permitan que el tiempo de vida después de la disposición final del material se reduzca. Una de estas alternativas es el uso de fuentes naturales, como la celulosa o los polisacáridos, para la producción de materiales bio o verdes [P. A. Wilbon, F. Chu, and C. Tang, "Progress in renewable polymers from natural terpenes, terpenoids, and rosin," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 34, no. 1, pp. 8–37, 2013].

15

La colofonia es el residuo sólido de la resina de pino, que se obtiene a partir de un calentamiento de la resina para evaporar la fracción volátil o trementina. Es un material ácido, semitransparente de coloración amarillenta, soluble en solventes orgánicos, termoplástico, rígido a temperatura ambiente, pero funde al ser calentado [S. Kumar and S. K. Gupta, "Rosin: a naturally derived excipient in drug delivery systems.," *Polim. Med.*, vol. 43, no. 1, pp. 45–8, 2013.]. La colofonia está compuesta, en un 90% por una mezcla ácidos resínicos diterpenoides del tipo abiético, pimárico e isopimárico, y en un 10% por compuestos neutros [A. J. D. Silvestre and A. Gandini, "Rosin: major sources, properties and applications," in *Monomers, Polymers and Composites from Renewable resources*, 2008, pp. 67–88 y S. Prati, G. Sciutto, R. Mazzeo, C. Torri, and D. Fabbri, "Application of ATR-far-infrared spectroscopy to the analysis of natural resins," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 399, no. 9, pp. 3081–3091, 2011]. Dado el origen natural de la colofonia esta es biodegradable y biocompatible, por lo que generalmente se estudia, junto con sus derivados, en la industria farmacéutica, para recubrimientos y para microencapsulación y liberación controlada de sustancias [G. R. Mitchell, V. Mahendra, and D. Sousa, "Biopolymers Based on Rosin," *Curr. Res. Biopolym.*, vol. 2018, no. 01, p. 6, 2018 y W. Il Baek, R. Nirmala, N. A. M. Barakat, M. H. El-Newehy, S. S. Al-Deyab, and H. Y. Kim,

20

25

30

35

“Electrospun cross linked rosin fibers,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 258, no. 4, pp. 1385–1389, Dec. 2011.].

5 El electropulverizado es una técnica novedosa que permiten obtener estructuras que presentan ventajas estructurales y funcionales debido a su tamaño, sin embargo, no han sido exploradas a profundidad [J. Anu Bhushani and C. Anandharamakrishnan, “Electrospinning and electro spraying techniques: Potential food based applications,” *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 38, no. 1, pp. 21–33, 2014.]. La técnica de electro spraying tiene la ventaja de no dejar subproductos químicos sobre el material  
10 final, a diferencia de las técnicas químicas que se usan para preparar microesferas [A. Jaworek, “Micro- and nanoparticle production by electro spraying,” *Powder Technol.*, vol. 176, no. 1, pp. 18–35, Jul. 2007].

15 Sin embargo, nunca se han estabilizado mediante técnica de electropulverización microesferas de colofonia.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a unas microesferas de colofonia, su procedimiento de obtención mediante un proceso de electropulverización.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a unas microesferas caracterizadas por que

- cada microesfera está compuesta de colofonia; y
  - cada microesfera tiene un tamaño de entre 3  $\mu\text{m}$  y 8  $\mu\text{m}$ .
- 25

En una realización preferida de la invención las microesferas están caracterizadas por que tienen una densidad superficial de esferas de entre  $1,50 \cdot 10^{-3}$  esferas/  $\mu\text{m}^2$  y 0,4041 esferas/  $\mu\text{m}^2$ .

30

Las ventajas de la microesfera es que es biodegradable y biocompatibles, y además por sus dimensiones presentan a demás ventajas alotrópicas con respecto al material macroscópico. Este tamaño es lo suficientemente pequeño para permitir a las microesferas incorporarse en forma de emulsión en disolventes acuosos o alcohólicos,  
35 pero lo suficientemente grande para incorporar nanopartículas y elementos activos.

En una realización preferida la microesfera de la presente invención además comprende en su interior un compuesto seleccionado de entre biocida, antioxidante, cicatrizante, nanoarcilla funcionalizada y cualquier combinación de los anteriores.

5

En una realización más preferida los biocidas son seleccionados de entre triclosán, nanopartículas de plata, antibiótico, fungicida, antiséptico y desinfectante e insecticidas. En una realización aún más preferida el antibiótico es seleccionado de entre compuestos naturales como son el carnasol, carvacrol, la garlicina o sintéticos como son la amoxicilina y cualquier combinación de los anteriores. En otra realización aún más preferida el fungicida es un antimicrobiano, como son el aceite de romero o la alicina y cinamaldehído. En otra realización aún más preferida el antiséptico y desinfectante es seleccionado de entre yodo-povidona, eugenol, timol y gluconato de clorhexidina.

10

15

En otra realización más preferida los antioxidantes son seleccionados de entre fenoles, polifenoles, carotenoides y lignina.

20

En otra realización más preferida el cicatrizante es seleccionado de entre Aloina, Aloe-emodina, Emodin o retinol.

25

En otra realización más preferida la nanoarcilla funcionalizada es nanoarcillas o nanotubos de hallosite. Estos compuestos activos permiten facilitar la incorporación de los componentes activos y además permiten también la migración controlada posterior de los principios activos incorporados al medio seleccionado. De esta manera, las microesferas pueden albergar en su interior diferentes compuestos activos que una vez incorporados en la microesfera, pueden utilizarse vehicularmente para depositarse sobre materiales estructurales como la madera, metal o plástico, e incluso por su carácter natural sobre tejidos vivos. Los componentes activos se introducen de manera controlada, mediante la incorporación cuantificada al disolvente utilizado en la formación de las microesferas.

30

Un tercer aspecto de la invención es un procedimiento de obtención de las microesferas descritas anteriormente caracterizado por que comprende las siguientes etapas

a) añadir colofonia de miera a

35

i. una disolución que comprende cloroformo hasta una concentración

- del 45% en peso respecto de la colofonia de miera; o
- ii. una disolución que comprende diclorometano hasta una concentración del 60% en peso respecto de la colofonia de miera;
- y agitar durante al menos 24 h;
- 5 b) alimentar la disolución obtenida en (a) en una bomba de jeringa y conectar dicha bomba a una aguja con un diámetro interno de entre 0,3 mm y 0,5 mm;
- c) aplicar una diferencia de potencial, mediante aplicación de una fuente de alta potencia, conectando un polo positivo a la aguja del apartado (b) y el polo negativo a un plato recolector, y situado a una distancia de entre 10 cm y 20
- 10 cm de la aguja, donde además el plato se coloca con su área de recogida enfrentada a la punta de la aguja y a lo largo de un eje longitudinal que cruza toda dicha aguja;
- d) aplicar un flujo a la bomba de jeringuilla; y
- opcionalmente incorporar en la disolución de la etapa (a) compuesto
- 15 seleccionado de entre biocidas, antioxidantes, nanoarcillas funcionalizadas y cualquier combinación de los anteriores en una concentración de entre 10% y 30% en peso respecto con respecto a la colofonia de miera.

En una realización preferida del procedimiento la diferencia de potencial de la etapa c)

20 es de entre 5 kV y 25 kV. En una realización más preferida la diferencia de potencial de la etapa c) es de entre 10 kV y 15 kV. En este rango de voltaje se obtienen las dispersiones de tamaño más estrechas y aparece un mayor número de esferas por área, debido a que es lo suficientemente alto para generar un número aceptable de partículas, pero no es excesivamente potente para que el tamaño de las partículas y su dispersión

25 crezca en exceso.

En una realización preferida del procedimiento, el flujo aplicado en la etapa (d) es de entre 0,3  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 15  $\mu\text{L}/\text{min}$ . En una realización más preferida el flujo aplicado es de entre 0,5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 5  $\mu\text{L}/\text{min}$ . En este rango de flujo se obtienen las dispersiones de

30 tamaño más estrechas y aparece un mayor número de esferas por área, es el rango optimo debido a que un valor menor de flujo incidiría en una producción menor de microesferas y un valor superior generaría tamaños mayores y una dispersión más elevada.

35 En otra realización preferida el disolvente de la etapa (a) es diclorometano, la diferencia

de potencial de la etapa (c) es de entre 10 y 15 kV y el flujo de la etapa (d) es de entre 0,5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 1  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Dichas condiciones permiten obtener densidades y dispersiones bastante estables con una variabilidad aceptable, lo que es importante para la producción en grandes cantidades.

5

En otra realización preferida el disolvente de la etapa (a) es cloroformo, la diferencia de potencial de la etapa (c) es de entre 10 y 15 kV y el flujo de la etapa (d) es de entre 0,5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 1  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Dichas condiciones permiten densidades y dispersiones bastante estables.

10

Otro aspecto de la invención es el uso de las microesferas descritas anteriormente que comprenden biocidas como antibióticos, fungicidas, antisépticos y desinfectantes, y/o insecticidas sobre materiales médicos y/o quirúrgicos o estructurales.

15

Los materiales médicos y/o quirúrgicos son seleccionados de entre no tejidos (conocido como mats que son tejidos laminares formado por fibras entramadas caóticamente) de matriz polimérica biocompatible, biodegradable y/o bioabsorbible como poli( $\epsilon$ -caprolactona), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato), poli(ácido láctico) o polisacáridos como almidón o quitosano. El fin de estos no tejidos es el tratamiento de heridas y protección contra infecciones. Uno de los inconvenientes que los no tejidos presentan es que por su morfología porosa y/o fibrosa son propensos a la adhesión de microorganismos, lo que puede generar infecciones. El uso de las esferas de colofonia cargadas con agentes biocidas puede ayudar a superar el inconveniente de adhesión de microorganismos.

20

Los materiales estructurales son seleccionados de entre la madera, metal, plástico y cualquier combinación de los mismos.

25

Otro aspecto de la presente invención es el uso de las microesferas que comprenden cicatrizantes como cicatrizante de tejidos.

30

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los

siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

**Fig. 1.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento a.

10 **Fig. 2.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento b.

**Fig. 3.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento c.

15 **Fig. 4.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento d.

**Fig. 5.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento e.

20

**Fig. 6.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento f

25 **Fig. 7.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando diclorometano como disolvente, del experimento g.

**Fig. 8.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando cloroformo como disolvente, del experimento a´.

30 **Fig. 9.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando cloroformo como disolvente, del experimento b´.

**Fig. 10** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando cloroformo como disolvente, del experimento c´.

35

**Fig. 11.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando cloroformo como disolvente, del experimento d´.

**Fig. 12.** Morfología de las micropartículas de colofonia y distribución del tamaño de partícula, utilizando cloroformo como disolvente, del experimento e´.

## EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

### Ejemplo 1

Se preparan disoluciones con Colofonia de Miera (GR) proporcionado por Luresa Resinas S.L (Segovia, España), esta resina presenta un punto de reblandecimiento de 76 °C, índice de acidez de 167 y un valor de 4+ de color en escala Gardner. Como disolventes se emplea cloroformo suministrado por Panreac (Barcelona, España) con densidad > 1.48 g/cm<sup>3</sup> a 20 °C y pureza de 99.8 %. Se usa una concentración de 45 % y la disolución preparada se mantiene en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente. La disolución se alimenta a una bomba de jeringa (SringePump, New York, Estados Unidos) y esta se conecta a una aguja metálica con diámetro interno de 0,4 mm. Para recoger las esferas se utiliza un plato recolector rectangular metálico sobre el que se coloca una lámina de papel aluminio. Para suministrar la diferencia de potencial se emplea una fuente de alta potencia (Genvolt, Shropshire, Reino Unido) que se conecta con el polo positivo sujetado a la aguja metálica y el polo negativo en el plato recolector. Se trabaja con una distancia aguja-recolector en 15 cm.

### Ejemplo 2

Se preparan disoluciones con Colofonia de Miera (GR) proporcionado por Luresa Resinas S.L (Segovia, España), esta resina presenta un punto de reblandecimiento de 76 °C, índice de acidez de 167 y un valor de 4+ de color en escala Gardner. Como disolvente se utiliza diclorometano provisto por Sigma-Aldrich Química SA (Madrid, España) con densidad 1,325 g/cm<sup>3</sup> y pureza de 99,8 % con una concentración del 60 % y la disolución preparada se mantiene en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente. La disolución se alimentó a una bomba de jeringa (SringePump, New York, Estados Unidos) y esta se conecta a una aguja metálica con diámetro interno de 0,4

mm. Para recoger las esferas se utiliza un plato recolector rectangular metálico sobre el que se colocó una lámina de papel aluminio. Para suministrar la diferencia de potencial se emplea una fuente de alta potencia (Genvolt, Shropshire, Reino Unido) que se conecta con el polo positivo sujetado a la aguja metálica y el polo negativo en el plato recolector. Se trabaja con una distancia aguja-recolector en 15 cm.

### Ejemplo 3

Se realizan los siguientes experimentos de electropulverizado, siguiendo las condiciones empleadas que se recogen en la tabla 1 sobre los ejemplos 1 y 2 tal y como se han descrito.

Tabla 1. Condiciones de flujo y potencial empleados para los diferentes experimentos realizados en la producción de microesferas de colofonia

Experimento	Solvente	flujo ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	Potencial(kV)
a	Diclorometano	0.5	10
b	Diclorometano	0.5	15
c	Diclorometano	0.5	20
d	Diclorometano	1	10
e	Diclorometano	1	15
f	Diclorometano	5	10
g	Diclorometano	5	15
a'	Cloroformo	0.5	10
b'	Cloroformo	1	10
c'	Cloroformo	5	10
d'	Cloroformo	5	15
e'	Cloroformo	10	10

Las esferas depositadas en el papel aluminio se analizaron morfológicamente mediante una microscopia electrónica de barrido (SEM) en un equipo Phenon SEM de FEI (Eindhoven, Países bajos) con un potencial de 5 kV.

### Ejemplo 4

Caracterización de las microesferas de colofonia obtenidas en diclorometano como disolvente.

En las figuras 1 a 7 se presentan las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido (SEM) y la distribución del tamaño de partícula de las microesferas de colofonia preparadas por electropulverizado empleando diclorometano como solvente. En estas imágenes se puede apreciar las diferencias morfológicas obtenidas con diferentes flujos y potenciales de trabajo.

Para el flujo de 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  se encontró una densidad de esferas de  $8.73 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 1),  $4.31 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 2) y a  $4.95 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 3) con potenciales de 10 kV, 15 kV y 20 kV respectivamente. Con un flujo de 1  $\mu\text{L}/\text{min}$  la dispersión es de  $7.42 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 4) con un potencial de 10 kV y 0.0348 esferas/ $\mu\text{m}^2$  con potencial de 15 kV (Figura 5). Y finalmente con un flujo de 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  la dispersión para 10 kV es de  $9.17 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 6) mientras que al usar 15 kV su valor es de  $7.28 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 7). Todos estos valores son recogidos en la tabla 2.

Por tanto, este rango de flujos y voltajes permite obtener densidades y dispersiones bastante estables con una variabilidad aceptable, lo que es importante para la producción en grandes cantidades.

En cuanto al tamaño de partícula se encuentra que para un flujo de 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y un potencial de 10 kV las esferas tienen un diámetro medio de 6  $\mu\text{m}$  (Figura 1) con baja dispersión de tamaño, para un potencial de 15 kV el tamaño de diámetro medio es de 8  $\mu\text{m}$  (Figura 2), y con un potencial de 20 kV se producen esferas de 4  $\mu\text{m}$  (Figura 3) con una alta dispersión en cuanto al tamaño de partícula. Mientras que cuando se trabaja con un flujo de 1  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 10 kV el tamaño medio es de 5  $\mu\text{m}$  (Figura 4) y se presenta una baja dispersión del tamaño de partículas, y en 15 kV la dispersión aumenta y el diámetro medio es de 4  $\mu\text{m}$  (Figura 5). Por último, para un flujo de 5  $\mu\text{L}/\text{min}$ , se tiene que con 10 kV se obtiene un tamaño medio de diámetro de 7  $\mu\text{m}$  (Figura 6) con baja dispersión de tamaños, y con 15 kV también se obtiene un tamaño medio de 7  $\mu\text{m}$  (Figura 7) con mayor dispersión. Todos estos valores son recogidos en la tabla 2.

Se sigue la tendencia que unas condiciones de trabajo más suaves (menor flujo, y voltaje) nos permite tamaños menores con menor dispersión, pero incide reduciendo el número de partículas obtenidas.

35

Tabla 2. Resultados de los valores de densidad y diámetro de las microesferas de colofonia obtenidas en diclorometano como disolvente.

Experimento	Solvente	flujo ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	Potencial(kV)	Densidad de microesferas (esferas/ $\mu\text{m}^2$ )	Diámetro de microesferas ( $\mu\text{m}$ )
a	Diclorometano	0.5	10	$8.73 \times 10^{-3}$	$6 \pm 2$
b	Diclorometano	0.5	15	$4.31 \times 10^{-3}$	$8 \pm 2$
c	Diclorometano	0.5	20	$4.95 \times 10^{-3}$	$4 \pm 2$
d	Diclorometano	1	10	$7.42 \times 10^{-3}$	$5 \pm 2$
e	Diclorometano	1	15	0.0348	$4 \pm 1$
f	Diclorometano	5	10	$9.17 \times 10^{-3}$	$7 \pm 2$
g	Diclorometano	5	15	$7.28 \times 10^{-3}$	$7 \pm 1$

### Ejemplo 5

- 5 Caracterización de las microesferas de colofonia obtenidas en cloroformo como disolvente.

En la Figura 2 se muestran las imágenes SEM de las microesferas de colofonia preparadas por electropulverizado empleando cloroformo como solvente. Para un potencial de 10 kV se puede ver que la densidad de esferas tiene un valor de 0.0252 esferas/ $\mu\text{m}^2$  con un flujo de 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  (Figura 8), 0.4041 esferas/ $\mu\text{m}^2$  en 1  $\mu\text{L}/\text{min}$  (Figura 9), un valor 0.0101 esferas/ $\mu\text{m}^2$  en 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  (Figura 10), y finalmente  $1.50 \times 10^{-3}$  esferas/ $\mu\text{m}^2$  con 10  $\mu\text{L}/\text{min}$  (Figura 11), Para el potencial de 15 kV se ha determinado la densidad de esferas en un valor de 0.0107 esferas/ $\mu\text{m}^2$  (Figura 12). Todos estos valores son recogidos en la tabla 3. Por tanto, este rango de flujos y voltajes permite obtener densidades y dispersiones bastante estables, aunque en el límite superior comienza a aumentar la dispersión.

Con respecto al tamaño del diámetro de la partícula se ha obtenido que para un flujo de 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y un potencial de 10 kV se tiene un tamaño medio de 4  $\mu\text{m}$  (Figura 8). Para un flujo de 1  $\mu\text{L}/\text{min}$  y un potencial de 10 kV se tiene un tamaño medio de 3  $\mu\text{m}$  (Figura 9). Cuando se usa un flujo de 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y un potencial de 10 kV el tamaño que se obtiene es de 5  $\mu\text{m}$  (Figura 10), y con potencial de 15 kV el tamaño de diámetro medio es de 5  $\mu\text{m}$  (Figura 11), en todos estos casos la dispersión del tamaño del diámetro de la partícula no es demasiado alta ni baja. Y finalmente para un flujo de 10  $\mu\text{L}/\text{min}$  y un

potencial de 10 kV se obtiene un diámetro de 6  $\mu\text{m}$  (Figura 12) y una alta dispersión de tamaños. Todos estos valores son recogidos en la tabla 3.

5 Por tanto, este rango de flujos y voltajes permite obtener densidades y dispersiones bastante estables.

Tabla 3. Resultados de los valores de densidad y diámetro de las microesferas de colofonia obtenidas en cloroformo como disolvente.

Experimento	Solvente	flujo ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	Potencial(kV)	Densidad de esferas (esferas/ $\mu\text{m}^2$ )	Diámetro de esferas ( $\mu\text{m}$ )
a'	Cloroformo	0.5	10	0.0252	4 $\pm$ 1
b'	Cloroformo	1	10	0.4041	3 $\pm$ 1
c'	Cloroformo	5	10	0.0101	5 $\pm$ 1
d'	Cloroformo	5	15	0.0107	5 $\pm$ 1
e'	Cloroformo	10	10	1.50x10 <sup>-3</sup>	6 $\pm$ 1

### 10 Ejemplo 6

La incorporación de un agente biocida en las microesferas de colofonia se puede realizar mediante el método de mezcla que es el proceso más simple y permite la encapsulación de sustancias en un solo paso, a diferencia de otros métodos como la modificación de superficie o el proceso coaxial. El método consiste en mezclar el biocida con la disolución de colofonia previo al proceso de electropulverizado. Para asegurar un comportamiento sostenido y prolongado de liberación de la sustancia se recomienda trabajar con sustancias que presenten interacciones físicas favorables con la matriz. Se pueden emplear compuestos biocidas como, por ejemplo: timol, carvacrol, eugenol o cinamaldehído. El agente biocida se usará en una composición del 10 al 30 % en peso para asegurar su encapsulación al momento del electropulverizado.

### Ejemplo 7

Descripción del uso de las microesferas de colofonia

25 Las microesferas del ejemplo 6 se pueden añadir mediante inmersión, colada o impregnación a no tejidos (mats) de matriz polimérica biocompatible, biodegradable y/o bioabsorbible como poly( $\epsilon$ -caprolactona), poli(3-hidroxibutirato), poli(4-hidroxibutirato),

poli(ácido láctico) o polisacáridos como almidón o quitosano. El fin de estos no tejidos es el tratamiento de heridas y protección contra infecciones. Uno de los inconvenientes que los no tejidos presentan es que por su morfología porosa y/o fibrosa son propensos a la adhesión de microorganismos, lo que puede generar infecciones. El uso de las  
5 esferas de colofonia cargadas con agentes biocidas puede ayudar a superar el inconveniente de adhesión de microorganismos. Además, al ser la colofonia un agente natural y biocompatible se evitarán los problemas relacionados con el uso de nanopartículas en el organismo.

**REIVINDICACIONES**

1. Unas microesferas caracterizadas por que
  - cada microesfera está compuesta de colofonia de miera; y
- 5 cada microesfera tiene un tamaño de entre 3  $\mu\text{m}$  y 8  $\mu\text{m}$  y tienen una densidad superficial de esferas de entre  $1,50 \cdot 10^{-3}$  esferas/  $\mu\text{m}^2$  y 0,4041 esferas/  $\mu\text{m}^2$ .
2. Microesferas según la reivindicación 1, caracterizada por que además comprende en su interior un compuesto seleccionado de entre biocida, antioxidante, cicatrizante,
- 10 nanoarcilla funcionalizada y cualquier combinación de los anteriores.
3. Microesferas según la reivindicación 2, caracterizadas por que los biocidas son seleccionados de entre triclosán, nanopartículas de plata, antibiótico, fungicida, antiséptico y desinfectante e insecticidas.
- 15 4. Microesferas según la reivindicación 3, donde el antibiótico es seleccionado de entre compuestos naturales como son el carnosol, la garlicina o sintéticos como son la amoxicilina.
- 20 5. Microesferas según la reivindicación 3, donde el fungicida es un antimicrobiano, como son el aceite de romero o la alicina y cinamaldehído.
6. Microesferas según la reivindicación 3, donde el antiséptico y desinfectante es seleccionado de entre yodo-povidona, eugenol, timol y gluconato de clorhexidina.
- 25 7. Microesferas según la reivindicación 2, caracterizadas por que los antioxidantes son seleccionados de entre fenoles, polifenoles, carotenoides y lignina.
8. Microesferas según la reivindicación 2, caracterizadas por que el cicatrizante es
- 30 seleccionado de entre Aloina, Aloe-emodina, Emodin o retinol.
9. Microesferas según la reivindicación 2, caracterizadas por que la nanoarcilla funcionalizada es nanoarcillas o nanotubos de hallosite.
- 35 10. Procedimiento de obtención de las microesferas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que comprende las siguientes etapas
  - a) añadir colofonia de miera a
    - i. una disolución que comprende cloroformo hasta una concentración del 45% en peso respecto de la colofonia de miera; o

- ii. una disolución que comprende diclorometano hasta una concentración del 60% en peso respecto de la colofonia de miera;  
y agitar durante al menos 24 h;
- 5 b) alimentar la disolución obtenida en (a) en una bomba de jeringa y conectar dicha bomba a una aguja con un diámetro interno de entre 0,3 mm y 0,5 mm;
- 10 c) aplicar una diferencia de potencial, mediante aplicación de una fuente de alta potencia, conectando un polo positivo a la aguja del apartado (b) y el polo negativo a un plato recolector, y situado a una distancia de entre 10 cm y 20 cm de la aguja, donde además el plato se coloca con su área de recogida enfrentada a la punta de la aguja y a lo largo de un eje longitudinal que cruza toda dicha aguja;
- 15 d) aplicar un flujo a la bomba de jeringuilla; y opcionalmente incorporar en la disolución de la etapa (a) compuesto seleccionado de entre biocidas, antioxidantes, nanoarcillas funcionalizadas y cualquier combinación de los anteriores en una concentración de entre 10% y 30% en peso respecto con respecto a la colofonia de miera.
11. Procedimiento de obtención según la reivindicación 10, donde la diferencia de potencial de la etapa c) es de entre 5 kV y 25 kV.
- 20 12. Procedimiento de obtención según la reivindicación 11, donde la diferencia de potencial es de entre 10 kV y 15 kV.
13. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el flujo aplicado en la etapa (d) es de entre 0,3  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 15  $\mu\text{L}/\text{min}$ .
- 25 14. Procedimiento de obtención según la reivindicación 13, donde el flujo aplicado es de entre 0,5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 5  $\mu\text{L}/\text{min}$ .
- 30 15. Uso de las microesferas según las reivindicaciones 3 a 6, que comprenden biocidas como antibióticos, fungicidas, antisépticos y desinfectantes, y/o insecticidas sobre materiales médicos y/o quirúrgicos o estructurales.

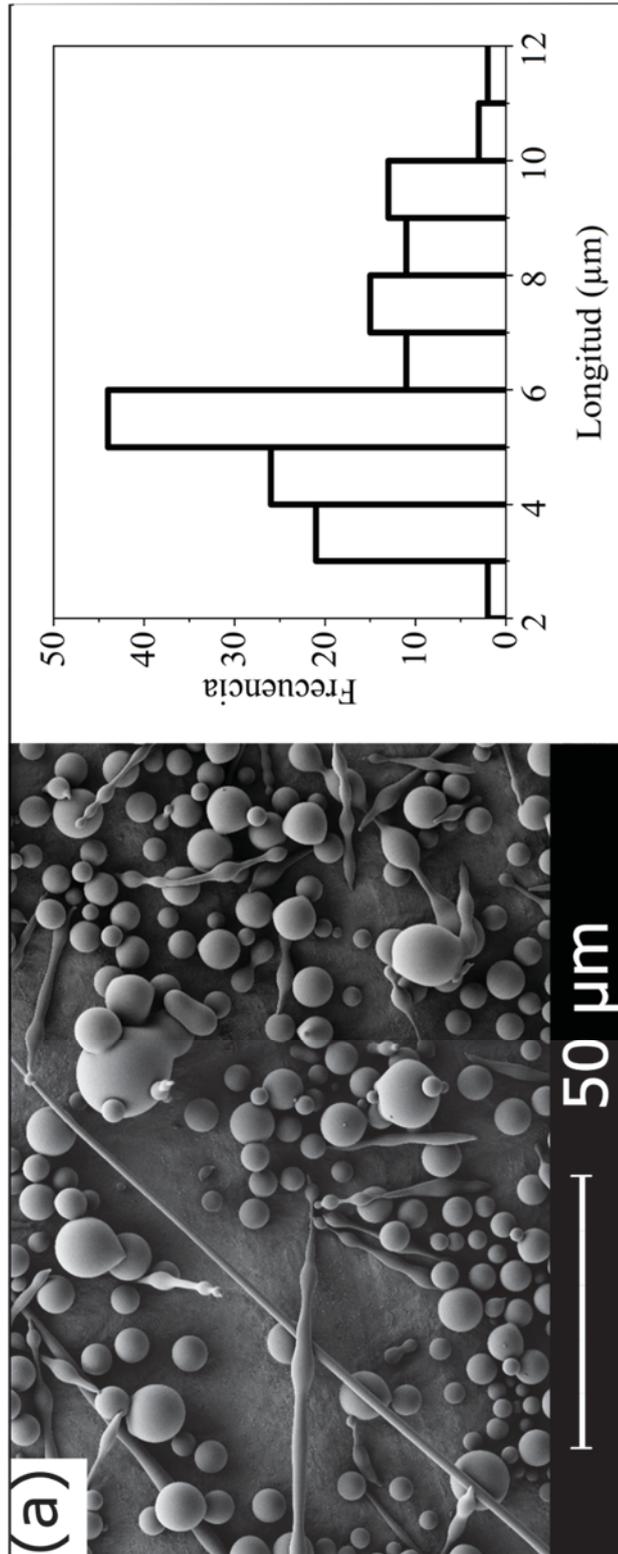


Fig. 1

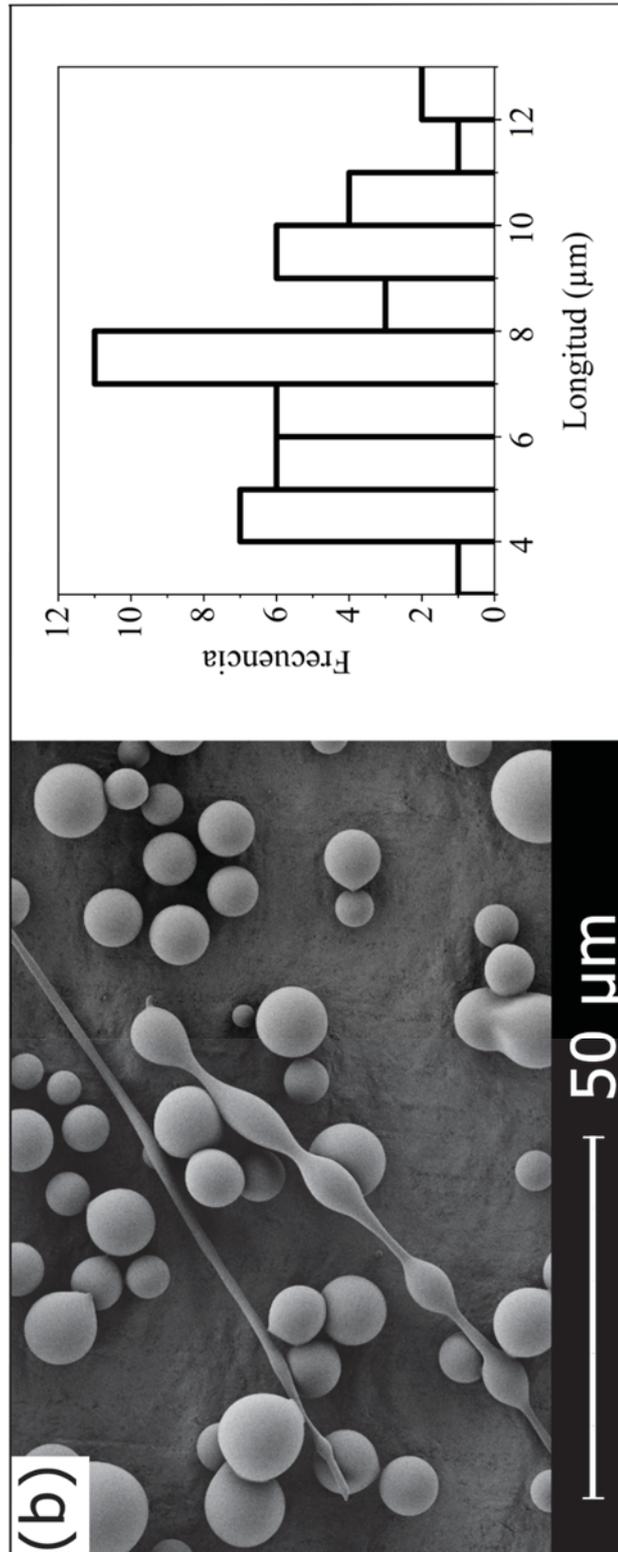


Fig. 2

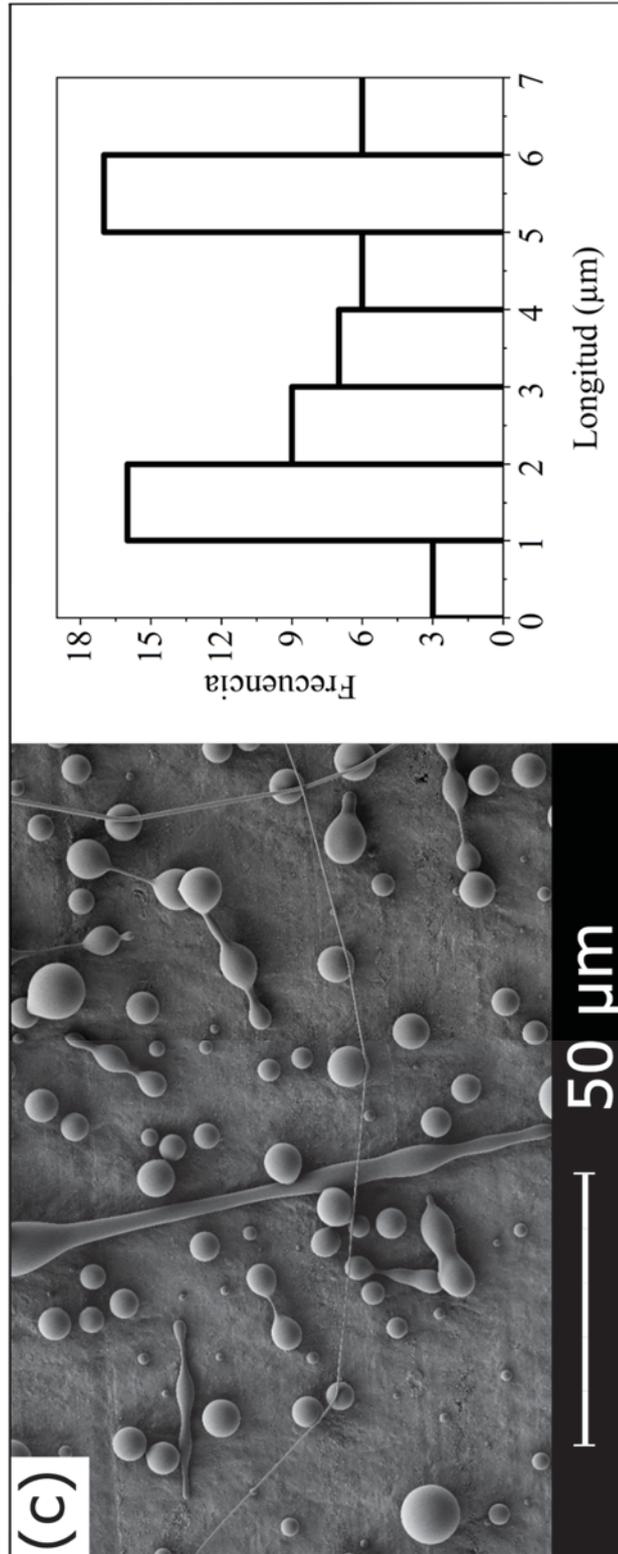


Fig. 3

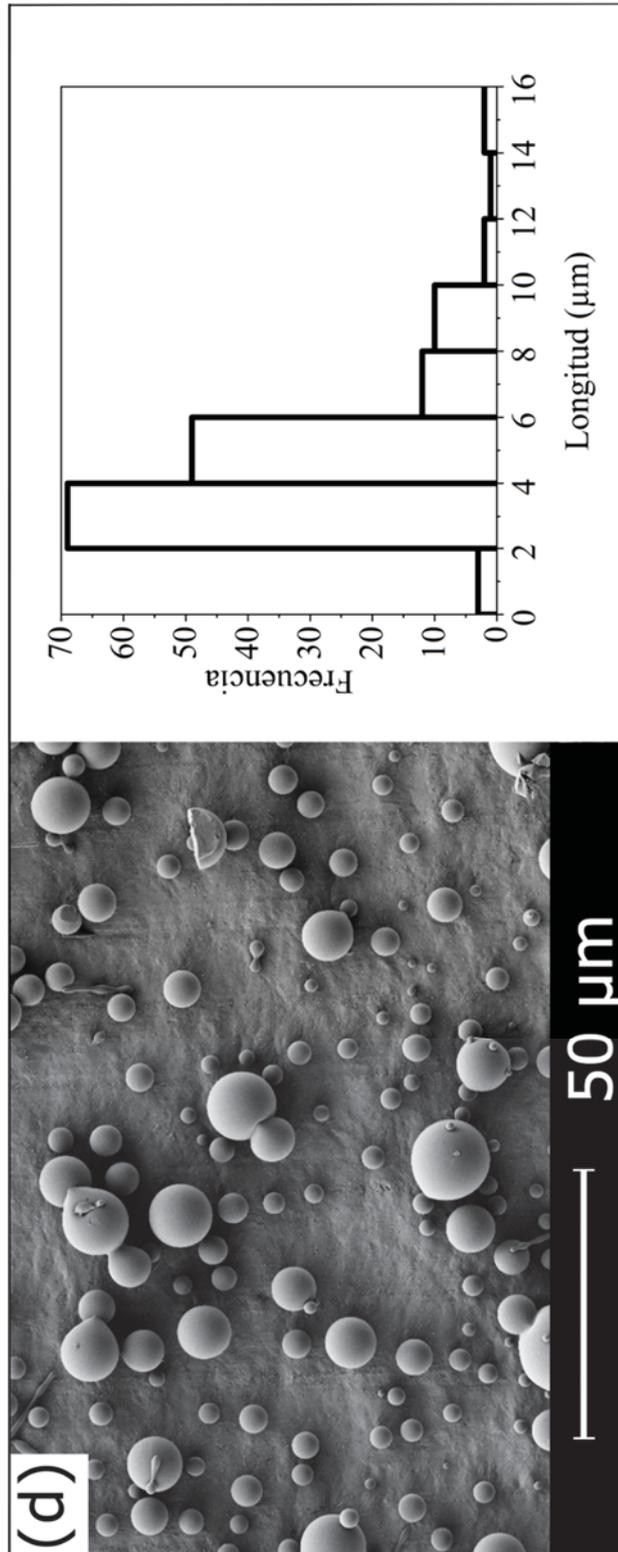


Fig. 4

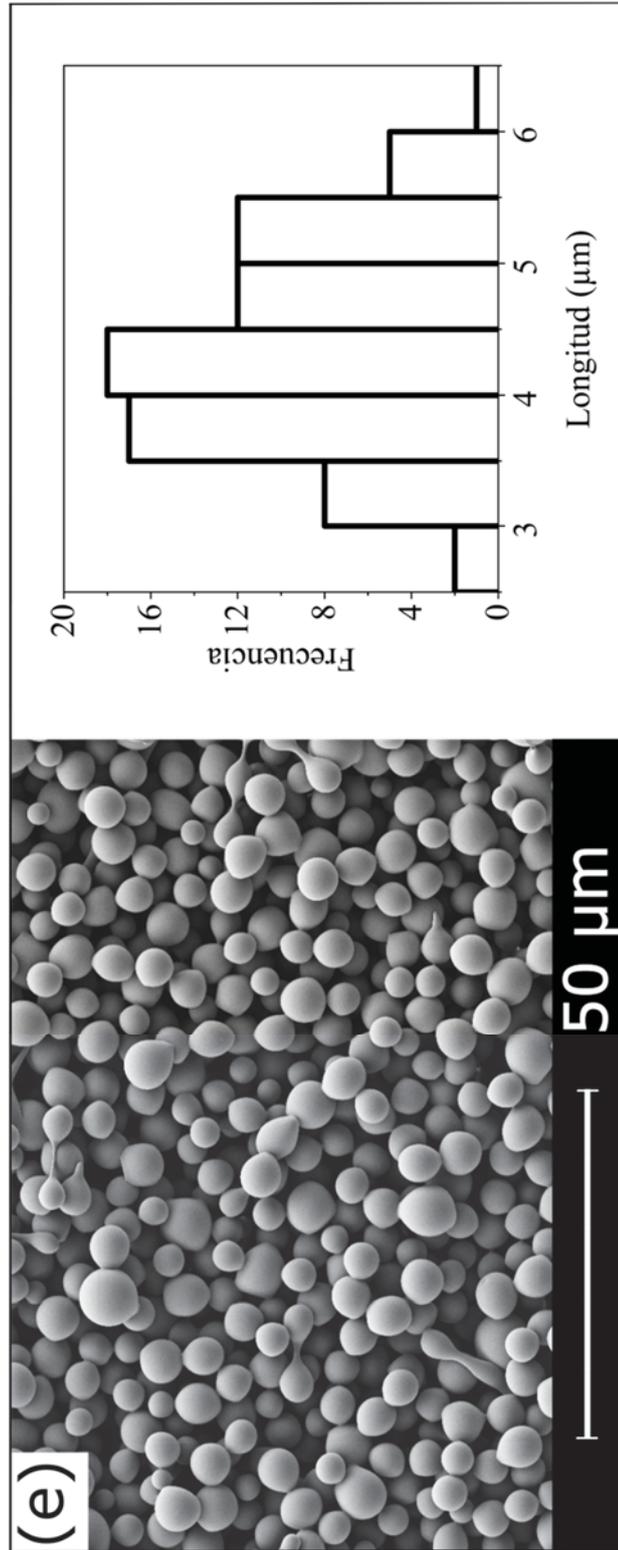


Fig. 5

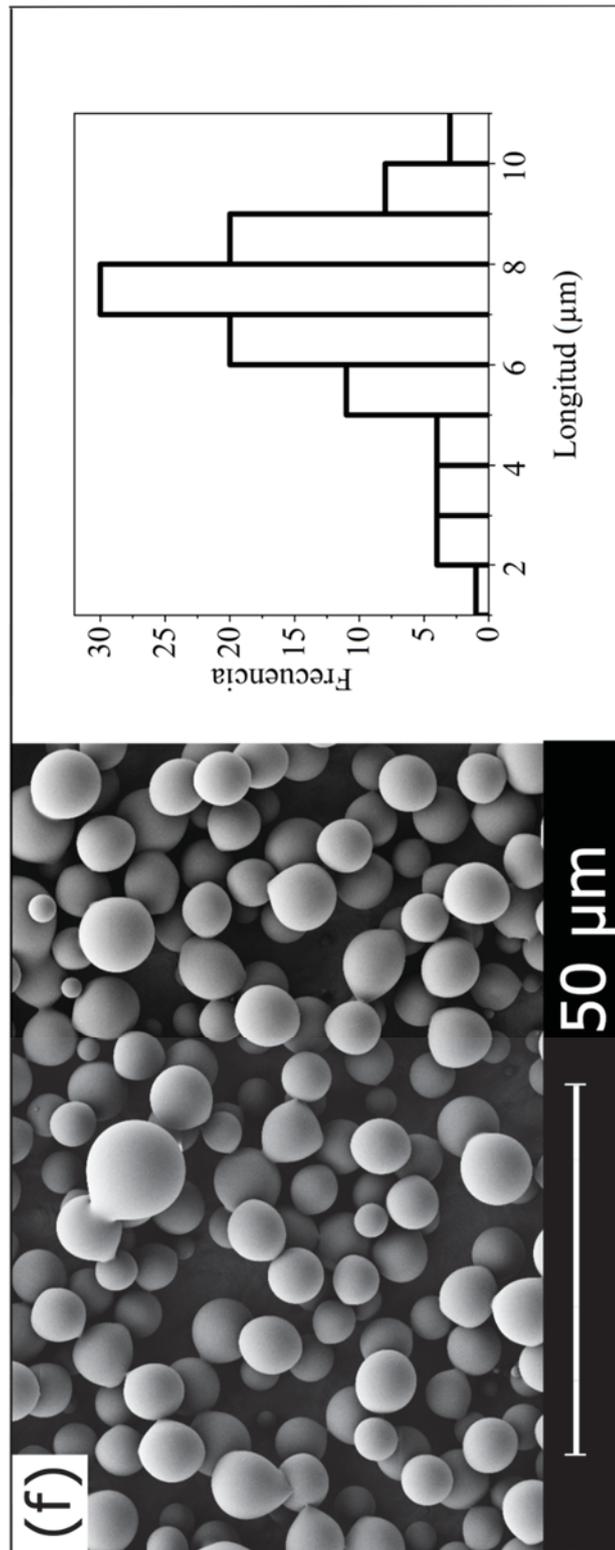


Fig. 6

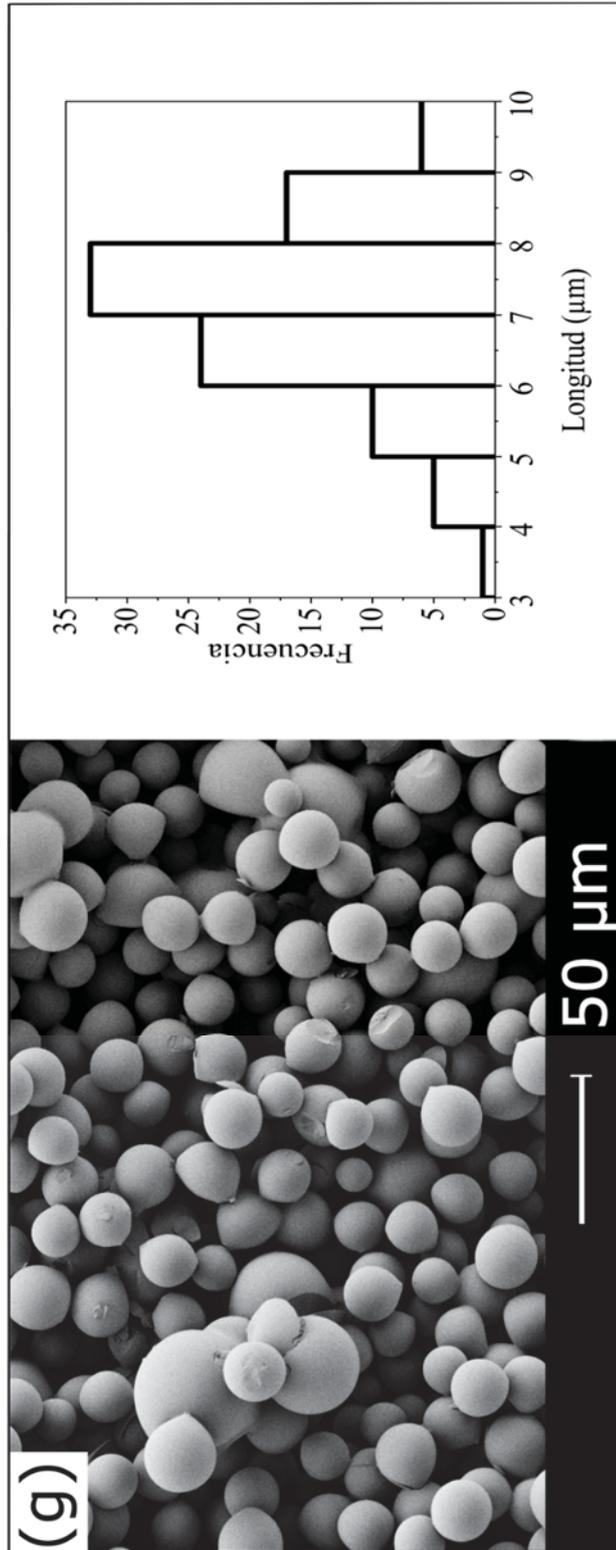


Fig. 7

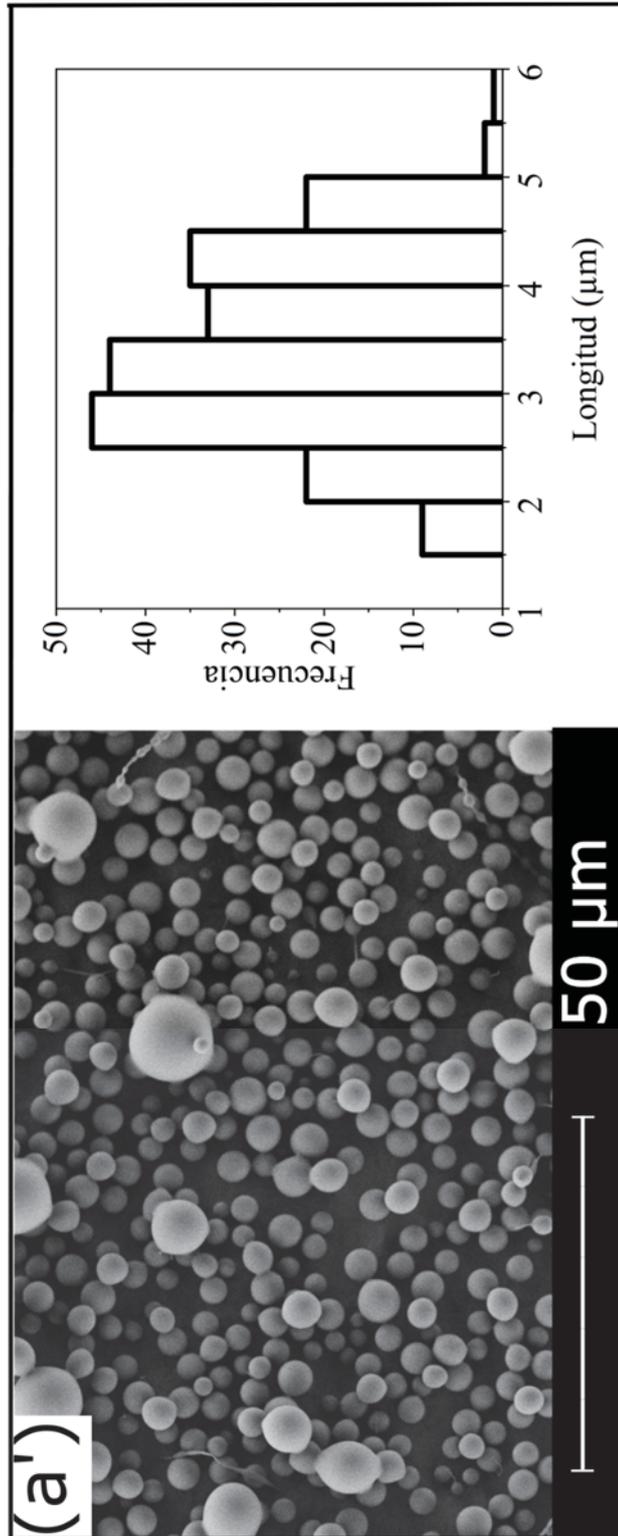


Fig. 8

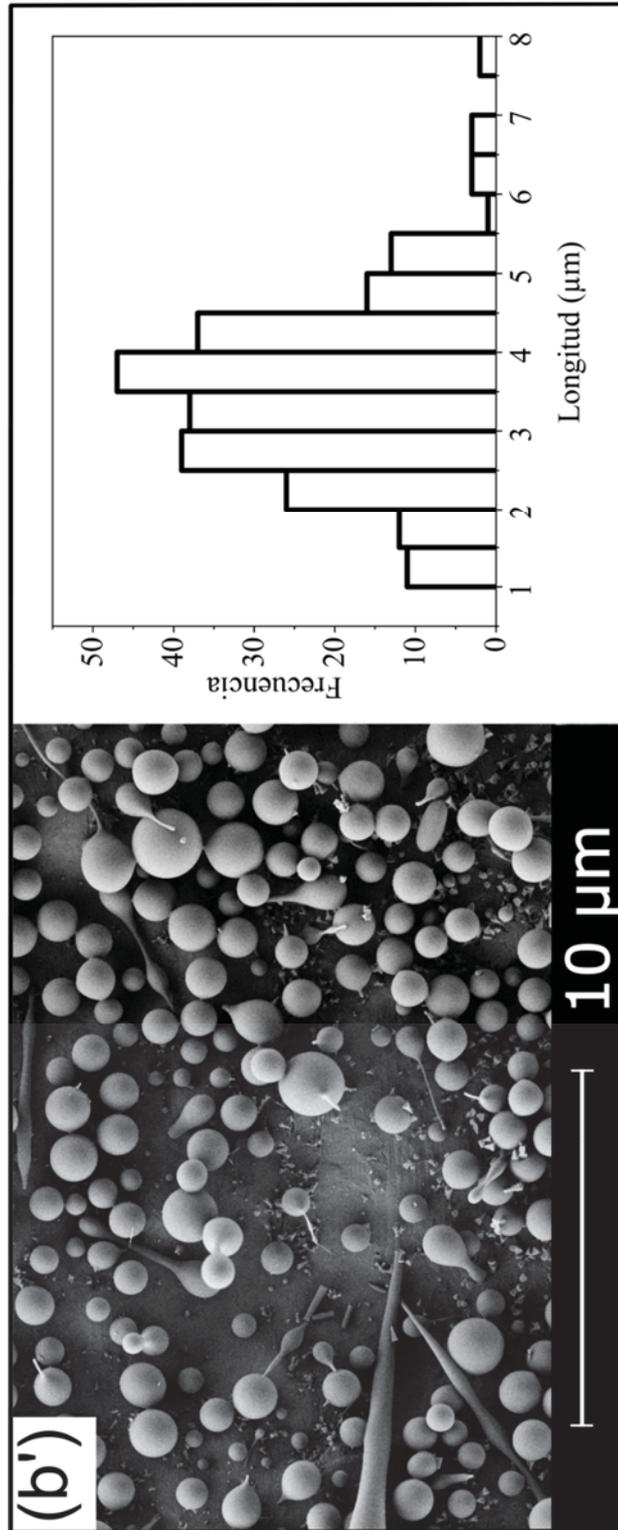


Fig. 9

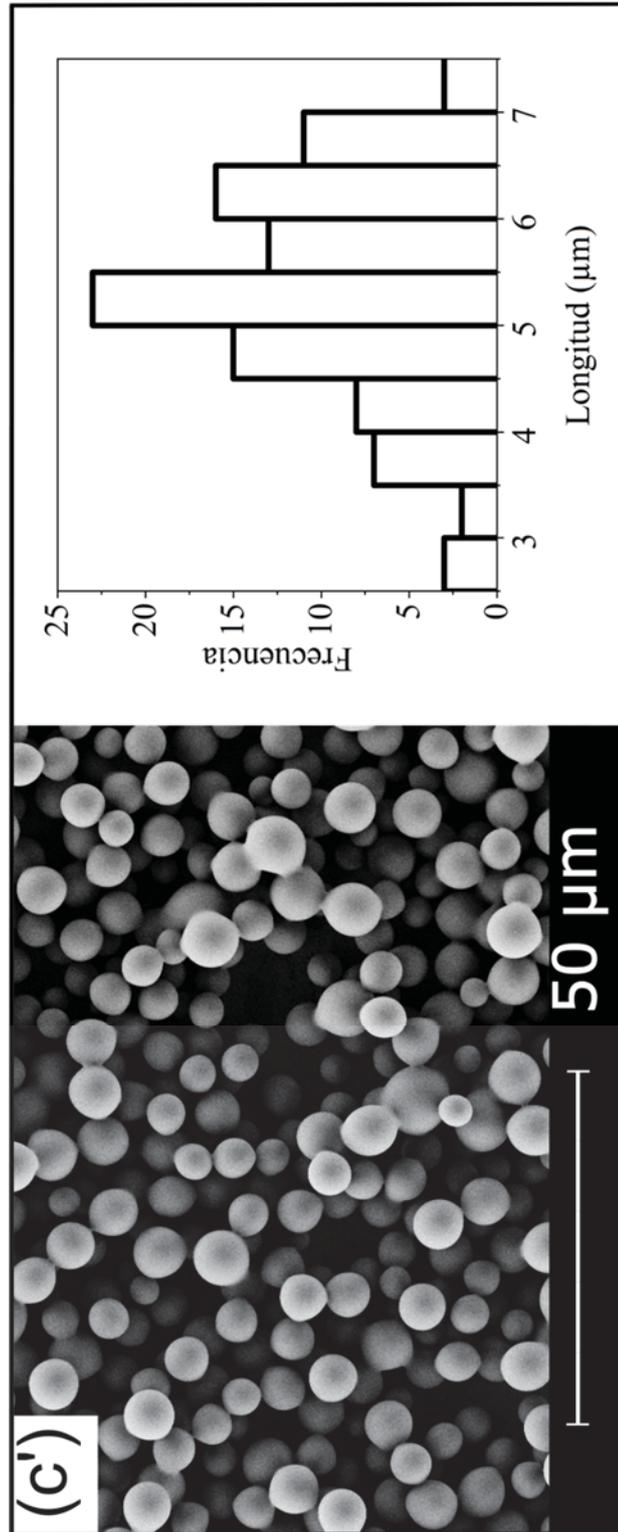


Fig. 10

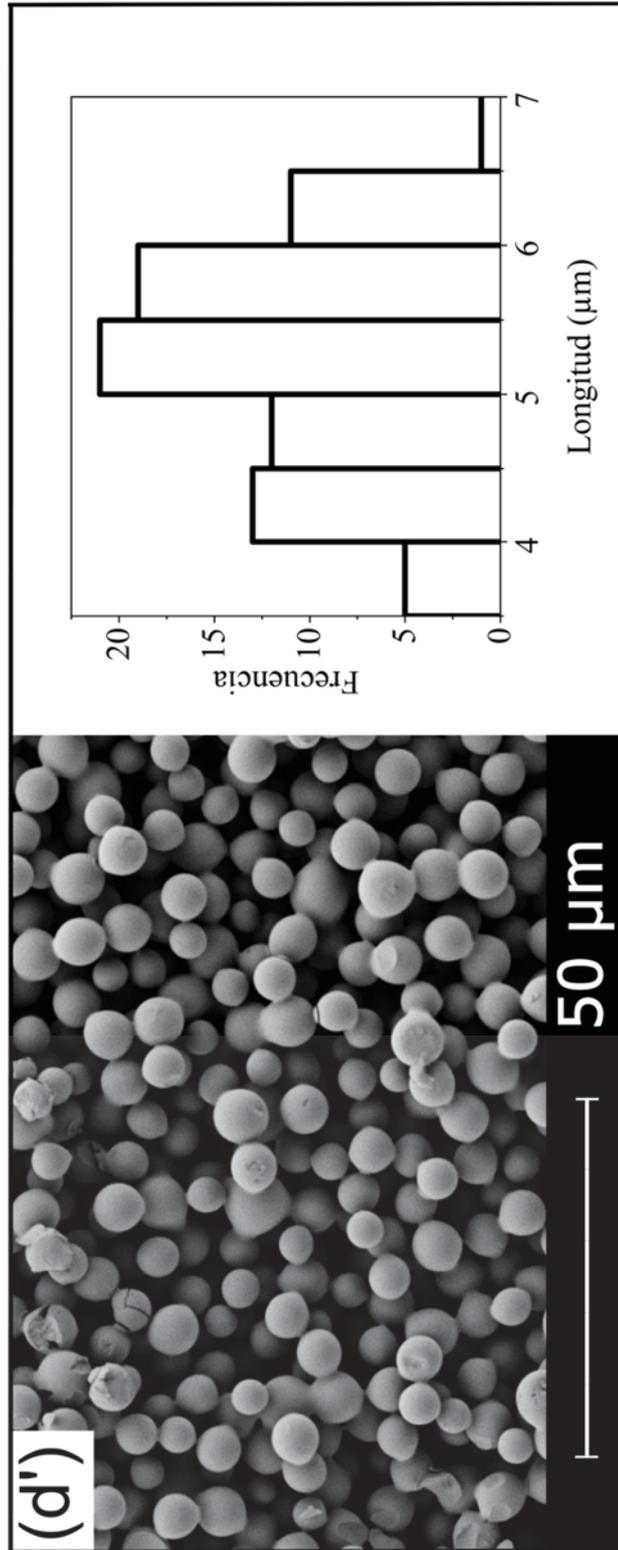


Fig. 11

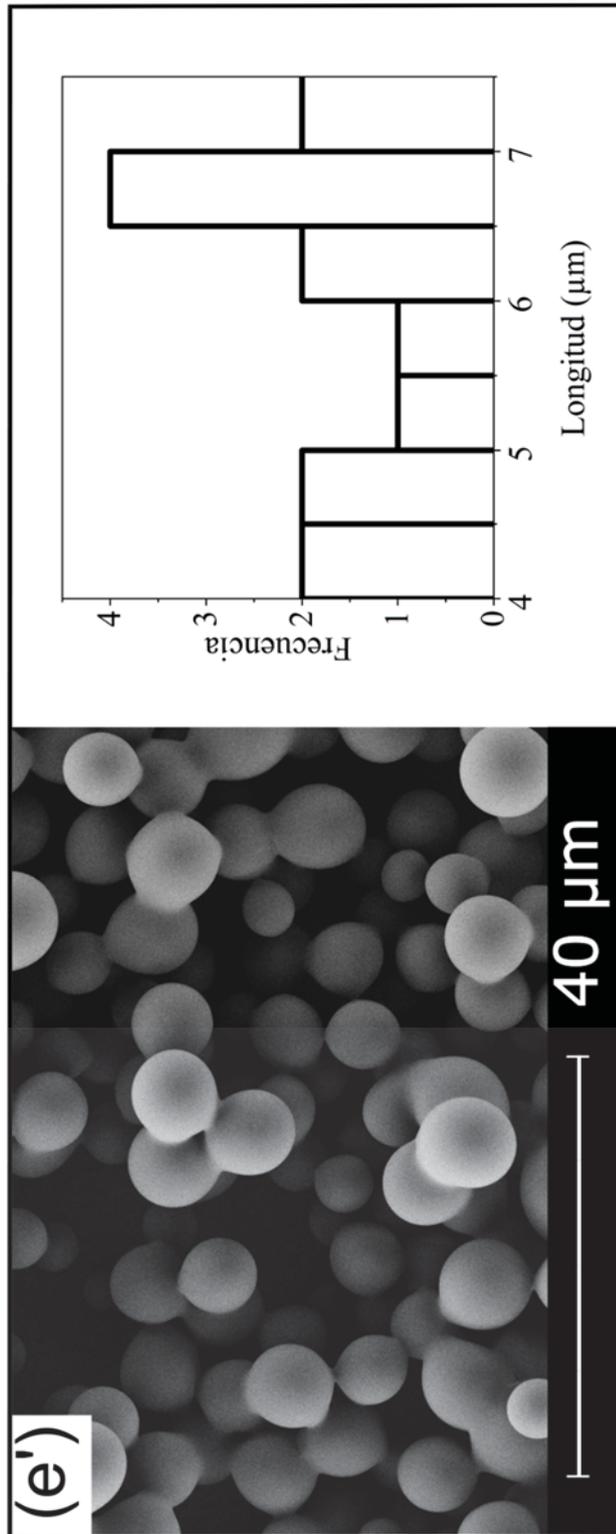


Fig. 12