



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615013-6 A2**

(22) Data de Depósito: 22/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
B01J 13/12
B01J 13/22
B01J 13/06
A61K 9/50

(54) Título: **MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU DE CAMADA TRIPLA, MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU CAMADA TRIPLA E COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO AS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 22/08/2005 US 11/208,007

(73) Titular(es): TAGRA BIOTECHNOLOGIES LTD.

(72) Inventor(es): EMMA KVITNITKSY, IGOR POLISHER, IRENA OLEINIK, OLGA PRIVALOV, YURY SHAPIRO

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IL2006000977 de 22/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/023495de 01/03/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU DE CAMADA TRIPLA, MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU CAMADA TRIPLA E COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO AS MESMAS. A presente invenção refere-se a métodos para microencapsulação de ingredientes ativos para aplicação tópica, por meio do qual as micro-cápsulas de camada simples e multicamadas, preferivelmente camada dupla, são obtidas. As microcápsulas protegem os ingredientes ativos, mantêm sua atividade original durante o processamento, formulação e armazenamento, e permitem liberação controlada do ingrediente ativo apenas em aplicação sobre a pele.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU DE CAMADA TRIPLA, MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU CAMADA TRIPLA E COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA COMPRE-
5 **ENDENDO AS MESMAS".**

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se aos métodos de microencapsulação de ingredientes ativos como agentes tendo atividade biológica, agentes de odor e agentes de cor para aplicações tópicas. As microcápsulas obtidas
10 de acordo com os métodos fornecidos são microcápsulas de camada simples ou multicamadas, preferivelmente camada dupla, que mantêm a atividade original dos agentes encapsulados e permitem liberação controlada do ingrediente ativo apenas quando aplicados topicamente.

Antecedentes da Invenção

15 A técnica de microencapsulação tem sido nos últimos anos o objeto de atenção considerável em vista da necessidade aumentada para manter uma substância reativa em um estágio inerte até o tempo que é requerido para executar uma função dada. Microencapsulação fornece vários benefícios, o mais ressaltado sendo a capacidade das microcápsulas para proteger substâncias sensíveis contra
20 degradação química e física, permitir separação de substâncias que são prejudiciais sob contato uma com a outra, mascarar um odor, cor ou gosto originais de uma substância, controlar dispersabilidade das substâncias, e impedir liberação indesejável de uma substância encapsulada à formulação a contendo.

Microcápsulas usualmente estão disponíveis em forma de pó e
25 consistem em partículas esféricas contendo uma substância encapsulada (capturada). A partícula esférica usualmente consiste em um invólucro polimérico e a substância encapsulada está localizada dentro do invólucro. O invólucro polimérico é freqüentemente aplicado como um material de formação de parede e serve como uma membrana para a substância encapsulada. Esta membrana
30 pode ser semipermeável ou degradante, e portanto permite a microcápsula ser uma ferramenta eficiente para aplicações de liberação controlada.

Microencapsulação em si tem várias vantagens. Microcápsulas

protegem as substâncias sensíveis dos processos de degradação e provêem meios para liberação controlada das substâncias ativas desejadas. Ela também permite a conversão de líquidos em pós e é usada para isolar substâncias que são do contrário prejudiciais quando em contato entre si.

5 Numerosas técnicas para microencapsulação estão disponíveis dependendo da natureza da substância encapsulada e do tipo de polímero usado. Um método extensamente usado para encapsulação de substâncias insolúveis em água como algumas vitaminas, fármacos e óleos dentro de polímeros insolúveis em água é o método de remoção de solvente. Em geral
10 em um tal processo o polímero desejado é dissolvido em um solvente orgânico adequado. Esta ação é seguida por adição da substância desejada a ser encapsulada. Esta substância ou é dissolvida ou dispersa no solvente orgânico. A solução ou dispersão orgânica resultante é dispersa em uma fase aquosa para obter uma emulsão de óleo-em-água onde as micropartículas oleosas são dispersas na fase aquosa. Sob remoção completa do sol-
15 vente das micropartículas, as microcápsulas são formadas.

Várias patentes descrevem métodos de remover o solvente. Patente US nº 4.384.975 descreve a remoção do solvente através de destilação a vácuo. Em GB 1.394.780 a remoção do solvente é feita por evapora-
20 ção. Em US 3.891.570, a remoção do solvente de polímero é realizada aquecendo a dispersão aquosa ou reduzindo sua pressão. Em US 3.737.337 a remoção do solvente orgânico é feita através de extração com água, porém é limitada a certos sistemas de solvente.

Microencapsulação é adequada para uma variedade grande de
25 materiais incluindo fármacos, vitaminas e suplementos alimentícios, uma vez que este processo é facilmente adaptável variando os solventes e/ou os polímeros. Algumas tecnologias de microencapsulação podem render microcápsulas tendo propriedades desejáveis de tamanho, forma esférica e superfície lisa importante para liberação controlada, para estabilidade química do
30 material de núcleo, e liberação homogênea de substâncias ativas estáveis para a área-alvo.

Uma condição prévia básica para este processo é o uso de um

solvente que é capaz de eficazmente dissolver a substância biologicamente ativa a ser encapsulada como também o material de formação de parede. Este solvente tem que ser apenas parcialmente solúvel em água, dando origem à emulsão de uma fase orgânica em uma fase de água contínua.

- 5 Solventes clorados como diclorometano e clorofórmio como também glicóis ou suas misturas com outros solventes foram extensamente usados uma vez que eles facilitam o processo de microencapsulação.

Porém, todas as tecnologias de microencapsulação com base em sistemas de solvente como solventes clorados não são aplicáveis e são
10 bastante impróprios para produtos alimentares, cosméticos, farmacêuticos, dentais e orais, uma vez que eles não satisfazem regulações da FDA, e outras, devido à presença de quantidades residuais de solventes clorados nas microcápsulas. Secagem a vácuo simples ou a calor não resultam em um teor de solvente clorado suficientemente baixo para satisfazer as regulações
15 da FDA, desse modo criando uma necessidade essencial por um método para encapsular vitaminas, suplementos alimentícios, óleos ou farmacêuticos pela técnica de remoção de solvente.

Patente US nº 6.599.627 descreve um método de permuta de solvente para obter microcápsulas de parede simples de farmacêuticos. O
20 método descrito é com base em uma permuta de água e um solvente orgânico não-clorado como ácido acético, acetato de etila, acetato de metila, ou formiato de etila para formar um invólucro de poli(ácido láctico-ácido-co-glicólico) biodegradável (PLGA) ao redor de um núcleo de fármaco aquoso. Todos estes solventes satisfazem as regulações de FDA.

25 WO 01/35933 dá mesma Requerente descreve um método para microencapsulação de substâncias pelo método de remoção de solvente usando solventes não-clorados.

Poucas patentes descrevem técnicas para obter microesferas de multiparedes e microcápsulas por vários processos de revestimento que não
30 aplicam o método de remoção de solvente ou aplicam a técnica de secagem por atomização no caso de solventes orgânicos voláteis. Patente US nº 3.429.827 descrevem revestimento das microcápsulas internas com um se-

gundo invólucro de polímero por métodos de secagem por atomização ou de condensação interfacial. Patente US nº 4.861.627 descreve um método de etapa única para preparação de microesferas de multiparedes de uma mistura de qualquer um dos dois ou três polímeros selecionados de polianidridos, polioortoésteres, poli(ácido láctico), poliestireno, poliamidas, polibutadieno, poliuretano, e copolímeros, que não são solúveis entre si mas são solúveis em um solvente orgânico volátil. A mistura é suspensa em uma solução aquosa seguida por secagem por atomização do solvente volátil, criando microesferas com um núcleo interno formado por um polímero e uma camada externa formada por um segundo polímero. Patentes US Nos. 5.985.354, 6.511.749 e 6.528.035 descrevem preparação de microesferas de polímero de multiparedes por uma técnica similar, de polímeros hidrófilos, solúveis em água que não são solúveis entre si a uma concentração e temperatura particulares mas têm um coeficiente de propagação positivo na solução. Patente US nº 5.795.570 descreve a formação de uma segunda membrana semipermeável que é feita de goma de polissacarídeo como um alginato de metal alcalino compreendendo microcápsulas de núcleo. Mais especificamente, Publicação da Patente US nº 2003/0222378 descreve microencapsulação de uma série de compostos de parafina com um processo de polimerização interfacial para formar microcápsulas de duplo-invólucro com permeabilidade de invólucro relativamente baixa. O invólucro interno é formado por uma reação entre poli(propileno glicol) e poliisocianatos bifuncionais, e o invólucro externo por uma reação entre poliisocianatos bifuncionais e poliaminas que são adicionadas à fase aquosa contínua.

Em resumo, nenhum dos métodos conhecidos na técnica satisfaz os requerimentos de mercado em crescimento para um fator de proteção considerável da substância encapsulada contra oxidação e/ou degradação e para a habilidade de controlar a liberação da substância encapsulada. Conseqüentemente, ainda há uma necessidade por um método avançado para encapsulação estável de substâncias ativas que simultaneamente forneça controle de sua liberação das microcápsulas.

Sumário da Invenção

É um objetivo da presente invenção prover métodos para produção de microcápsulas para aplicação tópica, em que as microcápsulas consistem em um núcleo de uma substância encapsulada e um ou mais invólucros poliméricos externos.

5 É outro objetivo da presente invenção prover microcápsulas para aplicação tópica em que o ingrediente ativo encapsulado no núcleo interno é estável ao longo da preparação das microcápsulas, sua incorporação em formulações e armazenamento.

10 É outro objetivo da presente invenção prover microcápsulas para aplicação tópica que são similares em tamanho e forma e são homogeneamente dispersas em todos os tipos de formulações.

15 É um objetivo adicional da presente invenção prover microcápsulas para aplicação tópica com um sistema de liberação controlado ótimo que libera um teor alto do ingrediente ativo apenas sob aplicação sobre a pele/couro cabeludo.

20 Em uma modalidade, a presente invenção provê um método para a produção de microcápsulas de camada simples para aplicação tópica, em que as microcápsulas consistem em um núcleo feito de um ingrediente ativo encapsulado e um invólucro de polímero-plasticizante externo, em que o dito polímero é um polímero de formação de parede.

25 Em outra modalidade, a presente invenção provê um método para a produção de microcápsulas para aplicação tópica, em que as microcápsulas consistem em uma microcápsula de núcleo interna contendo um ingrediente ativo localizado dentro de um polímero de formação de parede e um ou mais invólucros externos do mesmo polímero, de formação de parede ou diferente que reveste a microcápsula de núcleo interna.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção provê um método para a produção de microcápsulas de camada dupla.

30 Uma das vantagens do método da presente invenção consiste em sua aplicação universal, a saber, a tecnologia pode ser aplicada para encapsulação e estabilização de compostos solúveis em óleo e dispersáveis em óleo degradáveis úteis nas indústrias cosmética e farmacêutica.

O ingrediente ativo para encapsulação de acordo com a invenção pode ser substâncias orgânicas ou inorgânicas, naturais ou sintéticas, como, mas não limitadas a, vitaminas, extratos naturais, óleos essenciais, compostos individuais preparados sinteticamente ou isolados de uma fonte natural, pigmentos, fragrâncias, agentes de odor, agentes de cor e compostos naturais e sintéticos voláteis.

O método da presente invenção aumenta a estabilidade de substâncias altamente sensíveis contra degradação, pode mascarar uma cor original ou odor indesejável de uma substância, e impede liberação indesejável da substância encapsulada na formulação que a contém.

Também provido pela presente invenção são microcápsulas de camada simples, camada dupla e de multicamadas obtidas pelos métodos da invenção e composições para aplicação tópica para cuidado de pele, suplemento de pele, cuidado de cabelo, protetor solar, cuidado de bebê, higiene oral e cuidado oral como também composições farmacêuticas para aplicação tópica, compreendendo as ditas microcápsulas.

Breve Descrição das Figuras

As figuras 1A-1B ilustram a eficácia de proteção de Retinol da oxidação quando encapsulado em microcápsulas de camada simples ou de camada dupla da invenção em comparação ao Retinol não-encapsulado. Medições da cinética de oxidação foram testadas a 25°C (figura 1A) e a 40°C (figura 1B).

Descrição Detalhada da Invenção

O termo "microcápsula", como aqui usado, refere-se a uma micropartícula esférica que consiste em um invólucro polimérico que serve como um material de formação de parede e uma substância ativa encapsulada localizada dentro do invólucro. Este termo é distinto de microesferas que consistem em grânulos homogêneos esféricos da substância ativa dispersada em um polímero e são, em sentido restrito, partículas esfericamente vazias.

O termo "microcápsula de camada simples" refere-se a uma microcápsula que consiste em um invólucro polimérico simples e a substância

ativa encapsulada localizada dentro do invólucro no centro da microcápsula.

O termo "microcápsula de núcleo interna" refere-se a uma microcápsula de camada simples como definida acima quando dentro de uma camada dupla ou microcápsula de multicamadas.

- 5 O termo "microcápsula de multicamadas" refere-se a uma microcápsula que consiste em uma microcápsula de núcleo interna e um ou mais invólucros poliméricos externos. O termo "microcápsula de camada dupla" refere-se a uma microcápsula que consiste na microcápsula de núcleo interna revestida com um segundo invólucro polimérico. No curso da microen-
- 10 capsulação, as microcápsulas de núcleo são apresentadas à solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral, e promove a formação de invólucros "embriões" que são convertidos em um invólucro sólido estruturado de microcápsulas de camada dupla.

- O termo "polímero de formação de parede" tipicamente refere-se
- 15 a um polímero ou uma combinação de dois ou mais polímeros diferentes como definidos aqui que formam um componente da parede externa ou camada ou invólucro das microcápsulas.

- O termo "invólucro de polímero" refere-se a uma camada de polímero contendo o polímero de formação de parede e, opcionalmente outros
- 20 componentes como um plasticizante e/ou um mineral. O termo "invólucro de polímero-plasticizante" refere-se a um invólucro de polímero contendo um plasticizante. O termo "invólucro de polímero-mineral" refere-se a um invólucro de polímero contendo um mineral.

- O termo "microcápsula de camada dupla ou de multicamadas de
- 25 compósito" refere-se a uma microcápsula em que o invólucro interno ou externo é um invólucro de polímero-mineral.

- O termo "microcápsula de núcleo modificada em pó" refere-se à microcápsula de núcleo interna ou a microcápsula de camada dupla ou de multicamadas tratada com um material capaz modificar a morfologia da su-
- 30 perfície da microcápsula e aumentar a área de superfície específica (SSA) do invólucro da microcápsula externa até um nível que permita a construção de um próximo invólucro de polímero-plasticizante ou polímero-mineral no

dito invólucro externo modificado devido à adesão aumentada entre os dois invólucros.

5 O termo "parcialmente miscível em água", quando referindo a um solvente orgânico, deveria ser entendido como relativo à propriedade de poder ser dissolvido em água em concentrações menores que uma certa
concentração crítica, enquanto a concentração destes aumenta acima de um certo valor crítico há separação de fase e a água e o solvente orgânico formam duas fases separadas. Um exemplo de tal um solvente orgânico é acetato de etila ou formato de etila.

10 O termo "saturado" deveria ser entendido como referindo a uma solução contendo o solvente orgânico em uma concentração cerca do valor crítico ou ligeiramente abaixo, a saber, uma solução saturada contém uma concentração do solvente orgânico perto da concentração máxima antes da separação de fase ocorrer. Porém, o termo "saturado" não deveria ser
15 entendido em uma maneira limitativa em que, às vezes, também uma solução contendo menos que 90 %, e às vezes mesmo cerca de 80 % da concentração crítica pode ser considerada como saturada para o propósito da invenção. O emulsificante usado no estágio (b) pode ser um priori dissolvido na solução aquosa ou pode ser adicionado simultaneamente à solução aquosa
20 ou após mistura da solução orgânica com ele.

O termo "agitação" deveria ser entendido como referindo a direção, agitação, vibração e em geral a qualquer processo por meio do qual é transferida energia mecânica ao líquido para causar alguma turbulência no líquido.

25 Os termos "ingrediente ativo" ou "substância ativa" são aqui usados alternadamente e referem-se ao material localizado dentro da microcápsula de núcleo interna, cujo material pode incluir um ou mais agentes tendo atividade biológica, um agente de odor ou um agente de cor, e pode incluir ingredientes não-ativos como um antioxidante, um plasticizante, um
30 veículo, etc.

O termo "aplicação tópica" como aqui usado refere-se à aplicação externa à pele, membranas mucosas, dentes, cabelo, couro cabeludo. O

termo "composições para aplicação tópica" inclui composições em qualquer forma como unguento, pasta, creme ou loção intencionadas para cuidado de pele, suplemento de pele, protetor solar, cuidado de bebê, cuidado de cabelo, higiene oral (por exemplo, pasta de dentes, solução de enxágüe bucal),
5 composições farmacêuticas para aplicação tópica, e composições similares.

Os métodos de microencapsulação da presente invenção são com base no método de remoção de solvente.

Em um aspecto, a presente invenção diz respeito a um método para a produção de microcápsulas para aplicação tópica, em que as micro-
10 cápsulas consistem em um núcleo feito de um ingrediente ativo encapsulado e um ou mais invólucros dos mesmos polímeros de formação de parede ou diferentes, o dito método compreendendo as etapas de:

(a) dissolver ou dispersar o ingrediente ativo, opcionalmente junto com um antioxidante, um plasticizante ou ambos, em um solvente orgânico de um tipo que é parcialmente miscível com água e é capaz de dissolver
15 ou dispersar a dita substância, junto com um polímero de formação de parede selecionado do grupo que consiste em um poliacrilato, um polimetacrilato, poli(metacrilato de metila) de peso molecular baixo-co-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), poli(metacrilato de butila)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetila)-co-(metacrilato de metila) (1:2:1), poli(estireno)-co-(anidrido maléico), um copolímero de octilacrilamida, éteres de celulose, ésteres de celulose e poli(etileno glicol)-*bloco*-poli(propileno glicol)-*bloco*-poli(etileno glicol), para formar uma solução ou dispersão orgânica;

25 (b) preparar uma fase contínua aquosa saturada com o dito solvente orgânico e compreendendo um emulsificante;

(c) agitar, verter a solução ou dispersão orgânica obtida em (a) na fase contínua aquosa obtida em (b), para formar uma emulsão;

30 (d) adicionar uma quantidade de excesso de água à emulsão obtida em (c) para iniciar extração do solvente orgânico da emulsão, e incubar opcionalmente para extração adicional do solvente e formação das microcápsulas sólidas (doravante "as microcápsulas de núcleo");

(e) ou (i) isolar as microcápsulas de núcleo, lavar com água e secar, ou (ii) imergir as microcápsulas de núcleo em uma solução aquosa de álcool, separar as microcápsulas de núcleo e secar, desse modo obtendo microcápsulas de camada simples; e

5 (f) se desejado, tratar a superfície das microcápsulas de camada simples de núcleo obtida em (e) com um material que modifica a morfologia da superfície de núcleo, aumenta a área de superfície específica e facilita a adesão de um invólucro polimérico adicional,

10 e repetir as etapas (a) a (e) para formar microcápsulas de camada dupla, ou repetir as etapas (a) a (f) para adicionar duas ou mais camadas adicionais ao redor da microcápsula de núcleo, assim obtendo microcápsulas de multicamadas.

15 Quando o método for parado na etapa (e), microcápsulas de camada simples são obtidas, como descrito em WO 01/35933. Estas microcápsulas de camada simples não fazem parte da presente invenção. Se um plasticizante for adicionado na etapa (a), as microcápsulas de camada simples obtidas têm um invólucro de polímero-plasticizante externo, e estas microcápsulas de camada simples são abrangidas pela presente invenção.

20 As microcápsulas de camada simples da invenção podem eficazmente proteger os ingredientes ativos como vitaminas, óleos, extratos naturais, óleos essenciais, agentes de cor como pigmentos e corantes, agentes de odor como fragrâncias, e farmacêuticos para aplicação tópica como antibióticos.

25 Em uma modalidade, o ingrediente ativo das microcápsulas de camada simples é um óleo vegetal ou herbário como Óleo de Prímula, Óleo de Borragem, óleo de espinheiro-marítimo (também conhecido como óleo de Hippophae) e Óleo de Melaleuca.

30 Em outra modalidade, o ingrediente ativo das microcápsulas de camada simples é um antibiótico como, mas não limitado a, um antibiótico macrolídeo selecionado de Eritromicina, Claritromicina e Azitromicina.

A invenção também provê microcápsulas de camada simples para higiene oral tendo um invólucro de polímero-plasticizante externo obtido

pelo método da invenção, em que o polímero de formação de parede é etil celulose e o ingrediente ativo é uma vitamina como Palmitato de Retinol ou Tocoferol ou um óleo vegetal como Óleo de Hippophae ou Óleo de Melaleuca.

5 As microcápsulas da invenção são eficazes na proteção de substâncias instáveis e/ou voláteis e no mascaramento de cores e mau odor. A eficácia de proteção/mascaramento através de microencapsulação de camada simples depende da estrutura química, peso molecular e propriedades físicas do ingrediente ativo microencapsulado. Para algumas substâncias
10 ativas usadas em composições tópicas, os métodos conhecidos de microencapsulação em camadas simples não fornecem uma proteção adequada de degradação e/ou efeitos de mascaramento. Para tais ativos, uma microencapsulação de camada dupla ou múltiplas pode ser requerida para obter uma proteção eficaz e/ou mascaramento de odor/cor original da substância
15 alvo para encapsulação.

 Desse modo, em outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método para a produção de microcápsulas de multicamadas para aplicação tópica que consiste em uma microcápsula de núcleo interno que compreende uma substância ativa dentro de um invólucro de polímero de formação de parede, e um ou mais invólucros externos dos mesmos polímeros de
20 formação de parede ou diferentes que revestem a microcápsula de núcleo interna.

 Em geral, o método para a preparação de microcápsulas de multicamadas de acordo com a presente invenção consiste em quatro estágios principais:
25

(i) preparação das microcápsulas de núcleo internas pelo método de remoção de solvente como descrito acima para as microcápsulas de camada simples, usando um ou mais polímeros de formação de parede apropriados;

30 (ii) tratamento da superfície das ditas microcápsulas de núcleo com um material que modifica a morfologia da superfície de microcápsula de núcleo e aumenta sua área de superfície específica, desse modo obtendo

microcápsulas de núcleo internas modificadas em pó que facilitam a adesão de uma próxima camada polimérica;

(iii) preparação das microcápsulas de camada dupla revestindo as microcápsulas de núcleo internas modificadas em pó obtidas no estágio (ii) ou com um invólucro de polímero-plasticizante, desse modo obtendo microcápsulas de camada dupla, ou um invólucro de polímero-mineral, desse modo obtendo microcápsulas de camada dupla de composto; e

(iv) repetir os estágios (ii) e (iii) para formar camadas adicionais ao redor das microcápsulas de núcleo de acordo com o número desejado de camadas.

Desse modo, em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a um método para a produção de microcápsulas de multicamadas para aplicação tópica, em que as microcápsulas consistem em uma microcápsula de núcleo interna contendo um ingrediente ativo localizado dentro de um invólucro de polímero de formação de parede e um ou mais invólucros externos do mesmo polímero de formação de parede ou diferente que reveste a microcápsula de núcleo interna, o dito método compreendendo as etapas de:

(a) dissolver ou dispersar o ingrediente ativo, opcionalmente junto com um antioxidante, um plasticizante ou ambos, em um solvente orgânico de um tipo que é parcialmente miscível com água e é capaz de dissolver ou dispersar a dita substância, junto com um polímero de formação de parede selecionado do grupo que consiste em um poliacrilato, um polimetacrilato, poli(metacrilato de metila) de peso molecular baixo-co-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), poli(metacrilato de butila)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetila)-co-(metacrilato de metila) (1:2:1), poli(estireno)-co-(anidrido maléico), copolímero de octilacrilamida, éteres de celulose, ésteres de celulose e poli(etileno glicol)-*bloco*-poli(propileno glicol)-*bloco*-poli(etileno glicol), para formar uma solução ou dispersão orgânica;

(b) preparar uma fase contínua aquosa saturada com o dito solvente orgânico e compreendendo um emulsificante;

- (c) agitar, verter a solução ou dispersão orgânica obtida em (a) na fase contínua aquosa obtida em (b), para formar uma emulsão;
- (d) adicionar uma quantidade de excesso de água à emulsão obtida em (c) para iniciar extração do solvente orgânico da emulsão, e op-
- 5 cionalmente incubar para extração adicional do solvente e formação das microcápsulas sólidas (doravante "as microcápsulas de núcleo internas");
- (e) ou (i) isolar as microcápsulas de núcleo internas, lavar com água e secar, ou (ii) imergir as microcápsulas de núcleo em uma solução aquosa de álcool, separar as microcápsulas de núcleo e secar;
- 10 (f) tratar a superfície das microcápsulas de núcleo internas secadas obtidas em (e) com um material que modifica a morfologia da superfície, aumenta sua área de superfície específica e facilita a adesão de um invólucro de polímero adicional, desse modo obtendo microcápsulas em pó com o dito material (doravante "núcleos internos modificados em pó");
- 15 (g) dissolver ou dispersar um polímero de formação de parede com um plasticizante ou um mineral em um solvente orgânico de um tipo que é parcialmente miscível com água, para formar uma solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral;
- (h) preparar uma fase contínua aquosa saturada com o dito sol-
- 20 vente orgânico e compreendendo um emulsificante;
- (i) agitar, verter a solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral obtida na etapa (g) na fase contínua aquosa obtida na etapa (h), para formar uma emulsão de polímero-plasticizante ou uma suspo-emulsão de polímero-mineral;
- 25 (j) agitar, imergir os núcleos internos modificados em pó obtidos na etapa (f) na emulsão de polímero-plasticizante ou suspo-emulsão de polímero-mineral obtida na etapa (i), formando uma emulsão de multicomponentes ou uma suspo-emulsão nova em que uma formação de invólucros "embriões" ao redor das ditas microcápsulas de núcleo é iniciada;
- 30 (k) agitar, ou (i) adicionar uma quantidade de excesso de água à emulsão de multicomponentes ou à suspo-emulsão nova obtida na etapa (j), ou (ii) verter a emulsão de multicomponentes ou a suspo-emulsão nova obti-

da na etapa (j) em água, e incubar o sistema para extração do solvente orgânico da dita emulsão de multicomponentes ou suspo-emulsão, e conversão do invólucro "embrião" em uma parede de polímero sólida e formação das microcápsulas de camada dupla;

5 (l) separar as microcápsulas de camada dupla obtidas de água e secar as cápsulas molhadas, assim isolando as microcápsulas de camada dupla como um pó de fluxo livre; e

(m) se desejado, repetir as etapas (f) a (l) para formar uma ou mais camadas adicionais ao redor das microcápsulas de camada dupla, assim obtendo microcápsulas de multicamadas.

10 Na etapa (a) do método da invenção, um solvente orgânico que é capaz de dissolver ou dispersar o ingrediente ativo e os materiais de formação de parede são escolhidos. O solvente deveria ser inativo com o material dissolvido e pode ser selecionado de uma variedade de solventes como acetato de etila, etanol, formiato de etila ou outros solventes apropriados aprovados pela FDA, ou suas misturas. Em uma modalidade preferida, o solvente é acetato de etila ou sua mistura com etanol.

15 A substância ativa a ser encapsulada pelo método presente, um sólido ou um líquido, é depois dissolvida ou dispersa no solvente orgânico para formar uma solução ou dispersão orgânica. Se necessário (isto é, a substância ativa é sensível à oxidação), um antioxidante como hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ou uma mistura destes, pode ser adicionado a este estágio para encapsulação com a substância ativa.

20 Para controlar as propriedades físicas e nível de elasticidade das microcápsulas finais, uma modalidade preferida é adicionar a este estágio também um plasticizante, como tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta, miristato de isopropila, óleo de parafina, ou uma mistura destes.

25 O material de formação de parede que pode consistir em um ou mais dos ditos polímeros definidos na etapa (a), depois dissolvidos e/ou dispersos na solução/dispersão orgânica. Em modalidades preferidas, o polímero de formação de parede é etil celulose, poli(metacrilato de metila)-co-

(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), ou uma mistura destes.

Na etapa (b), uma fase contínua aquosa é saturada pelo mesmo
5 solvente orgânico ou diferente (ou mistura de solventes) usado no primeiro estágio. Um emulsificante apropriado é adicionado à fase aquosa. Um tal emulsificante pode ser selecionado de álcool polivinílico (PVA), lauril sulfato de sódio, fosfato de laurila, sorbatos etoxilado como Tween-80, poliglicerol e poli (etileno glicol), e seus ésteres e éteres, ou uma mistura destes. O dito
10 emulsificante adicionado deveria ser selecionado e adaptado ao sistema em um tal modo que não separa da água após o solvente orgânico ser adicionado no próximo estágio. É aconselhável especificamente ajustar o pH da fase aquosa de acordo com as propriedades da substância ativa e do solvente.

Na etapa (c), a solução/dispersão orgânica obtida na primeira
15 etapa contendo a substância ativa e o material de formação de parede são vertidos na fase contínua aquosa saturada com o solvente orgânico usado na primeira etapa, formando uma emulsão. A vertedura é feita com agitação e a agitação é continuada durante um período adicional de tempo. A taxa de mistura, tipo de misturador, e sua duração afetam, entre outros fatores, o
20 tamanho das gotículas formadas. O tamanho das gotículas formadas constitui a base para o tamanho final das microcápsulas. Pode ser de 1 a 300 microns e pode ser controlado e trabalhar de acordo com o uso intencionado das microcápsulas, por exemplo, preferivelmente cerca de 20-40 microns para aplicação tópica e 10-20 microns para aplicação dental. Outros fatores
25 responsáveis pelo tamanho das gotículas formadas é a razão de água para fase orgânica, temperatura, quantidade e tipo de emulsificante.

Na etapa (d), água é adicionada à emulsão formada na etapa anterior, para extrair o solvente orgânico. Preferivelmente, a quantidade da água adicionada é 10-30 vezes mais alta que a quantidade inteira do solvente orgânico na mistura. A razão mais preferível para ótima remoção do solvente orgânico é 20:1 (V/V água : solvente). Seguindo a adição da água, a
30 mistura é incubada e agitada até certo ponto durante vários minutos onde a

quantidade principal do solvente orgânico é extraído na água e equilíbrio é alcançado. Tipicamente, leva 3 a 10 até 15 minutos para alcançar o equilíbrio. Sob remoção gradual do solvente orgânico, um invólucro de polímero sólido é formado circundando as gotículas de emulsão, desse modo envolvendo todos os ingredientes (substância ativa, antioxidante, plasticizante) que são insolúveis no sistema de solvente obtido (água com traço de solvente orgânico), dentro das microcápsulas de núcleo sólidas formadas. As microcápsulas formadas são depois separadas por sedimentação, filtração ou centrifugação, subseqüentemente lavadas com água e secadas (etapa e).

10 O resíduo de acetato de etila e solventes similares em materiais brutos para produtos tópicos/dentais deveria satisfazer as regulações relevantes (FDA, Colipa, CTFA, etc.). É necessário remover as quantidades de traço do solvente orgânico das microcápsulas obtidas até o nível limitado. Para remover quantidades de traço do solvente, a presente invenção apresenta uma técnica de extração eficaz. Como definido na etapa alternativa 15 (e), as microcápsulas obtidas após filtração podem ser imersas em uma solução a 5 % de etanol em água durante 2-12 horas, assim causando o traço de solvente orgânico a ser extraído das microcápsulas.

Na etapa (f), as microcápsulas de núcleo internas secadas são 20 tratadas com um material, por exemplo dióxido de silício, nitreto de boro, silicato de magnésio que modifica a superfície das microcápsulas de núcleo, altera sua morfologia, aumenta a área de superfície específica (SSA) (pelo menos em 1,5 vez), desse modo obtendo microcápsulas de núcleo internas modificadas em pó. A superfície modificada das microcápsulas de núcleo 25 internas aumenta suas propriedades de adesão, que são adequadas para a próxima formação de camada nesta etapa.

Na etapa (g), um material de polímero-plasticizante de formação de parede para a próxima camada polimérica (aqui designado "invólucro de polímero-plasticizante") é preparado dissolvendo ou dispersando o(s) mesmo(s) polímero(s) de formação de parede da etapa (a) ou polímero(s) de 30 formação de parede diferente(s) com um plasticizante (o mesmo ou diferente como definido acima na etapa (a)) em um solvente orgânico parcialmente

miscível com água como acetato de etila ou sua mistura com etanol. Neste estágio, um antioxidante pode ser adicionado à solução de polímero-plasticizante.

Em uma alternativa, na etapa (g), um material de polímero-mineral de formação de parede para a próxima camada polimérica (aqui designado "invólucro de polímero-mineral") é preparado dissolvendo ou dispersando o(s) mesmo(s) polímero(s) de formação de parede da etapa (a) ou polímero(s) de formação de parede diferente(s) com pelo menos um mineral como o qual é compatível como o método α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, mica (e) miristato de magnésio, ou preferivelmente, dióxido de titânio em qualquer um de suas formas minerais anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, ou dióxido de titânio (e) miristato de magnésio, em um solvente orgânico como definido acima. Antes da adição do mineral, um plasticizante e/ou um emulsificante como Tween-80 pode ser adicionado à solução de polímero.

Etapa (h) é uma repetição da etapa (b) em que uma fase contínua aquosa é saturada pelo mesmo solvente orgânico (ou mistura de solventes) usado na etapa (g) e um emulsificante apropriado, por exemplo, PVA, é adicionado à fase aquosa.

Etapa (i) é uma repetição da etapa (c) em que a solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral obtida na etapa (g) é vertida na fase contínua aquosa da etapa (h), sob agitação, na presença de um emulsificante (e um antioxidante, se o ingrediente ativo for sensível à oxidação), para formar uma emulsão de polímero-plasticizante ou suspo-emulsão de polímero-mineral, respectivamente.

Na etapa (j), as microcápsulas de núcleos em pó da etapa (f) são imersas na emulsão de polímero-plasticizante ou suspo-emulsão de polímero-mineral da etapa (i), desse modo formando uma emulsão de multi-componentes ou uma suspo-emulsão nova, respectivamente, por meio do qual uma formação de invólucros "embriões" ao redor das microcápsulas de núcleo é iniciada.

Na etapa (k), enquanto agitando, uma quantidade de excesso de

água é adicionada à emulsão de multicomponentes ou à suspo-emulsão nova obtida na etapa anterior, ou a emulsão de multicomponentes ou a suspo-emulsão nova é vertida em água, contendo opcionalmente um emulsificante, preferivelmente PVA, para extração do solvente orgânico da dita emulsão de multicomponentes ou suspo-emulsão. Preferivelmente, a quantidade de água é 10-30 vezes comparada à quantidade inteira de solvente orgânico. Esta etapa é realizada sob agitação e incubação para extração do solvente e formação das microcápsulas mediante conversão do invólucro "embrião" em uma parede de polímero sólida ao redor da microcápsula de núcleo, desse modo obtendo microcápsulas de camada dupla. O período de incubação depende do tamanho desejável das microcápsulas a ser obtidas.

As microcápsulas de camada dupla são depois imersas em uma solução aquosa de etanol (como na etapa (e) acima) para remover quantidades residuais do solvente orgânico, separado da água, por exemplo, por sedimentação, filtração ou centrifugação, e secadas. Antes de secar, se desejado, as microcápsulas podem ser lavadas com água e/ou solução de água-etanol novamente para remover os traços de solvente. Para este propósito, as microcápsulas finais após filtração são imersas em uma solução aquosa de 5 % de etanol durante um período de 2-12 horas.

Desse modo, microcápsulas de camada dupla são obtidas. Se camadas adicionais forem desejadas, estas microcápsulas são submetidas a um tratamento de superfície específico visado para aumentar a adesão de polímero e depois adicionalmente revestidas com um ou mais invólucros externos, como descrito nas etapas (f) a (l). O invólucro externo tipicamente tem uma superfície esférica menos porosa e mais lisa que quando comparado às microcápsulas de camada simples de núcleo, e portanto provê uma proteção melhor para a substância ativa encapsulada. Este sistema permite uma liberação controlada do agente encapsulado apenas ao pressionar e esfregar a microcápsula na pele, couro cabeludo, dentes ou gomas.

De acordo com a presente invenção, o ingrediente ativo a ser encapsulado pode ser um agente tendo atividade biológica, um agente de odor ou um agente de cor.

O agente tendo atividade biológica pode ser selecionado de vitaminas, extratos naturais, cujos compostos individuais isolados de fontes naturais, óleos essenciais, e agentes farmacêuticos para aplicações tópicas.

5 As vitaminas que podem ser encapsuladas de acordo com a invenção incluem as vitaminas A, B, C, D, E, F, K, P, ou misturas destas.

Em uma modalidade, a vitamina é vitamina A, ou em sua forma livre como Retinol ou em sua forma de éster como Palmitato de Retinol. A forma mais usável da vitamina é Retinol, a forma ativa no corpo. Retinol é uma vitamina antioxidante usada como fator nutricional e também como um
10 ingrediente ativo de produtos tópicos/dentais. A atividade de uma IU (Unidade Internacional) de vitamina A1 (equivalente a uma unidade de USP) é 0,3 µg de todos-trans Retinol. Retinol pode ser usado para tratamento tópico de *Ichthyosis vulgaris* (um distúrbio de pele herdado caracterizado por cornificação da pele) e acne comum, e formulações de antienvhecimento e de rejuvenescimento. Porém, Retinol (um álcool insaturado) é uma molécula pequena e instável e sofre degradação/oxidação química devido a seu potencial alto para reações químicas com outras moléculas e deveria ser estabilizado antes de usá-lo como um ingrediente ativo em composições. Para desfrutar dos efeitos benéficos de Retinol e atender a vida de prateleira necessária
15 para as composições tópicas/dentais, este princípio ativo deveria ser protegido de oxidação. Encapsulação de Retinol pelo método de encapsulação em camadas simples ou duplas da invenção com um invólucro apropriado provê uma solução eficaz para sua estabilização e proteção. As microcápsulas de Retinol da invenção são altamente compatíveis com todos os tipos de
20 formulações tópicas/dentais e podem ser usadas em várias aplicações incluindo, sem limitar, produtos dentais, produtos de antienvhecimento (cremes, loções, soros e máscaras), formulações de regeneração da pele, cremes de nutrição e hidratante e produtos de antiacne.

Em outra modalidade, a vitamina é vitamina C (ácido ascórbico),
30 usada nos últimos anos como um ingrediente ativo de cosméticos. É considerada conferir antioxidante e fotoproteção à pele contra ataque de radicais livres e dano por raios UV devido às suas propriedades antioxidantes. Po-

rém, Vitamina C é facilmente oxidada e, sob armazenamento, exposição à luz, oxigênio, umidade e/ou temperatura alta, sofre degradação rápida. É instável em solução aquosa, até mesmo sob pH neutro e em temperatura ambiente. A microencapsulação da Vitamina C de acordo com a presente
5 invenção permite seu uso como ingrediente ativo em composição cosmética para uso como creme hidratante, creme antienvhecimento, creme anti-ruga, creme protetor solar, e para estimular produção de colágeno.

Em outra modalidade, a vitamina é vitamina E, preferivelmente como α -Tocoferol. Tocoferóis (Vitamina E) são bem conhecidos por suas
10 propriedades antioxidantes que fazem da vitamina E uma das vitaminas mais amplamente consumidas. Porém, vitamina E em sua forma de éster (por exemplo, acetato de Tocoferol) é apenas eficaz como antioxidante para a formulação, mas não para a pele. Para ser eficaz como antioxidante para a pele, α -Tocoferol tem que ser usado, mas é inerentemente instável. As mi-
15 crocápsulas da invenção preferivelmente contêm 25 ± 1 % α -Tocoferol estável, e podem ser usadas em vários tipos de formulações cosméticas como produtos de protetor solar, xampus, condicionador, géis de cabelo, maquiagem líquida e removedor de tecido de maquiagem, e libera cerca de 95-97 % de Vitamina E diretamente sobre a pele/couro cabeludo sob aplicação.

20 Em uma modalidade adicional, a vitamina é vitamina F, uma mistura de ácidos graxos insaturados essenciais para a saúde e funcionalidade da pele, também conhecidos como Ácidos Graxos Essenciais (EFA; ácido linoléico e ácido alfa-linolênico). Vitamina F oxida rapidamente quando incorporada em formulação cosmética. A microencapsulação de acordo com a
25 invenção oferece um sistema estável, ativo e inodoro de Vitamina F adequado para incorporação em cremes hidratantes, agentes de antienvhecimento e soros de anti-secura. As microcápsulas da invenção preferivelmente contêm $14 \pm 0,2$ % de ácidos linolênico e linoléico estáveis livres α -Tocoferol.

Em outra modalidade, a vitamina é Rutina (quercetina-3-
30 rutinosídeo ou vitamina P1), um dos flavanóides naturais mais ativos, altamente eficazes como um antioxidante e descontaminante de radicais livres e no tratamento de celulite devido a sua habilidade para controlar reticulação

da síntese de colágeno. Rutina é extensamente aplicada em produtos dermatológicos e cosméticos devido a seus efeitos benéficos na aparência de pele saudável e é bem conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias potentes e habilidade de fortalecer e modular a permeabilidade das paredes dos vasos sanguíneos incluindo vasos capilares. Porém, quando incorporada em formulações cosméticas em sua forma não-encapsulada, Rutina tende a reagir com outros ingredientes e oxida rapidamente, resultando em alteração da cor original da formulação e perda de sua atividade biológica original. A fim de manter sua atividade biológica potente e impedir sua oxidação em formulações cosméticas, Rutina deveria ser estabilizada. As microcápsulas de Rutina da presente invenção, especificamente desenvolvidas para aplicação tópica para estabilizar a Rutina, preferivelmente contêm uma concentração alta (cerca de 7 %) de Hidrato de Rutina puro de fonte de planta.

Em outra modalidade da presente invenção, o ingrediente ativo tendo atividade biológica é um extrato natural. Em cosmética, um extrato natural é assumido significar ingredientes de origem botânica. Para ser verdadeiramente natural deve ser extraído da parte relevante da planta sem sofrer qualquer alteração química significativa. Esta definição inclui óleos vegetais. Qualquer extrato herbário ou óleo vegetal usado para aplicação tópica, por exemplo na indústria cosmética, pode ser usado de acordo com a invenção, mas extratos herbários e óleos de planta preferidos para encapsulação de acordo com a invenção incluem extrato de raiz de Alcaçuz, extrato de Caróço de Uva, óleo de Borragem, óleo de Prímula e óleo de Hippophae.

Em uma modalidade preferida da invenção, o extrato natural é extrato de Caróço de Uva (GSE). GSE contém um teor alto de proantocianidinas (também conhecidas como Complexos de Proantocianidina Oligomérica ou OPCs), uma classe de nutrientes que pertencem à família de flavonóides e são antioxidantes potentes e descontaminantes de radicais livres, reduzindo os efeitos prejudiciais de radiação UV. Em uso tópico, uma grande vantagem de OPCs é um aumento substancial na circulação de sangue ao nível subepitópico e uma melhoria de permuta de membrana intracelular de

micronutrientes. As proantocianidinas (OPCs), porém, não são estáveis e oxidam rapidamente devido à temperatura e influência de luz ou reações cruzadas com outros ingredientes de formulação tópica. A cor marrom desenvolvida no produto final é um resultado da oxidação de OPCs. Encapsu-

5 lação de GSE de acordo com a presente invenção impede degradação oxidativa e desenvolvimento de cor marrom, uma vez que as paredes das microcápsulas poliméricas impedem a interação do extrato de Carócio de Uva com os outros ingredientes da formulação, como também garante a libera-

10 ção máxima de OPCs das cápsulas na pele sob aplicação com efeito biológico máximo. As microcápsulas da presente invenção contêm GSE natural rico em proantocianidinas (min. 95 % de OPC), preferivelmente cerca de 6 % de GSE, têm uma forma esférica uniforme com um tamanho médio de cerca de 40 microns, e aumentam a estabilidade e vida de prateleira dos OPCs, mantêm sua atividade original, e impedem a oxidação e desenvolvimento de

15 cor na formulação cosmética. Eles são desse modo indicados como um ingrediente ativo para incorporação em cremes antienvhecimento, em cremes de pós-sol para redução de eritema de pele, produtos hidratantes e revitalizantes, e em protetores solares faciais para prevenção de oxidação de lipídio induzida por UV na pele.

20 Em outra modalidade preferida, o extrato natural é extrato de raiz de Alcaçuz rico em Glabridina, um flavanóide conhecido por seus efeitos benéficos na pele devido a suas propriedades antiinflamatórias e antioxidantes. Além disso, Glabridina tem propriedades de branqueamento/clareamento e de antimancha, provavelmente devido à inibição da síntese

25 de tirosinase e melanina. Porém, este extrato tende a oxidar facilmente, resultando em uma perda da atividade original de branqueamento de Glabridina. Além disso, Glabridina, como um flavanóide é sensível às alterações de pH e este fator é a razão para instabilidade extrema de Glabridina em formulações tópicas, resultando em perda de sua atividade original e no desenvol-

30 vimento de uma cor marrom escuro nas formulações. As microcápsulas da presente invenção contêm extrato de raiz de Alcaçuz rico em Glabridina. O produto é padronizado por um teor de 4 % de Glabridina que são protegidos

pelas microcápsulas. Estas microcápsulas fornecem agente de clareamento/branqueamento estável, impedem oxidação da Glabridina, assim garantindo atividade original de Glabridina e fornecendo uma vida de prateleira mais longa do produto final; impedem o desenvolvimento de cor marrom em formulações; é altamente estável em uma ampla faixa de pH; é livremente dispersável em todos os tipos de formulações cosméticas; e fornece uma liberação única de controle do extrato apenas na aplicação sobre a pele. As microcápsulas de Extrato de Alcaçuz da invenção são indicadas, portanto, como um ingrediente ativo em cremes e loções de branqueamento, cremes e soros contra envelhecimento, formulações de tratamento de antimancha e cremes de clareamento de mão.

Em outra modalidade, o extrato natural é óleo de Borragem, rico em ácidos graxos essenciais como ácido linoléico, ácido gama-linolênico (GLA), ácido oléico e outros, em sua forma de triglicerídeo, e uma das formas naturais mais concentradas de GLA. Óleo de Borragem não é estável e seus componentes ativos sofrem degradação. As microcápsulas da invenção contêm cerca de 25 % de óleo de Borragem encapsulado inodoro com estabilidade e vida de prateleira aumentadas, mantêm GLA em sua forma ativa não-degradada, impedem desenvolvimento de mau odor distinto durante armazenamento do produto, impedem irritação de pele, e fornecem liberação controlada de porcentagem alta de óleo de Borragem diretamente à pele. Estes microcápsulas são indicadas como um ingrediente ativo para incorporação em cremes hidratantes (especialmente para pele seca), cremes de antienvelhecimento, formulações de reparo, cremes de mão, e produtos de brilho labial e protetores labiais.

Em outra modalidade, o extrato natural é Óleo de Prímula (EPO), rico em ácidos graxos essenciais como ácido linoléico, ácido gama-linolênico (GLA), ácido oléico e outros, em sua forma de triglicerídeo. EPO não é estável e seus componentes ativos sofrem degradação. As microcápsulas da invenção contêm cerca de 25 % de EPO encapsulado inodoro com estabilidade e vida de prateleira aumentadas, mantêm o GLA em sua forma ativa não-degradada, impedem desenvolvimento de mau odor distinto duran-

te armazenamento do produto, impedem irritação de pele, e fornecem liberação controlada de porcentagem alta de EPO diretamente à pele. Estas microcápsulas são indicadas como um ingrediente ativo para incorporação em cremes hidratantes (especialmente para pele seca), formulações anti-ruga, 5 formulações de reparo, cremes de mão, produtos de branqueamento, produtos para brilho labial e protetores labiais.

Em outra modalidade, o extrato natural é óleo de espinheiro-marítimo (*Hippophae rhamnoides*). Este óleo contém uma única mistura de ingredientes funcionais incluindo uma concentração alta de carotenóides, 10 ácido palmitoléico, sito-esteróis e derivados de vitaminas A e E, e não são estáveis. As microcápsulas da invenção contêm cerca de 25 % de óleo de Hippophae natural encapsulado com estabilidade aumentada e são indicados para incorporação como um ingrediente ativo em produtos antienvhecimento, formulações de tratamento de pele, por exemplo após descamação, 15 barbear, queimaduras, etc., produtos protetores solares, formulações da zona do olho, e produtos após-sol.

Em uma modalidade adicional da invenção, a substância ativa a ser encapsulada é um composto individual isolado de uma fonte natural como, mas não limitado a, uma cumarina, uma chalcona ou um flavonóide selecionado do grupo que consiste em flavanas, flavanóis, flavonóis, flavonas, 20 flavanonas, isoflavonas, antocianidinas, e proantocianidinas.

Deveria ser entendido que um ingrediente ativo usado na presente invenção pode pertencer a mais de uma categoria como definida aqui. Desse modo, Rutina, definida acima como Vitamina P, é um flavonóide, como também Glabridina do extrato de raiz de Alcaçuz e as proantocianidinas 25 do extrato de Carço de Uva.

Em uma modalidade adicional da invenção, a substância ativa a ser encapsulada é um óleo essencial. Óleos essenciais são uma classe de óleos voláteis extraídos de plantas, frutas ou flores por vapor, destilação ou 30 extração de solvente. Exemplos de óleos essenciais que podem ser encapsulados de acordo com a invenção incluem Óleo Essencial de Manjeriço, Óleo Essencial de Eucalipto, Óleo Essencial de Gerânio, Óleo Essencial de

Toronja, Óleo Essencial de Limão, Óleo Essencial de Hortelã, óleo de Melaleuca, ou misturas destes.

Em uma modalidade preferida, o óleo essencial é óleo de Melaleuca, um óleo essencial com um odor canforado fresco, extraído das folhas da árvore *Melaleuca alternifolia*. O óleo tem propriedades antiinflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, antivirais e antiparasitárias. Óleo de Melaleuca é benéfico em amaciamento, regeneração e purificação da pele e do couro cabeludo, em cura de queimaduras, desinfecção de feridas e para tratar manchas e picadas ou mordidas de insetos. É eficaz contra infecções fúngicas como candidíase, infecções vaginais, infecções fúngicas de unha e para hemorróidas. Como um aditivo de banho pode controlar bactérias em estâncias termais e piscinas. É também conhecido reduzir cicatriz hipertrófica e caspas capilares. Componentes de Óleo de Melaleuca incluem 1-terpinen-ol, responsável pela maioria das ações antimicrobianas, 1,8-cineol, gama terpineno, p-cimeno e outros terpenos. Óleo de Melaleuca não é estável e oxida e perde sua atividade original quando incorporado em formulações cosméticas em sua forma desprotegida, pode causar irritação de pele e pode ter um odor original muito forte devido a sua volatilidade. As microcápsulas da invenção contêm cerca de 5 % de Óleo de Melaleuca encapsulado inodoro com estabilidade e vida de prateleira aumentadas, impedindo oxidação de compostos instáveis e desenvolvimento do mau odor forte de Óleo de Melaleuca na formulação, e fornece liberação controlada de porcentagem alta de Óleo de Melaleuca diretamente à pele/couro cabeludo. Estas microcápsulas são indicadas como um ingrediente ativo para incorporação em formulações de cuidado facial para pele sensível e delicada, produtos de higiene pessoais e xampus para cabelo estragado e delicado, e xampus anticaspa.

Em uma modalidade adicional da invenção, o ingrediente ativo a ser encapsulado é um agente farmacêutico para aplicações tópicas, por exemplo um antibiótico como, mas não limitado a, um antibiótico macrolídeo selecionado de Eritromicina, Azitromicina ou Claritromicina. Claritromicina é um antibiótico macrolídeo semi-sintético usado para tratar certas infecções causadas por bactérias, como pneumonia, bronquite, e infecções das ore-

lhas, pulmões, seios, pele, e garganta. Esta também é usada para impedir infecção de complexo de *Mycobacterium avium* (MAC) disseminada em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV). Claritromicina é oralmente usada, mas expandindo seu uso para aplicação tópica abre possibilidades novas para administração deste agente antibacteriano altamente potente com fármacos menos tolerados como as tretinoínas. Claritromicina, como muitos outros antibióticos, é muito sensível à degradação devido à hidrólise em formulações contendo água. Especificamente as microcápsulas de Claritromicina da presente invenção são desenvolvidas para uso tópico e protegem o antibiótico de degradação uma vez usadas em formulações contendo água.

Em outra modalidade da invenção, o ingrediente ativo a ser encapsulado é um agente de odor (usualmente um odor agradável) selecionado do grupo que consiste em fragrâncias, perfumes, óleos essenciais e compostos extraídos dele, e compostos naturais e sintéticos voláteis. Estes agentes podem ser usados para dar um odor agradável à formulação cosmética e/ou mascarar um odor indesejado de outros componentes da formulação.

Agentes com propriedades de odor são extensamente usados em produtos tópicos. Tipicamente, estes agentes como fragrâncias, perfumes e outros materiais voláteis sofrem de instabilidade sob condições específicas como pH da formulação ou eles reagem cruzado com outros ingredientes da formulação. Por estas razões, é necessário encapsular este tipo de ingredientes. Especificamente as microcápsulas da invenção foram desenvolvidas contendo uma fragrância para solucionar os problemas supracitados.

Em uma modalidade preferida, o composto volátil é Mentol, um álcool de terpeno monocíclico obtido de óleo de hortelã ou outros óleos novos, ou preparado sinteticamente por hidrogenação de timol. Mentol é um cristal branco com um odor de hortelã refrescante característico, que provê formulações cosméticas com uma sensação fresca, efeito refrescante, qualidades calmantes e alívio a curto prazo. Porém, Mentol, como um ingrediente

volátil, tem uma tendência a evaporar e alterar o teor/odor original da formulação. Além disso, é difícil de dispersar Mentol homogeneamente em formulações cosméticas e usualmente requer pré-dispersão com etanol. A precipitação de Mentol das formulações, seu odor característico forte original e sua
5 reticulação potencial com outros ingredientes, são razões que dificultam seu uso em produtos tópicos/dentais. As microcápsulas de Mentol inodoras da presente invenção contêm cerca de 10 % de Mentol. Elas protegem o Mentol de oxidação e mantêm sua atividade original após incorporação em formulações cosméticas. Elas mascaram o odor característico de Mentol ao mesmo
10 tempo mantêm o cheiro original, impedindo-o de reagir com outros ingredientes na formulação e fornecer uma sensação duradoura/efeito refrescante em aplicação na pele. As microcápsulas são homogeneamente dispersas em formulações cosméticas sem requerer o uso de álcool e, portanto, são indicadas como um ingrediente para cuidado de higiene oral, por exemplo pas-
15 tas de dentes, enxágüe bucal, produtos protetores solares, loções pós-sol refrescantes, cremes calmantes e produtos refrescantes pré ou pós-barba.

Em uma modalidade adicional da invenção, o ingrediente ativo a ser encapsulado é um agente de cor selecionado do grupo que consiste em pigmentos orgânicos e inorgânicos, corantes e agentes de cor de fonte natu-
20 ral.

Os agentes de cor que podem ser usados de acordo com a invenção incluem os pigmentos Carmim, Óxidos de Ferro, Dióxido de Titânio, e Óxido/Hidróxido de Cromo, os corantes D&C 21 Lago de Alumínio Vermelho, D&C 7 Lago de Cálcio Vermelho, D&C 6 Lipossolúvel Verde, e Alumínio
25 Azul nº1 (Lago de Carmim Índigo). Em uma modalidade preferida, o pigmento é Dióxido de Titânio (usado para clarear outros pigmentos e ajudar na opacidade para as formulações) em qualquer uma de suas formas minerais anatase, bruquita ou rutila, ou misturas destas. Em outra modalidade preferida, o agente de cor são Óxidos de Ferro, o mais amplamente usado dos
30 pigmentos inorgânicos, em quaisquer das 3 cores básicas - óxidos de ferro vermelho, preto e amarelo, ou misturas destes. Destes 3 óxidos e a adição de dióxido de Titânio, qualquer tonalidade de marrom (tons de pele) pode ser

alcançada.

No método da invenção, o invólucro de polímero das microcápsulas de multicamadas pode ser um invólucro de polímero-plasticizante ou polímero-mineral.

5 Em uma modalidade, os invólucros de polímero internos e externos são ambos invólucros de polímero-plasticizante e o polímero da microcápsula de núcleo interna e dos invólucros externos pode ser idêntico ou diferente.

10 Em outra modalidade, os invólucros de polímero internos e externos são invólucros de polímero-mineral e o polímero da microcápsula de núcleo interna e dos invólucros externos pode ser idêntico ou diferente.

15 Em uma modalidade adicional, o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-plasticizante e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-mineral ou o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-mineral e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-plasticizante e os polímeros de ambos os invólucros podem ser idênticos ou diferentes.

20 Em modalidades preferidas, o polímero de formação de parede é etil celulose, poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), ou uma mistura destes.

Em modalidades preferidas, o método da invenção é usado para a preparação de microcápsulas de camada dupla e de camada tripla.

25 A presente invenção também provê microcápsulas de multicamadas para aplicação tópica, consistindo em uma microcápsula de núcleo interna contendo um ingrediente ativo localizado dentro de um polímero de formação de parede, e um ou mais invólucros externos do mesmo polímero de formação de parede ou diferente que reveste a microcápsula de núcleo interna, em que as ditas microcápsulas de multicamadas são obtidas de acordo com o método da invenção.

30

As microcápsulas de multicamadas, incluindo a camada dupla e tripla, de acordo com a invenção têm um diâmetro externo da microcápsula

de núcleo interna na faixa de 1-100 μm e um diâmetro externo da microcápsula de multicamadas na faixa de 10-200 μm , preferivelmente 30-50 μm .

A presente invenção também provê microcápsulas de camada dupla para aplicação tópica, consistindo em uma microcápsula de núcleo interna contendo um ingrediente ativo localizado dentro de um polímero de formação de parede, e um invólucro externo do mesmo polímero de formação de parede ou diferente que reveste a microcápsula de núcleo interna, em que as ditas microcápsulas de camada dupla são obtidas de acordo com o método da invenção. Deveria ser entendido que os ingredientes ativos das microcápsulas de camada dupla são iguais aos definidos acima para o método da invenção.

Em uma modalidade preferida, os invólucros poliméricos das microcápsulas de camada dupla são um invólucro de polímero-plasticizante e/ou de polímero-mineral.

Em uma modalidade, os invólucros de polímero internos e externos das microcápsulas de camada dupla são ambos invólucros de polímero-plasticizante e o polímero da microcápsula de núcleo interna e dos invólucros externos pode ser idêntico ou diferente.

Em outra modalidade, os invólucros de polímero internos e externos das microcápsulas de camada dupla são invólucros de polímero-mineral e o polímero da microcápsula de núcleo interna e dos invólucros externos pode ser idêntico ou diferente.

Em outra modalidade, o invólucro de polímero interno das microcápsulas de camada dupla é um invólucro de polímero-plasticizante e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-mineral ou o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-mineral e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-plasticizante e os polímeros de ambos os invólucros podem ser idênticos ou diferentes.

Em modalidades preferidas, os polímeros de formação de parede usados nas microcápsulas de camada dupla são etil celulose, poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamô-

nio) (1:2:0,1), ou uma mistura destes; o plasticizante que forma o invólucro de polímero-plasticizante é selecionado do grupo que consiste em tricaprili-
na, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltri-
etila, miristato de isopropila, óleo de parafina, e misturas destes; e o mineral que
5. forma o invólucro de polímero-mineral é selecionado do grupo que consiste
em dióxido de titânio, nitreto de boro, silicato de magnésio, potássio, sódio,
hidroalumossilicato de magnésio, mica (e) miristato de magnésio, dióxido de
titânio (e) miristato de magnésio, e misturas destes.

O ingrediente ativo encapsulado dentro das microcápsulas de
10. camada dupla pode consistir em um ou mais de um ingrediente ativo ou o
dito ingrediente ativo pode estar em mistura com um aditivo, por exemplo um
antioxidante.

Em um modalidade preferida, as microcápsulas de camada du-
pla contêm um ingrediente ativo selecionado de Retinol, Palmitato de Reti-
15. nol, Extrato de Alcaçuz, ou Óleo de Melaleuca e o polímero de formação de
parede dos invólucros de polímero-plasticizante internos e externos é po-
li(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16).

Em outra modalidade preferida, o ingrediente ativo é Rutina e o
polímero de formação de parede dos invólucros de polímero-plasticizante
20. internos e externos é uma mistura de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido
metacrílico) (1:0,16) e poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-
(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1).

Em outra modalidade preferida, as microcápsulas de camada
dupla contêm um ingrediente ativo selecionado de Extrato de Carócio de Uva
25. ou pigmentos de óxido de ferro, e o polímero de formação de parede do in-
vólucro de polímero-mineral interno e do invólucro de polímero-plasticizante
externo é poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de me-
tacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1).

Em outra modalidade preferida, as microcápsulas de camada
30. dupla contêm como Mentol de ingrediente ativo e o polímero de formação de
parede do invólucro de polímero-plasticizante interno e do invólucro de polí-
mero-mineral externo é poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico)

(1:0,16).

Em outra modalidade preferida, as microcápsulas de camada dupla contêm um ingrediente ativo selecionado de pigmento de óxi-
do/hidróxido de Cromo ou D&C Lago de Cálcio Vermelho e o polímero de
5 formação de parede do invólucro de polímero-plasticizante interno e do invólucro de polímero-mineral externo é poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1).

Em outra modalidade preferida, as microcápsulas de camada dupla contêm um ingrediente ativo selecionado de Retinol, pigmento de
10 Carmim, D&C 21 Lago de Alumínio Vermelho ou D&C 6 Lipossolúvel Verde, e o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-plasticizante interno é poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) e do invólucro de polímero-mineral externo é poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1).

15 Em outra modalidade preferida, microcápsulas de camada tripla são fornecidas em que o ingrediente ativo é Alumínio Azul nº1, o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-plasticizante interno é uma mistura de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) e poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), e dos dois invólucros de polímero-mineral
20 externos é poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1).

A presente invenção fornece a produção de microcápsulas uniformes contendo uma carga alta dos ingredientes ativos. As microcápsulas
25 são esféricas em forma e são adequadas, entre muitas outras aplicações, para aplicações cosméticas, dermatológicas, de cuidado de bebê e de higiene oral. As microcápsulas podem ser usadas eficazmente em aplicações tópicas devido à habilidade exclusiva das paredes das cápsulas de amolecerem ao esfregar ou pressionar, por exemplo sobre a pele ou couro cabeludo,
30 quando usadas topicamente, assim liberando 95-97 % do ingrediente ativo sobre a área-alvo. O ingrediente ativo permanece estável durante o método de preparação inteiro e também no processo de sua incorporação em com-

posições e durante o armazenamento. As microcápsulas de multicamadas da invenção são impermeáveis a materiais externos, quebráveis ao pressionar e esfregar e compostas de materiais que não reagem ou modificam o princípio ativo encapsulado.

5 A presente invenção também diz respeito à composição para aplicação tópica que compreende microcápsulas de camada simples obtidas pelo método da invenção, em que o ingrediente ativo é um antibiótico macrolídeo selecionado do grupo que consiste em Eritromicina, Claritromicina e Azitromicina, ou tais composições para higiene oral.

10 A presente invenção também diz respeito às composições para aplicação tópica que compreendem microcápsulas de multicamadas, particularmente camada dupla, obtidas pelo método da invenção,

Em uma modalidade, a invenção fornece composições que compreendem as ditas microcápsulas de camada dupla para cuidado de pele, suplemento de pele, cuidado de cabelo, protetor solar, e cuidado de bebê,
15 higiene oral, e cuidado oral.

Em outra modalidade, a invenção fornece composições que compreendem microcápsulas de camada dupla para higiene oral e cuidado oral.

20 Em outra modalidade, a invenção fornece composições que compreendem microcápsulas de camada dupla para aplicação tópica, em que o ingrediente ativo é um farmacêutico.

A invenção será agora ilustrada pelos Exemplos não-limitativos a seguir.

25 EXEMPLOS

EXEMPLO 1. ENCAPSULAÇÃO DE PALMITATO DE RETINOL (VITAMINA A) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

Encapsulação de Palmitato de Retinol em microcápsulas de camada simples para aplicação de higiene oral, foi realizada de acordo com o
30 procedimento a seguir.

No primeiro estágio, as microcápsulas contendo Palmitato de

Retinol foram preparadas adicionando 3 g de Palmitato de Retinol (BASF), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 6 g de plasticizante (escolhido de triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta ou uma mistura destes) a 10 g de solução de Etilcelulose N7 (Hercules Inc.) em 140 ml de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 360 ml de água contendo 2 g de PVA com 40 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 4,5 L de água contendo 2 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-10 min a 20°C para extrair acetato de etila e formação das microcápsulas. Na remoção gradual do solvente orgânico, um invólucro de polímero sólido é formado circundando as gotículas de emulsão, envolvendo todos os ingredientes (ativos, antioxidantes, plasticizantes) que são solúveis em sistema de solvente obtido (água com traço de solvente orgânico), dentro das microcápsulas de núcleo sólidas formadas. As microcápsulas formadas foram separadas por sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol, e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para obter um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 20-50 µm.

EXEMPLO 2. ENCAPSULAÇÃO DE TOCOFEROL (VITAMINA E) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

Encapsulação de Tocoferol em microcápsulas de camada simples para aplicação de higiene oral, foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

No primeiro estágio, as microcápsulas contendo Tocoferol foram preparadas adicionando 6 g de DL- α -Tocoferol (BASF), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 4 g de plasticizante (escolhido de triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta ou uma mistura destes) a 9 g de solução de Etilcelulose N7 (Hercules Inc.) em 120 ml de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 300 ml de água contendo 1,5 g de PVA com 40 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 4 L de água con-

tendo 2 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-10 min a 20°C para extrair acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas obtidas foram separadas por sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol, e secadas em uma temperatura não
5 mais alta que 20°C, para obter um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 20-50 µm.

EXEMPLO 3. ENCAPSULAÇÃO DE ÓLEO DE ESPINHEIRO-MARÍTIMO (*Hippophae Rhamnoides*) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

10 Encapsulação de Óleo de Espinheiro-marítimo (*Hippophae Rhamnoides*) em microcápsulas de camada simples para aplicação de higiene oral, foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

No primeiro estágio, as microcápsulas contendo Óleo de Espinheiro-marítimo foram preparadas adicionando 5 g de Óleo de Espinheiro-marítimo, 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 3 g de plasticizante (escolhido de triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta ou uma mistura destes) a 11 g de solução de Etilcelulose N7 (Hercules Inc.) em 120 ml de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto
15 agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 300 ml de água contendo 1,5 g de PVA com 35 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 4 L de água contendo 2 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-10 min a 20°C para extrair acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas obtidas foram separadas através de sedimentação e isoladas como descrito no Exemplo 8. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 20-50 µm.
20
25

EXEMPLO 4. ENCAPSULAÇÃO DE ÓLEO DE MELALEUCA NATURAL (*Melaleuca Alternifolia*) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

Encapsulação de Óleo de Melaleuca (*Melaleuca Alternifolia*) em
30 microcápsulas de camada simples para aplicação de higiene oral, foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

No primeiro estágio, as microcápsulas contendo Óleo de Mela-

leuca foram preparadas adicionando 5 g de Óleo de Melaleuca (Bronson e Jacobs), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 4 g de plasticizante (escolhido de triacetina, citrato de trietila, citrato de acetilrietila ou uma mistura destes) a 10 g de solução de Etilcelulose N7 (Hercules Inc.) em 140 ml de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 360 ml de água contendo 2 g de PVA com 40 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 4,5 L de água contendo 2 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-10 min a 20°C para extrair acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas obtidas foram separadas através de sedimentação e isoladas como descrito no Exemplo 8. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 20-50 µm.

EXEMPLO 5. ENCAPSULAÇÃO DE UMA FRAGRÂNCIA EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

Encapsulação de uma fragrância em microcápsulas de camada simples foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

As microcápsulas contendo fragrância foram preparadas adicionando 8 g de fragrância (Topnote ONU, Firmenich), 2 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) a uma solução de 10 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 60 ml de acetato de etila enquanto agitando. Esta solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada saturando 200 ml de água destilada contendo 0,5 g de PVA com 25 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 2L de água destilada contendo 0,1 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 10-15 min a 20°C para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas formadas foram separadas através de sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol e secadas em uma temperatura não mais alta que 15°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 10-60 µm.

EXEMPLO 6. ENCAPSULAÇÃO POR ANTIBIÓTICO CLARITROMICINA EM

MICROCÁPSULAS DE CAMADA SIMPLES COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

Encapsulação de Claritromicina em microcápsulas de camada simples foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

- 5 No primeiro estágio, as microcápsulas contendo Claritromicina foram preparadas adicionando 4 g de Claritromicina (Huangyan Zhejin Bio-chemical Industry Co. Ltd) a 12 g de solução de Etilcelulose N7 (Hercules Inc.) e 4 g de Eudragit E 100 (copolímero catiônico com base em metacrilato de dimetilaminoetila e ésteres metacrílicos neutros; Degussa) em 92 g de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 300 ml de água contendo 1,5 g de PVA com 35 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 3,2 L de água contendo 1,5 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante um período de 10-15 min a 20°C para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas formadas foram separadas através de sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 30 - 60 µm.

- EXEMPLO 7. Encapsulação de Retinol (vitamina A) em microcápsulas de camada dupla com invólucros de polímero-plasticizante internos e externos

- 20 No primeiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas contendo Retinol revestidas com um invólucro de polímero-plasticizante, foram preparadas adicionando 3 g de Retinol 50C (BASF), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes) e 8 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) a uma solução de 8 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 57 g de acetato de etila, enquanto agitando. Esta solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada saturando 220 ml de água destilada contendo 0,5 g de PVA, com 30 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 2 L de água destilada, enquanto agitando, e incubada durante um período de 10-15 min a 20°C para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas de núcleo obtidas foram se-

paradas através de sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 10-40 µm.

- 5 No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo internas foram transformadas em pó com 2 g de dioxossilício (Aerosil 200, Degussa AG). Áreas de superfície específicas (SSA) das microcápsulas de núcleo internas foram determinadas antes e após modificação pelo método de absorção de nitrogênio [para descrição detalhada do método de absorção de nitrogênio vide: Santamarina, J. C., Kleina, K. A., Wang, Y. H., Prencke, E., Specific surface: determination and relevance. Can. Geotech. J. 39, 233-241 (2002)]. Os valores de SSA para núcleos antes e após formação de pó foram 0,93 e 2,78 m²/g, respectivamente.
- 10
- 15 No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Retinol 50C foram revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante externo. Para este propósito, uma solução de polímero-plasticizante foi preparada dissolvendo 3 g de poli(metacrilato de metila)-co-
(ácido metacrílico) [1:0,16] em 64 ml de acetato de etila enquanto agitando
20 durante um período de 30 min a 40°C. A solução foi esfriada até temperatura ambiente, e 2 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes), e 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes) foram dissolvidos nele. A solução de polímero-plasticizante resultante foi emulsificada em 350 ml de água destilada con-
25 tendo 2 g de PVA que foram preliminarmente saturados com 47 ml de acetato de etila, seguido por adição de 20 g de núcleos internos modificados em pó que foram dispersos durante um período de cerca de 15 min para formar uma suspo-emulsão. A emulsão de multicomponentes obtida foi vertida em 3
30 L de água destilada, enquanto agitando, e incubada por 10-15 min a fim de extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas de camadas duplas. Separação e isolamento foram executados das microcápsulas de camadas duplas como um pó de fluxo livre como descrito no primeiro está-

gio. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 40-90 μm .

EXEMPLO 8. ENCAPSULAÇÃO DE RETINOL (VITAMINA A) EM MICRO-CÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE

5. POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas contendo Retinol revestidas com um invólucro de polímero-plasticizante, foram preparados adicionando 3 g de Retinol 50C (BASF), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes) e 7 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) a uma solução de 7 g de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 57 g de acetato de etila, enquanto agitando. A solução foi vertida enquanto agitando em solução aquosa preparada saturando 220 ml de água destilada contendo 0,5 g de PVA com 30 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 2 L de água destilada, enquanto agitando, e incubada durante um período de 10-15 min a 20°C para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas por sedimentação, lavada com 10 % de solução aquosa de etanol, secada em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 10-40 μm .

No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo foram transformadas em pó com 2 g de dioxossilício (Aerosil 200, Degussa AG).

No terceiro estágio, microcápsulas de núcleo modificadas em pó contendo Retinol 50C foram revestidas com um invólucro de polímero-mineral externo. Para este propósito, uma dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 1 g de Eudragit RS PO (poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio, 1:2:0,1; Degussa), 3 g de triglicerídeo (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes) em 52 ml de acetato de etila, enquanto agitando a 40°C, seguido por adição de 4 g de dióxido de titânio (escolhido de ana-

tase, rutila, bruquita ou uma mistura destes) e dispersão por ultra-sônico durante 3 min. Depois, 20 g de núcleos internos modificados em pó à suspensão foram adicionados e agitados. A dispersão de polímero-mineral obtida foi emulsificada em 180 ml de água destilada contendo 0,5 g de PVA que foi preliminarmente saturado com 22 ml de acetato de etila. Esta suspensão de multicomponentes foi vertida em 1 L de água destilada, enquanto agitando, e incubada durante 10 min para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de compósito obtidas foi na faixa de 40-80 μm que são maiores duas vezes quando comparado sozinho ao diâmetro dos núcleos.

A eficácia de proteção de Retinol de oxidação por microcápsulas de camada simples e de camada dupla foi analiticamente determinada em formulações dérmicas de modelo diferente com microcápsulas de camada simples e dupla de Retinol incorporado, e foi monitorada por análises de HPLC comparado com Retinol não-encapsulado, durante testes de estabilidade em condições de temperatura diferentes. Medições de cinética de oxidação foram feitas a 25°C (figura 1A) e a 40°C (figura 1B). Os resultados mostram que para o Retinol encapsulado em formulação de gel de modelo, 50 % de oxidação de Retinol protegidos por microcápsulas de camadas duplas de compósito ocorreram após 90 e 500 dias (responsivo às condições de temperatura) em comparação com Retinol protegido por microcápsulas de camada simples que alcançam o mesmo nível de oxidação após 38 e 220 dias (responsivo às condições de temperatura). A concentração do Retinol na formulação foi 4000 IU/g.

EXEMPLO 9. ENCAPSULAÇÃO DE PALMITATO DE RETINOL (VITAMINA A) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS COM INVÓLUCROS DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNOS E EXTERNOS

No primeiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas contendo Palmitato de Retinol foram revestidas com um invólucro de polímero-plasticizante preparado adicionando 3 g de Palmitato de Retinol (BASF), 1 g

de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 6 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, ou uma mistura destes) a 10 g de solução de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 60 g de acetato de etila. A solução foi vertida, enquanto agitando, em solução aquosa preparada por saturação de 200 ml de água destilada contendo 1 g de PVA, com 90 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 3 L de água destilada contendo 3 g de PVA e incubada durante 10-15 min para extração de acetato de etila e formação de núcleos. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas por sedimentação, lavada com 10 % de solução aquosa de etanol, secada em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas de núcleo obtidas foi na faixa de 10-40 µm.

No segundo estágio para preparar a superfície de núcleo para revestir com um invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo internas foram transformadas em pó com 2 g de dioxossilício (Aerosil 200, Degussa AG).

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Palmitato de Retinol foram revestidos com um segundo invólucro de polímero-plasticizante. Para este propósito, a solução de polímero-plasticizante foi preparada dissolvendo 12 g de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 60 ml de acetato de etila, enquanto agitando durante um período de 30 min, seguido dissolvendo uma mistura de 7 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) e 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes). A solução de polímero-plasticizante obtida foi emulsificada em 300 ml de água destilada contendo 1,5 g de PVA que foi preliminarmente saturada com 30 ml de acetato de etila, e 20 g de núcleos em pó foram dispersos durante um período de 15 min para formar uma suspo-emulsão. A emulsão de multicomponentes resultante foi vertida em 2 L de água destilada, enquanto agitando, e o sistema foi incubado durante 10 min para permitir extração de acetato de etila a formação das microcápsulas de camadas duplas. O procedimento de isolamento das microcápsulas de camadas duplas

como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no primeiro estágio. O diâmetro externo das microcápsulas de camadas duplas finais foi na faixa de 50-100 μm .

5 EXEMPLO 10. ENCAPSULAÇÃO DE EXTRATO DE CAROÇO DE UVA
NATURAL EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE EXTERNO

No primeiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas contendo extrato de Caroço de Uva (GSE) revestidas com um invólucro de polímero-mineral, foram preparadas como segue: uma dispersão orgânica foi
10 separadamente preparada dispersando 10 g de dióxido de titânio (escolhido de anatase, bruquita, rutila ou uma mistura destes) em 33 ml de acetato de etila durante um período de 30 min, seguido por adição de 2 g de Eudragit RS PO (Degussa), 2 g de GSE (AHD International, LLC), 1 g de antioxidante
15 (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 4 g de água e 5 g de plasticizante (escolhido de citrato de trietila de acetila, miristato de isopropila ou uma mistura destes), enquanto agitando. Depois, todos os ingredientes da suspensão foram agitados durante um período de 10 min e depois vertida em 200 ml de água contendo 1 g de PVA que foi preliminar saturada com 26
20 ml de acetato de etila, enquanto agitando. A dispersão resultante foi vertida em 2 L de água, enquanto agitando, e incubada durante 3-5 min a 20°C, para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas. As microcápsulas formadas foram separadas através de sedimentação, lavadas com água e secadas em temperatura ambiente para adquirir um pó de fluxo livre.
25 O diâmetro externo das microcápsulas obtido foi na faixa de 20-60 μm .

No segundo estágio para preparar a superfície de núcleo para revestir com um invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo foram transformadas em pó com dioxossilício de 0,16 g de (Aerosil 200, Degussa AG).

30 No terceiro estágio, os núcleos modificados em pó contendo GSE revestidos foram revestidos com um invólucro de polímero-mineral com um invólucro de polímero-plasticizante de acordo com o procedimento a se-

5 guir: 1 g de Eudragit RS PO foi dissolvido em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min, seguido por adição de 1 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes). Esta solução de polímero-plasticizante foi emulsificada em 170 ml de água contendo 1 g de PVA que foram saturados anteriormente com 20 ml de acetato de etila. Depois, 20 g de núcleos internos modificados em pó foram adicionados à emulsão e dispersos para formar uma suspo-emulsão. A emulsão de multicomponentes resultante foi vertida em 2 L de água e incubada durante um período de 15 min a 20°C para extração de acetato de etila e formação das microcápsula. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito obtidas como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de compósito foi na faixa de 60-90 µm.

15 EXEMPLO 11. ENCAPSULAÇÃO DE EXTRATO DE RAIZ DE ALÇAÇUZ (*Glycyrrhiza Glabra*) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS COM INVÓLUCROS DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNOS E EXTERNOS

 O Extrato de Raiz de Alçaçuz encapsulado por procedimento proposto foi extrato natural padronizado por teor de princípio ativo de Glabridina (flavonóide) e obtido de Raiz de Alçaçuz (*Glycyrrhiza Glabra*) através de extração de solvente orgânico.

 No primeiro estágio, núcleos contendo Extrato de Alçaçuz revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foram preparados dissolvendo 7 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 50 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min em uma temperatura de 40°C. A solução foi esfriada até temperatura ambiente, seguido por adição de 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou a mistura destes) que foi preliminarmente dissolvido em 10 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min, 3 g de Extrato de Alçaçuz (Maruzen Pharmaceuticals Co. Ltd.) e 9 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila de acetila ou a mistura destes), enquanto agitando durante um período de 5 min. A solução orgânica preparada foi agitada du-

rante 30 min e vertida em 340 ml de água contendo 1 g de PVA, previamente saturado com 40 ml de acetato de etila, enquanto agitando. A emulsão obtida foi vertida em 2 L de água contendo 1 g de PVA, e incubada durante 10-15 min para extração de acetato de etila e formação das microcápsula.

- 5 As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas por sedimentação, lavadas com água, e secadas a 20°C para produzir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo destas microcápsulas de núcleo foi na faixa de 20-60µm.

No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 20 g dos núcleos obtidos foram feitos em pó com 0,16 g de Aerosil 200.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Extrato de Alcaçuz encapsulado revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante, foram revestidos com um segundo invólucro de polímero-plasticizante de acordo com o procedimento a seguir:

- 15 A solução de polímero-plasticizante foi preparada dissolvendo 5 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 57 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min em uma temperatura 40°C, e depois a solução foi esfriada, seguido por adição de 4 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila de acetila ou a
- 20 mistura destes) e 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou mistura destes). Depois, a solução foi agitada durante um período de 10 min. A solução de polímero-plasticizante foi emulsificada em 170 ml de água contendo 1 g de PVA saturada com 20 ml de acetato de etila. Depois, 20 g dos núcleos modificados em pó foram adicionados à emulsão obtida e dispersos durante
- 25 um período de 10 min. A emulsão de multicomponentes obtida foi vertida em 2L de água, enquanto agitando, e incubada durante 15 min para extração de acetato de etila e formação das microcápsulas de camadas duplas. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de camadas duplas foi na faixa de 60-90µm.

EXEMPLO 12. ENCAPSULAÇÃO DE ÓLEO DE MELALEUCA (*Melaleuca Alternifolia*) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS COM INVÓLU-

CROS DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNOS E EXTERNOS

No primeiro estágio, os núcleos internos com o Óleo de Melaleuca encapsulado revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foram preparados adicionando 8 g de Óleo de Melaleuca natural (Bronson e Jacobs) e 6 g de plasticizante (escolhido de miristato de isopropila, citrato de trietila, tricaprilina ou uma mistura destes) a uma solução de 6 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) dissolvidos em 74 ml de acetato de etila. Esta solução foi vertida enquanto agitando em 400 ml de água contendo 2 g de PVA que foram saturados anteriormente com 44 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 3 L de água contendo 15 g de PVA, e incubada durante 10-15 min para extrair acetato de etila e formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo formadas foram isoladas através de sedimentação, lavadas e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 10-50 µm.

No segundo estágio para preparar a superfície de núcleo para revestir com o invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo internas obtidas foram transformadas em pó com 0,3 g de Aerosil-200.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Óleo de Melaleuca revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante, foram revestidos com um segundo invólucro de polímero-plasticizante como segue: 1 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) e 1 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) foram dissolvidos em 55 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min. Esta solução de polímero-plasticizante foi emulsificada em 160 ml de água contendo 1 g de PVA saturado anteriormente com 18 ml de acetato de etila. À emulsão obtida, 20 g de núcleos internos modificados em pó foram adicionados e dispersados por 10 min. A emulsão de multicomponentes obtida foi vertida em 2 L contendo 1 g de PVA, enquanto agitando, e o sistema foi incubado por 15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas de camadas duplas. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas como

um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo destes microcápsulas foi na faixa de 40-60 μm .

EXEMPLO 13. ENCAPSULAÇÃO DE RUTINA EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS COM INVÓLUCROS DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNOS E EXTERNOS

Rutina (vitamina P) é ingrediente biologicamente ativo, tem estrutura de flavonóides, que é isolada de fonte de extratos de plantas.

No primeiro estágio, Rutina contendo núcleos revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foi preparada dissolvendo 10 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 47 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min em uma temperatura de 40°C, e depois a solução foi esfriada até temperatura ambiente, seguido por adição de 2 g de Eudragit RS PO (Degussa), 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes), 5 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, citrato de trietila de acetila ou uma mistura destes) e 2 g de Hidrato de Rutina (RES PHARMA) que foi anteriormente disperso em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando. Depois, a solução orgânica preparada foi agitada durante um período de 30 min e vertida em 400 ml de água destilada contendo 2 g de PVA, previamente saturado com 44 ml de acetato de etila, enquanto agitando. A emulsão obtida foi vertida em 3 L de água destilada e incubada durante 10-15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas de núcleo. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas por sedimentação, lavadas com água destilada, e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas de núcleo foi na faixa de 20-60 μm .

No segundo estágio para preparar a superfície de núcleo para revestir com um invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo internas obtidas foram feitos em pó com 0,16 g de Aerosil 200.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Rutina encapsulado revestidos foram revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante com um segundo invólucro de polímero-plasticizante

como segue: A solução de polímero-plasticizante foi preparada dissolvendo 1 g de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 57 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min em uma temperatura de 40°C, e depois a solução foi esfriada, seguido por adição de

5 1 g de Eudragit RS PO, 1 g de antioxidante (escolhido de BHA, BHT ou uma mistura destes) e plasticizante de 0,5 g de (escolhido de miristato de isopropila, tricaprilina, citrato de acetiltrieta ou uma mistura destes). Depois, a solução foi agitada durante um período de 10 min. A solução de polímero-plasticizante foi emulsificada anteriormente em 170 ml de água destilada

10 contendo 1 g de PVA saturada com 19 ml de acetato de etila. Depois, 20 g de núcleos internos modificados em pó foram adicionados à emulsão obtida e dispersos durante um período de 10 min. A emulsão de multicomponentes obtida foi vertida em 2 L de água destilada, enquanto agitando, e incubada durante 15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das micro-

15 cápsulas de camadas duplas. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de Rutina de camadas duplas foi na faixa de 60-100 µm.

20 EXEMPLO 14. ENCAPSULAÇÃO DE MENTOL EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo Mentol revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foram preparados adicionando 4 g de Mentol (AMC Chemicals (UK) Ltd.) e 7 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trieta, miristato de isopropila ou uma mistura destes) a uma solução de 9 g de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 60 ml de acetato de etila enquanto agitando. Esta solução foi vertida enquanto agitando em 167 ml de água contendo 0,5 g de PVA

25 que foi saturado anteriormente com 19 ml de acetato de etila. A emulsão obtida foi vertida em 2L de água contendo 5 g de PVA, enquanto agitando, e incubada durante 10-15 min a 20°C para extrair acetato de etila e permitir a

30

formação das microcápsulas. As microcápsulas formadas foram isoladas através de sedimentação, lavadas com 10 % de solução aquosa de etanol e secadas em uma temperatura não mais alta que 20°C para adquirir um pó de fluxo livre. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 10-40

5 μm .

No segundo estágio para preparar a superfície de núcleo para revestir com o invólucro externo, 20 g das microcápsulas de núcleo internas obtidas foram transformadas em pó com 0,1 g de Aerosil 200.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó con-

10 tendo Mentol revestidos foram revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante com um invólucro de polímero-mineral como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 1 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) e 1 g de plasticizante (escolhido de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina ou uma mistura destes) em 50 ml de acetato de etila enquanto agitando durante 20 min em uma temperatura de 40°C.

15 Depois, a solução foi esfriada até temperatura ambiente, e 1 g de dióxido de titânio (escolhido do mineral forma anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes) foi adicionado. Dióxido de titânio foi disperso por meio de ultrassônico durante 2 min. Depois, foram adicionados 20 g dos núcleos internos

20 modificados em pó à emulsão e disperso durante um período de 10 min. A dispersão de polímero-mineral obtida foi imersa em 170 ml de água contendo 0,4 g de PVA que foi saturado anteriormente com 20 ml de acetato de etila. A suspo-emulsão de multicomponentes obtida foi vertida em 2 L de água contendo 1 g de PVA e o sistema foi incubado por 10 min para extrair

25 acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas de camadas duplas de compósito. O isolamento das microcápsulas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo destes microcápsulas foram na faixa de 60-80 μm .

EXEMPLO 15. ENCAPSULAÇÃO DE PIGMENTO DE ÓXIDOS DE FERRO

30 EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo pigmentos de Óxido de ferro revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foram preparados dissolvendo 2 g de Eudragit RS PO (Degussa) em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min. Depois 2 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, citrato de trietila de acetila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foram adicionados enquanto agitando por 5 min, seguido por adição de 4 g de pigmentos de Óxido de ferro (escolhido de Óxido/Hidróxido de Ferro Amarelo, Óxido de Ferro Preto, Óxido de Ferro Vermelho ou a mistura destes), enquanto agitando durante um período de 15 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 90 ml de água contendo 0,5 g de PVA saturado anteriormente com 15 ml de acetato de etila. Esta suspensão foi vertida em 900 ml de água, enquanto agitando, e incubada durante 10-15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas através de sedimentação, lavadas com água e secadas em uma temperatura não mais alta que 30°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio, 6 g das microcápsulas de núcleo internas obtidas foram transformadas em pó com 0,01 g de Aerosil 200, antes de revestir com invólucro adicional.

No terceiro estágio, uma dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 1 g de Eudragit RS PO em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 - 10 min. Depois, 2 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foram adicionados, enquanto agitando por 5 min, seguido por adição de 11 g de mineral (escolhido de dióxido de titânio na forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, miristato de magnésio ou mistura destes). A dispersão obtida foi tratada com ultra-sônico durante um período de 3 min. Depois, 6 g dos núcleos internos modificados em pó contendo pigmento de Óxido de Ferro revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante gradualmente foram adicionados à dispersão enquanto agitando por 5 min. Após uma suspensão homogênea

ter sido obtida, foi emulsificada em 84 ml de água contendo 0,5 g de PVA, saturado anteriormente com 11 ml de acetato de etila. A suspensão obtida foi vertida em 840 ml de água, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-5 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsulas. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de camada dupla foi na faixa de 40-60 μm . Investigações microscópicas mostraram que as microcápsulas de camadas duplas de compósito aparecem como partículas esféricas brancas com uma superfície lisa (não mostrada). Este resultado indica que o invólucro externo mascara a cor dos pigmentos incorporados muito eficazmente.

EXEMPLO 16. ENCAPSULAÇÃO DE PIGMENTO CARMIM EM MICRO-CÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

Encapsulação do pigmento Carmim em microcápsulas de camadas duplas de compósito foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo o pigmento Carmim revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante, foram preparados dissolvendo 1 g de poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 20 min em uma temperatura de 50°C, depois a solução foi esfriada até temperatura ambiente. Depois, 2 g de Eudragit RS PO foram dissolvidos em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min em temperatura ambiente, e a solução obtida foi vertida na primeira solução enquanto agitando por 7 min. Depois, 0,5 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante um período de 3 min, seguido por adição de 2 g de pigmento Carmim enquanto agitando durante 3 min. Depois, a suspensão foi tratada com ultra-som por 3 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 150 ml de água contendo 0,5 g de PVA, saturado anteri-

ormente com 15 ml de acetato de etila, vertida em 1L de água, enquanto agitando, e incubada durante 10-15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram separadas por sedimentação, lavadas com água, e secadas em uma temperatura de 40°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio, 5 g das microcápsulas de núcleo internas obtidas foram transformadas em pó com 0,01 g de Aerosil 200, antes de revestir com invólucro adicional.

No terceiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas modificadas em pó contendo o pigmento Carmim revestidas com invólucro de polímero-plasticizante interno, foram revestidas com um invólucro de polímero-mineral como segue:

A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 15 g de Eudragit RS PO em 200 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 7 min. Depois, 5 g de um plasticizante (escolhido de tricaprili-na, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foram adicionados enquanto agitando durante um período de 3 min, e 5 g de Tween-80 foram adicionados enquanto agitando durante 3 min, seguido por adição de 16 g de mineral (escolhido de dióxido de titânio em forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, miristato de magnésio ou mistura destes) enquanto agitando por 3 min. A dispersão obtida foi tratada com ultra-som por 3 min. Depois, 4 g dos núcleos internos modificados em pó contendo o pigmento Carmim com um invólucro de polímero-plasticizante foram adicionados gradualmente em 80 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, óleo de parafina ou uma mistura destes) enquanto agitando por 3 min. Após suspensão homogênea foi obtida que foi emulsificada em 2 L de água contendo 0,5 g de PVA, saturado anteriormente com 150 ml de acetato de etila. A suspo-emulsão obtida foi vertida em 9 L de água enquanto agitando e incubada durante 15 min em uma temperatura de 10°C para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de

compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a, seguido por lavagem adicional com água em uma temperatura de 10°C e secagem em uma temperatura de 20°C. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 40-60 µm. Investigação microscópica mostrou que estas microcápsulas de camadas duplas de compósito aparecem como micropartículas esféricas branco-rosas com uma superfície lisa (não mostrada). Este resultado indica que o invólucro externo mascara a cor do pigmento incorporado muito eficazmente.

EXEMPLO 17. ENCAPSULAÇÃO DE PIGMENTO ÓXIDO/HIDRÓXIDO DE CROMO EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo pigmento Óxido (verde)/Hidróxido (azul) de Cromo foram preparado dissolvendo 2,5 g de Eudragit RS PO em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min. Depois, 1,5 g de plasticizante (escolhido de tricaprili-na, citrato de trietila, citrato de trietila de acetila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante 5 min, seguido por adição de 5 g de Óxido (verde)/Hidróxido (azul) de Cromo enquanto agitando durante um período de 15 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 85 ml de água contendo 0,3 g de PVA, saturado anteriormente com 16 ml de acetato de etila. Esta suspensão foi vertida em 850 ml de água, enquanto agitando, e incubada durante 3-5 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas através de sedimentação, lavadas com água fresca e secadas em uría temperatura não mais alta que 40°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio, 6 g das microcápsulas de núcleo internas contendo o pigmento foram feitos em pó com 0,05 g de Aerosil 200, antes de revestir com um invólucro externo.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Óxido (verde)/Hidróxido (azul) de Cromo revestidos com o invólucro de polímero-plasticizante interno, foram revestidos com um invólucro de po-

límero-mineral como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 2 g de Eudragit RS PO em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante 5-10 min. Depois, 1 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante 5 min, seguido por adição de 11 g de um mineral (escolhido de dióxido de titânio em forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, miristato de magnésio ou mistura destes). A dispersão obtida foi tratada com ultra-som durante um período de 3 min. Depois, 6 g dos núcleos internos modificados em pó contendo Óxido de Cromo de pigmento (Verde)/Hidróxido (Azul) dentro foram adicionados gradualmente à dispersão enquanto agitando durante 5 min. Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 85 ml de água contendo 0,3 g de PVA, saturado anteriormente com 12 ml de acetato de etila. A suspensão obtida foi vertida em 850 ml de água, enquanto agitando, e incubada durante um 3-5 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas de camada dupla foi na faixa de 40-60 μm . Investigações microscópicas mostraram que as microcápsulas de camadas duplas de compósito aparecem como partículas esféricas brancas com uma superfície lisa. Este resultado indica que o invólucro externo mascara a cor dos pigmentos incorporados muito eficazmente.

EXEMPLO 18. ENCAPSULAÇÃO DE D&C 21 LAGO DE ALUMÍNIO VERMELHO EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo D&C 21 Lago de Alumínio Vermelho (Fluoran) dentro foram preparados dissolvendo 1 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 30 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 20 min em uma temperatura de 50°C, e depois a solução foi esfriada até temperatura ambiente. 2 g

de Eudragit RS PO foram dissolvidos em 30 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min em temperatura ambiente e esta solução foi vertida na primeira solução enquanto agitando durante 7 min. Depois, 3 g de um plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, tri-
5 laurina, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foram adicionados enquanto agitando durante 3 min, seguido por adição de 4 g de D&C 21 Lago de Alumínio Vermelho enquanto agitando durante um adicional de 3 min e, a suspensão foi tratada com ultra-som por 3 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 300 g de água contendo 0,8 g de PVA, saturado anterior-
10 mente com 37 ml de acetato de etila. A suspensão obtida foi vertida em 2L de água, enquanto agitando, e incubada durante 10-15 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas através de sedimentação, lavadas com água e secadas em uma temperatura de 40°C para adquirir um pó de fluxo livre.

15 No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 5 g de microcápsulas de núcleo obtidas foram feitos em pó com 0,01 g de Aerosil 200.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo D&C 21 Lago de Alumínio Vermelho revestidos com um invólucro de polímero-plasticizante foram revestidos com um invólucro de polímero-
20 mineral como segue: Uma dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 5 g de Eudragit RS PO em 120 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 7 min, depois 4 g de um plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura
25 destes) foram adicionado enquanto agitando durante 3 min, e 4 g de Tween-80 foram adicionados enquanto agitando durante um adicional de 3 min, seguido por adição de 7 g de um mineral (escolhido de dióxido de titânio na forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato
30 de magnésio, miristato de magnésio ou mistura destes) e agitando durante 3 min. A dispersão obtida foi tratada com ultra-som por 3 min. Depois, 4 g dos núcleos internos modificados em pó contendo D&C 21 Lago de Alumínio

Vermelho dentro foram adicionados gradualmente em 70 g de um plastificante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, citrato de trietila de acetila, óleo de parafina ou uma mistura destes) enquanto agitando durante um período de 3 min. Esta mistura foi adicionada à dispersão enquanto agitando durante 3 min. Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 800 ml de água contendo 4 g de PVA saturado anteriormente com 100 ml de acetato de etila. A suspo-emulsão obtida foi vertida em 5 L de água, enquanto agitando, e incubada durante um período de 15 min a 10°C para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O procedimento de isolamento das microcápsulas de camadas duplas de composto como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a, seguido por lavagem adicional com água em uma temperatura de 10°C e secagem em uma temperatura de 20°C. O diâmetro externo das microcápsulas de camada dupla foi na faixa de 40-60 µm.

15 **EXEMPLO 19. ENCAPSULAÇÃO DE CORANTE D&C 6 LIPOSSOLÚVEL VERDE EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO**

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo Corante D&C 6 Lipossolúvel Verde dentro foram preparados dissolvendo 1 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 20 min em uma temperatura de 50°C, e a solução foi esfriada até temperatura ambiente. Foram dissolvidos 3 g de Eudragit RS PO em 20 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min em temperatura ambiente e esta solução foi vertida na primeira solução enquanto agitando durante 7 min. Depois, 10 g de um plastificante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, trilaurina, miristato de isopropila, copolímero de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno, silicato de magnésio ou uma mistura destes) foram adicionados enquanto agitando durante 3 min, seguido por adição de 10 g de Corante D&C 6 Lipossolúvel Verde enquanto agitando durante um adicional de 3 min, e depois a suspensão foi tratada com ultra-som por 3 min. A suspensão ob-

tida foi emulsificada em 250 ml de água contendo 1,5 g de PVA, saturado anteriormente com 32 ml de acetato de etila. A suspensão obtida foi vertida em 2L de água, enquanto agitando, e incubada para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram separadas através de sedimentação, lavadas com água e secadas em uma temperatura de 20°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 10 g das microcápsulas de núcleo obtidas foram feitos em pó com 0,1 g de silicato de magnésio.

No terceiro estágio, os núcleos internos modificados em pó contendo Corante D&C 6 Lipossolúvel Verde revestidos com o invólucro de polímero-plasticizante interno, foram revestidos com um invólucro de polímero-mineral como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 1 g de Eudragit RS PO em 30 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 7 min, depois 1 g de um plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante 3 min, seguido por adição de 7 g de um mineral (escolhido de dióxido de titânio em forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio. Miristato de magnésio ou mistura destes) e agitando durante 3 min. A dispersão obtida foi tratada com ultra-som por 3 min. Depois, 7 g dos núcleos internos modificados em pó contendo Corante D&C 6 Lipossolúvel Verde dentro foram adicionados gradualmente à dispersão enquanto agitando durante 3 min. Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 200 ml de água contendo 1 g de PVA, saturado anteriormente com 20 ml de acetato de etila. A suspo-emulsão obtida foi vertida em 2 L de água, enquanto agitando, e incubada durante um período de 15 min a 10°C para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O procedimento de isolamento das microcápsulas de camada dupla de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a, seguido por lavagem adicional com água em uma temperatura de 10°C e secagem em uma tem-

peratura de 20°C. O diâmetro externo das microcápsulas de camada dupla foi na faixa de 40-60 µm.

EXEMPLO 20. ENCAPSULAÇÃO DE D&C 7 LAGO DE CÁLCIO VERMELHO EM MICROCÁPSULAS DE CAMADAS DUPLAS DE COMPÓSITO COM UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, os núcleos internos contendo D&C 7 Lago de Cálcio Vermelho foram preparados dissolvendo 3 g de Eudragit RS PO em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 10 min. Depois, 1 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, citrato de trietila de acetila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante 5 min, seguido por adição de 6 g de D&C 7 Lago de Cálcio Vermelho enquanto agitando durante 15 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 84 ml de água contendo 0,5 g de PVA, saturado anteriormente com 15 ml de acetato de etila, e vertida em 840 ml de água, enquanto agitando, e incubada para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram isoladas através de sedimentação, lavadas com água e secadas em uma temperatura não mais alta que 40°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio para tratar a superfície de núcleo antes de revestir com um invólucro externo, 3 g das microcápsulas de núcleo obtidas foram feitos em pó com 0,1 g de silicato de magnésio.

No terceiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas modificadas obtidas contendo D&C 7 Lago de Cálcio Vermelho revestidas com um invólucro de polímero-plasticizante, foram revestidas com um invólucro de polímero-mineral como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 1 g de Eudragit RS PO em 15 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5-10 min, depois 1 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou a mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante 5 min, seguido por adição de 7 g de dióxido de titânio (em forma de anatase, rutila, bruquita ou mistura destes). A dispersão obtida foi tratada com ultra-som durante um período de

3 min. Depois, 1 g das microcápsulas de núcleo contendo D&C 7 Lago de Cálcio Vermelho dentro foi adicionado gradualmente à dispersão enquanto agitando durante 5 min. Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 84 ml de água contendo 0,5 g de PVA, saturado anteriormente com 11 ml de acetato de etila. A suspensão obtida foi vertida em 840 ml de água, enquanto agitando, e incubada durante um período de 3-5 min para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a. O diâmetro externo das microcápsulas foi na faixa de 50-70 μm .

EXEMPLO 21. ENCAPSULAÇÃO DE PIGMENTO ALUMÍNIO AZUL nº1 (LAGO DE CARMIM ÍNDIGO) EM MICROCÁPSULAS DE CAMADA TRIPLA DE COMPÓSITO COM UM PRIMEIRO INVÓLUCRO DE POLÍMERO-PLASTICIZANTE INTERNO, UM SEGUNDO INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL INTERNO E UM INVÓLUCRO DE POLÍMERO-MINERAL EXTERNO

No primeiro estágio, as microcápsulas de núcleo internas contendo pigmento Alumínio Azul nº1 (Lago de Carmim Índigo) dentro, foram preparadas dissolvendo 2 g de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) em 40 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 20 min em uma temperatura de 50°C, depois a solução foi esfriada até temperatura ambiente. Depois, 4 g de Eudragit RS PO foram dissolvidos em 40 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 5 min em temperatura ambiente e a solução obtida foi vertida na primeira solução enquanto agitando durante 7 min. Depois, 1 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foi adicionado enquanto agitando durante um período de 3 min, seguido por adição de 6 g de pigmento Alumínio Azul nº1 (Lago de Carmim Índigo) enquanto agitando por 3 min. Depois, a suspensão foi tratada com ultra-som por 3 min. A suspensão obtida foi emulsificada em 300 ml de água contendo 1 g de PVA, saturado anteriormente com 30 ml de acetato de etila, vertido em 2 L de água, enquanto agitando, e incubada para extrair acetato de etila

e permitir a formação das microcápsula. As microcápsulas de núcleo obtidas foram separadas por sedimentação, lavadas com água, e secadas em uma temperatura de 20°C para adquirir um pó de fluxo livre.

No segundo estágio, 10 g das microcápsulas de núcleo obtidas foram feitos em pó com 0,05 g de Aerosil-200 antes de revestir com um invólucro externo.

No terceiro estágio, as microcápsulas de núcleo modificadas em pó contendo pigmento Alumínio Azul nº1 (Lago de Carmim Índigo), foram revestidas com um invólucro de polímero-mineral como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 15 g de Eudragit RS PO em 200 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 7 min, depois 5 g de plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foram adicionados enquanto agitando durante um período de 3 min, e foram adicionados 5 g de Tween-80 enquanto agitando durante 3 min, seguido por adição de 16 g de um mineral (escolhido de dióxido de titânio em forma de anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, miristato de magnésio ou mistura destes) enquanto agitando por 3 min. A dispersão obtida foi tratada com ultra-som por 3 min. Depois, 6 g dos núcleos internos modificados em pó contendo pigmento Alumínio Azul nº1 (Lago de Carmim Índigo) dentro foram adicionados gradualmente em 80 g de um plasticizante (escolhido de tricaprilina, citrato de trietila, óleo de parafina ou uma mistura destes) enquanto agitando por 3 min. Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 2L de água contendo 10 g de PVA, saturado anteriormente com 150 ml de acetato de etila. A suspo-emulsão obtida foi vertida em 9 L de água, enquanto agitando, e incubada durante 15 min em uma temperatura de 10°C para extrair acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O isolamento das microcápsulas de camadas duplas de compósito como um pó de fluxo livre foi executado como descrito no estágio a, seguido por lavagem adicional com água em uma temperatura de 10°C e secagem em uma temperatura de 20°C.

No quarto estágio, 20 g de microcápsulas de camadas duplas de compósito do terceiro estágio foram transformadas em pó com 0,2 g de silicato de magnésio antes de revestir com um invólucro externo adicional.

No quinto estágio, as microcápsulas modificadas em pó do quarto estágio, foram revestidas com um invólucro de polímero-mineral adicional como segue: A dispersão de polímero-mineral foi preparada dissolvendo 2 g de Eudragit RS PO em 100 ml de acetato de etila enquanto agitando durante um período de 7 min. Depois, 4 g de um plasticizante (escolhido de tricaprili-
na, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura destes) foram
adicionados enquanto agitando durante um período de 3 min, seguido por
adição de 5 g de um mineral (escolhido de dióxido de titânio em forma de
anatase, rutila, bruquita ou uma mistura destes, α -modificação de nitreto de
boro, silicato de magnésio, ou potássio, sódio, hidroalumossilicato de mag-
nésio, miristato de magnésio ou mistura destes) enquanto agitando por 3
min. A dispersão obtida foi tratada com ultra-som por 3 min. Depois, 20 g
das microcápsulas modificadas em pó do quarto estágio foram adicionados
gradualmente à dispersão enquanto agitando durante um período de 3 min.
Após uma suspensão homogênea ter sido obtida, foi emulsificada em 600 ml
de água contendo 3 g de PVA, saturado anteriormente com 60 ml de acetato
de etila. A suspo-emulsão obtida foi vertida em 5 L de água, enquanto agi-
tando, e incubada durante 15 min em uma temperatura de 10°C para extrair
acetato de etila e permitir a formação das microcápsula. O isolamento das
microcápsulas de camada tripla de compósito como um pó de fluxo livre foi
executado como descrito no estágio a, seguido por lavagem adicional com
água em uma temperatura de 10°C e secagem em uma temperatura de
20°C. O diâmetro externo das microcápsulas obtidas foi na faixa de 70-90
 μm .

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de microcápsulas de camada dupla ou de camada tripla para aplicação tópica, em que as microcápsulas consistem em uma microcápsula de núcleo interno que contém um ingrediente ativo localizado dentro de um invólucro de polímero de formação de parede e um ou mais invólucros externos do polímero de formação de parede igual ou diferente que reveste a microcápsula de núcleo interno, o dito método sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dissolver ou dispersar o ingrediente ativo, opcionalmente junto com um antioxidante, um plasticizante ou ambos, em um solvente orgânico de um tipo que é parcialmente miscível em água e é capaz de dissolver ou dispersar a dita substância, junto com um polímero de formação de parede selecionado do grupo que consiste em um poliacrilato, um polimetacrilato, poli(metacrilato de metila)-*co*-(ácido metacrílico) (1:0,16) de peso molecular baixo, poli(acrilato de etila)-*co*-(metacrilato de metila)-*co*-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio) (1:2:0,1), poli(metacrilato de butila)-*co*-(metacrilato de 2-dimetilaminoetila)-*co*-(metacrilato de metila) (1:2:1), poli(estireno)-*co*-(anidrido maléico), um copolímero de octilacrilamida, éteres de celulose, ésteres de celulose e poli(etileno glicol)-*bloco*-poli(propileno glicol)-*bloco*-poli(etileno glicol), para formar uma solução ou dispersão orgânica;

(b) preparar uma fase contínua aquosa saturada com o dito solvente orgânico e compreendendo um emulsificante;

(c) enquanto agitando, verter a solução ou dispersão orgânica obtida em (a) na fase contínua aquosa obtida em (b), para formar uma emulsão;

(d) adicionar uma quantidade de excesso de água à emulsão obtida em (c) para iniciar extração do solvente orgânico da emulsão, e opcionalmente incubar para extração adicional do solvente e formação de microcápsulas sólidas (doravante "as microcápsulas de núcleo interno");

(e) ou (i) isolar as microcápsulas de núcleo interno, lavar com água e secar, ou (ii) imergir as microcápsulas de núcleo em uma solução aquosa de álcool, separar as microcápsulas de núcleo e secar;

(f) tratar a superfície das microcápsulas de núcleo interno secas obtidas em (e) com um material que modifica a morfologia da superfície, aumenta sua área de superfície específica e facilita a adesão de um invólucro polimérico adicional, desse modo obtendo microcápsulas em pó com o
5 dito material (doravante "núcleos internos modificados em pó");

(g) dissolver ou dispersar um polímero de formação de parede com um plasticizante ou um mineral em um solvente orgânico de um tipo que é parcialmente miscível em água, para formar uma solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral;

10 (h) preparar uma fase contínua aquosa saturada com o dito solvente orgânico e compreendendo um emulsificante;

(i) enquanto agitando, verter a solução de polímero-plasticizante ou dispersão de polímero-mineral obtida na etapa (g) na fase contínua aquosa obtida na etapa (h), para formar uma emulsão de polímero-plasticizante ou uma suspo-emulsão de polímero-mineral;

15 (j) enquanto agitando, imergir os núcleos internos modificados em pó obtidos na etapa (f) na emulsão de polímero-plasticizante ou suspo-emulsão de polímero-mineral obtida na etapa (i), formar uma emulsão de multicomponentes ou uma suspo-emulsão nova em que uma formação de
20 invólucros "embriões" ao redor das ditas microcápsulas de núcleo é iniciada;

(k) enquanto agitando, ou (i) adicionar uma quantidade de excesso de água à emulsão de multicomponentes ou à suspo-emulsão nova obtida na etapa (j), ou (ii) verter a emulsão de multicomponentes ou a suspo-emulsão nova obtida na etapa (j) em água, e incubar o sistema para extra-
25 ção do solvente orgânico da dita emulsão de multicomponente ou suspo-emulsão, e conversão do invólucro "embrião" em uma parede de polímero sólida e formação de microcápsulas de camada dupla;

(l) separar as microcápsulas de camada dupla obtidas da água e secar as cápsulas molhadas, assim isolando as microcápsulas de camada
30 dupla como um pó de fluxo livre; e

(m) quando microcápsulas de camada tripla são desejadas, repetir as etapas (f) a (l) para formar uma ou mais camadas adicionais ao re-

dor das microcápsulas de camada dupla e isolar as microcápsulas de multicamadas como um pó de com fluxo livre.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito ingrediente ativo é pelo menos um agente selecionado a partir de:

(a) um agente que apresente atividade biológica, selecionado a partir de (i) vitamina A, B, C, D, E, F, K, P, ou misturas destas; (ii) um extrato natural selecionado a partir de extrato de Alcaçuz, extrato de Caróço de Uva, Óleo de Prímula, Óleo de Borragem, ou Óleo de Hippophae; (iii) uma cumarina, uma chalcona ou um flavonóide selecionado dentre flavanas, flavanóis, flavonóis, flavonas, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas, e proantocianidinas; (iv) um óleo essencial selecionado a partir de Óleo Essencial de Manjeriço, Óleo Essencial de Eucalipto, Óleo Essencial de Gerânio, Óleo Essencial de Toranja, Óleo Essencial de Limão, Óleo Essencial de Hortelã, Óleo de Melaleuca, ou misturas destes; ou (v) um antibiótico selecionado a partir de Eritromicina, Azitromicina ou Claritromicina;

(b) um agente de odor selecionado a partir de fragrâncias, perfumes, óleos essenciais, e compostos naturais e sintéticos voláteis; ou

(c) um agente de cor selecionado a partir de pigmentos orgânicos e inorgânicos, corantes e agentes de cor de fonte natural.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o invólucro de polímero de formação de parede é um invólucro de polímero-plasticizante ou polímero-mineral, e (i) os invólucros de polímero internos e externos são invólucros de polímero-plasticizante idênticos ou diferentes; (ii) os invólucros de polímero internos e externos são invólucros de polímero-mineral idênticos ou diferentes; ou (iii) o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-plasticizante e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-mineral ou o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-mineral e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-plasticizante e os polímeros dos invólucros internos e externos são idênticos ou diferentes.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

3, caracterizado pelo fato de que (a) o dito polímero de formação de parede é etil celulose, poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio) (1:2:0,1), ou uma mistura destes; (b) o dito solvente orgânico parcialmente miscível em água é um solvente orgânico aprovado para aplicações tópicas, selecionado a partir de acetato de etila, etanol, formiato de etila, ou uma mistura destes; (c) o dito plasticizante que forma a solução de polímero-plasticizante na etapa (g) é selecionado a partir de tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta, miristato de isopropila, óleo de parafina, e misturas destes; (d) o dito mineral que forma a dispersão de polímero-mineral na etapa (g) é selecionado a partir de dióxido de titânio, nitreto de boro, silicato de magnésio, potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, e misturas destes; e (e) o dito material na etapa (f) que altera a morfologia da superfície de núcleo e aumenta a área de superfície específica é dioxossilício ou silicato de magnésio.

5. Microcápsulas de camada dupla ou camada tripla para aplicação tópica, caracterizadas pelo fato de que consistem em uma microcápsula de núcleo interno que contém um ingrediente ativo localizado dentro de um invólucro de polímero-plasticizante ou de polímero-mineral de formação de parede, e um ou dois invólucros externos do mesmo ou diferente polímero-plasticizante ou polímero-mineral de formação de parede que reveste a microcápsula de núcleo interno, em que o diâmetro externo da microcápsula de núcleo interno é na faixa de 1-100 μm e o diâmetro externo da microcápsula de camada dupla ou camada tripla é na faixa de 10-200 μm .

6. Microcápsulas de camada dupla de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que o dito ingrediente ativo é pelo menos um agente selecionado a partir de

(a) um agente que apresente atividade biológica selecionado a partir de: (i) vitamina é vitamina A, B, C, D, E, F, K, P, ou misturas destas; (ii) um extrato natural selecionado a partir de extrato de Alcaçuz, extrato de Carço de Uva, Óleo de Prímula, Óleo de Borragem, ou Óleo de Hippophae; (iii) uma cumarina, uma chalcona ou um flavonóide selecionado do grupo

que consiste em flavanas, flavanóis, flavonóis, flavonas, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas, e proantocianidinas; (iv) um óleo essencial selecionado a partir de Óleo Essencial de Manjeriço, Óleo Essencial de Eucalipto, Óleo Essencial de Gerânio, Óleo Essencial de Toronja, Óleo Essencial de
5 Limão, Óleo Essencial de Hortelã, Óleo de Melaleuca, ou misturas destes; ou (v) um antibiótico selecionado do grupo que consiste em Eritromicina, Azitromicina ou Claritromicina;

(b) um agente de odor selecionado do grupo que consiste em fragrâncias, perfumes, óleos essenciais, e compostos naturais e sintéticos
10 voláteis; ou

(c) um agente de cor é selecionado do grupo que consiste em pigmentos orgânicos e inorgânicos, corantes e agentes de cor de fonte natural.

7. Microcápsulas de camada dupla de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que o invólucro de polímero de formação
15 de parede é um invólucro de polímero-plasticizante ou polímero-mineral, e: (i) os invólucros de polímero internos e externos são invólucros de polímero-plasticizante idênticos ou diferentes; (ii) os invólucros de polímero internos e externos são invólucros de polímero-mineral idênticos ou diferentes; ou (iii) o
20 invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-plasticizante e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-mineral ou o invólucro de polímero interno é um invólucro de polímero-mineral e o invólucro de polímero externo é um invólucro de polímero-plasticizante e os polímeros dos invólucros internos e externos são idênticos ou diferentes.

25 8. Microcápsulas de camada dupla de acordo com a reivindicação 7, caracterizadas pelo fato de que

(a) o dito polímero de formação de parede é etil celulose, poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16), poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio)
30 (1:2:0,1), ou uma mistura destes;

(b) o dito plasticizante que forma o invólucro de polímero-plasticizante é selecionado do grupo que consiste em tricaprilina, trilaurina,

tripalmitina, triacetina, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta, miristato de isopropila, óleo de parafina, e uma mistura destes;

(c) o dito mineral que forma o invólucro de polímero-mineral é selecionado a partir de dióxido de titânio, nitreto de boro, silicato de magnésio, potássio, sódio, hidroalumossilicato de magnésio, mica (e) miristato de magnésio, dióxido de titânio (e) miristato de magnésio, e misturas destes; ou

(d) a microcápsula de núcleo contém mais de um ingrediente ativo ou o dito ingrediente ativo está em mistura com um antioxidante.

9. Microcápsulas de camada dupla de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é Retinol, Palmitato de Retinol, Extrato de Alcaçuz, ou Óleo de Melaleuca, o polímero de formação de parede dos invólucros de polímero-plasticizante internos e externos é poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) e o plasticizante é selecionado partir de trilaurina, tricaprilina, tripalmitina, citrato de acetiltrieta, miristato de isopropila, citrato de trietila, ou uma mistura da mesma, ou o ingrediente ativo é Rutina, o polímero de formação de parede dos invólucros de polímero-plasticizante internos e externos é uma mistura de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) e poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio) (1:2:0,1) e o plasticizante é selecionado a partir de trilaurina, citrato de acetiltrieta ou mistura dos mesmos.

10. Microcápsulas de camada dupla de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é Extrato de Carço de Uva ou pigmentos de óxido de ferro, o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-mineral interno e do invólucro de polímero-plasticizante externo é poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio) (1:2:0,1), o mineral é dióxido de titânio e o plasticizante é selecionado a partir de citrato de acetiltrieta, miristato de isopropila ou mistura dos mesmos.

11. Microcápsulas de camada dupla de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é Mentol e o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-

plasticizante interno e do invólucro de polímero-mineral externo é poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16), o mineral é dióxido de titânio e o plasticizante é selecionado a partir de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura dos mesmos.

5 12. Microcápsulas de camada dupla de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é pigmento de óxido/hidróxido de Cromo ou Lago de Cálcio de D&C Red, o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-plasticizante interno e do invólucro de polímero-mineral externo é poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etiltrimetilamônio) (1:2:0,1), o plasticizante é selecionado a partir de tricaprili-
10 na, citrato de trietila citrato de acetil trietila, miristato de isopropila ou uma mistura dos mesmos e o mineral é selecionado a partir de dióxido de titânio, nitrato de boro, silicato de magnésio, ou hidroalumosilicato de potás-
15 sio,sódio, magnésio, miristato de magnésio ou mistura dos mesmos.

 13. Microcápsulas de camada dupla de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é Retinol, pigmento de Carmim, Lago de Alumínio de D&C Red 21 ou D&C Green 6 Lipossolúvel, o polímero de formação de parede do invólucro
20 de polímero-plasticizante interno é poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) e do invólucro de polímero-mineral externo é poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), o plasticizante é seleconado a partir de trilaurina, tri-
25 caprilina, tripalmitina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou uma mistura dos mesmos e o mineral é selecionado a partir de dióxido de titânio, nitreto de boro, silicato de magnésio, ou hidroalumosilicato de potássio, sódio, magnésio, miristato de magnésio ou mistura dos mesmos.

 14. Microcápsulas de camada tripla de acordo com a reivindica-
ção 5, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente ativo é Alumínio Azul nº
30 1, o polímero de formação de parede do invólucro de polímero-plasticizante interno é uma mistura de poli(metacrilato de metila)-co-(ácido metacrílico) (1:0,16) e poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de me-

tacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), e dos dois invólucros de polímero-mineral externos é poli(acrilato de etila)-co-(metacrilato de metila)-co-(cloreto de metacrilato de etila de trimetilamônio) (1:2:0,1), o plasticizante é selecionado a partir de tricaprilina, citrato de trietila, miristato de isopropila ou
5 uma mistura dos mesmos e o mineral é selecionado a partir de dióxido de titânio, nitreto de boro, silicato de magnésio, ou hidroalumosilicato de potássio, sódio, magnésio, miristato de magnésio ou mistura dos mesmos.

15. Composição para aplicação tópica, caracterizada pelo fato de que compreende microcápsulas de camada dupla ou camada tripla como
10 definidas na reivindicação 5.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que compreende microcápsulas de camada dupla, para cuidado de pele, suplemento de pele, cuidado de cabelo, protetor solar, cuidado de bebê, higiene oral, e cuidado oral.

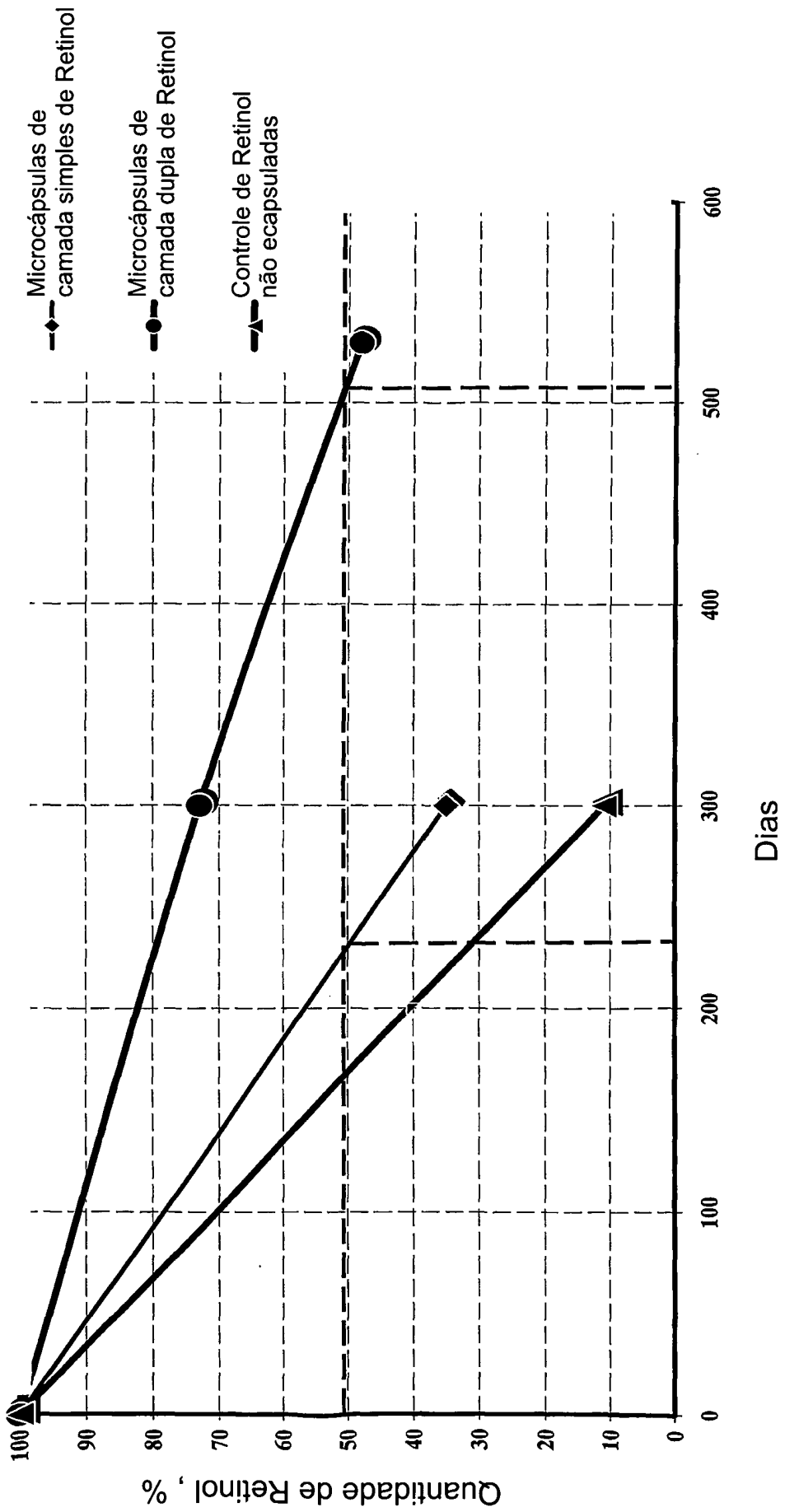


Fig. 1A

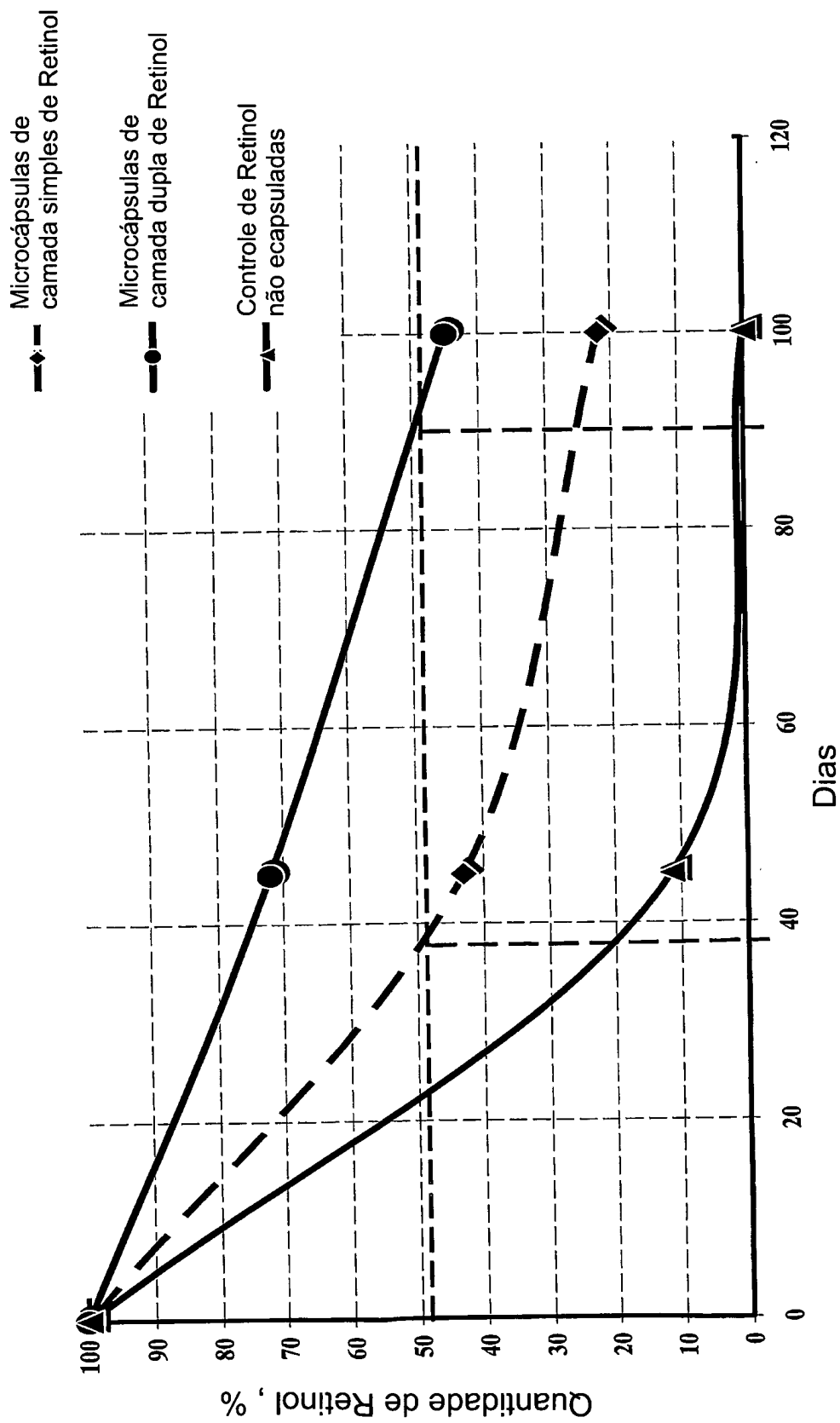


Fig. 1B

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU DE CAMADA TRIPLA, MICROCÁPSULAS DE CAMADA DUPLA OU CAMADA TRIPLA E COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA COMPREENDENDO AS MESMAS".

A presente invenção refere-se a métodos para microencapsulação de ingredientes ativos para aplicação tópica, por meio do qual as microcápsulas de camada simples e multicamadas, preferivelmente camada dupla, são obtidas. As microcápsulas protegem os ingredientes ativos, mantêm sua atividade original durante o processamento, formulação e armazenamento, e permitem liberação controlada do ingrediente ativo apenas em aplicação sobre a pele.