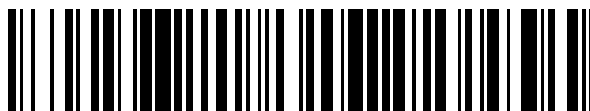


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 863 125**

51 Int. Cl.:

A61K 8/40 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014** **PCT/IL2014/050207**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14132261**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014** **E 14715123 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** **EP 2961370**

54 Título: **Microcápsulas que comprenden agentes de filtros solares**

30 Prioridad:

28.02.2013 US 201361770773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2021

73 Titular/es:

TAGRA BIOTECHNOLOGIES LTD (100.0%)
8 HaMelacha Street P.O. Box 8213 Kiryat Nordau
Industry Zone
4250543 Natania, IL

72 Inventor/es:

GOLDSTEIN, DANNY;
PRIVALOVA, OLGA;
BEN-ALTABET, LIOR;
MENACHEM, YANIV y
HAJ, HANAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 863 125 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Microcápsulas que comprenden agentes de filtros solares

5 Campo y antecedentes de la invención

La presente invención, en algunas de sus realizaciones, se relaciona con microcápsulas adecuadas para uso en composiciones tópicas y, más particularmente, pero no exclusivamente, a microcápsulas que comprenden agentes de filtro solar y a formulaciones tópicas que los comprenden, que pueden usarse, por ejemplo, en formulaciones cosméticas, como filtros solares y formulaciones para el cuidado de la piel.

Los efectos perjudiciales de la exposición a los rayos UV del sol se han descrito bien en la literatura. Tanto la exposición a los rayos UV aguda como crónica pueden provocar quemaduras solares, fotocarcinogénesis, fotoinmunosupresión y fotoenvejecimiento. Si bien los beneficios fotoprotectores de los filtros UV inorgánicos TiO_2 y ZnO se conocen desde hace décadas, estas generaciones anteriores de filtros inorgánicos, compuestos de partículas grandes, producen una apariencia opaca y blanca en la piel. Además de los inconvenientes cosméticos, la aplicación generalizada de las primeras formulaciones que contienen TiO_2 o ZnO se vio obstaculizada aún más por sus pobres propiedades dispersivas que dieron como resultado cualidades granulosas y oclusivas. Se ha hecho un esfuerzo considerable para superar las deficiencias cosméticas de estos filtros UV inorgánicos minimizando progresivamente su tamaño de partícula a la gama nano (menos de 100 nm).

Se sabe que las nanopartículas exhiben diferentes propiedades químicas, mecánicas, eléctricas y ópticas que las partículas de tamaño estándar. Recientemente, se reportó, sobre la base de experimentos celulares in vitro, que las nanopartículas de TiO_2 o ZnO puro pueden inducir la formación de radicales libres en presencia de luz y que esto puede causar daños si se aplica con ellas. Por tanto, la incorporación de nanopartículas de TiO_2 y ZnO a los filtros solares ha planteado interesantes interrogantes sobre la penetración dérmica, absorción sistémica y posterior toxicidad de estas nanopartículas. Actualmente, no hay evidencia in vivo que indique la posible toxicidad de las nanopartículas de TiO_2 o ZnO en humanos que utilizan productos de filtro solar. Hasta la fecha, el peso actual de la evidencia indica que las partículas permanecen en la superficie de la piel y en la capa externa muerta (stratum corneum) de la piel. Por lo tanto, un análisis de la evidencia disponible no demuestra la toxicidad de estos productos después de la aplicación cutánea sobre la piel sana e intacta. No obstante, las autoridades sanitarias de diferentes países están patrocinando estudios exhaustivos y extensos para evaluar los efectos adversos de las nanopartículas de TiO_2 o ZnO sobre las propiedades biológicas de las células y las consiguientes implicaciones negativas para la salud.

La oxibenzona (benzofenona-3) es un agente de filtro solar molecular lipofílico de amplio espectro ampliamente utilizado que absorbe eficazmente los rayos de luz ultravioleta B (UVB; 290-320 nm), algo de ultravioleta A (UVA; 320-360 nm) y algo de ultravioleta C (250-290 nm). Sin embargo, la oxibenzona es la causa más común de dermatitis de contacto fotoalérgica. De hecho, muchas moléculas de filtro solar penetran en la piel causando fotoalergias, reacciones fototóxicas e irritación de la piel (Marcato et al., 2011: "Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen. Biological effects and skin permeation", J. Nanoscience and Nanotechnology, vol. 11, 1880-1886). Además, se ha informado sobre la absorción sistémica de oxibenzona después de su aplicación tópica en la piel (Burnett and Wang, 2011: "Current sunscreen controversies: a critical review", Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, vol. 27, pages 58-67). Aparte de su potencial fotoalérgico, las principales preocupaciones con respecto a su perfil de absorción sistémico han generado acalorados debates sobre la seguridad general de esta molécula.

La avobenzona, un derivado de dibenzoilmetano (butil metoxidibenzoilmetano; nombres comerciales Parsol® 1789, Eusolex® 9020, Escalol® 517 y otros) es un ingrediente soluble en aceite usado en productos de filtro solar para absorber el espectro completo de rayos UV-A. Su capacidad para absorber luz ultravioleta en una gama más amplia de longitudes de onda de UVA que muchos agentes de filtro solar orgánicos ha llevado a su uso en muchas preparaciones comerciales comercializadas como filtros solares de "amplio espectro". La avobenzona, como filtro solar activo, se vuelve fotoinestable y tiende a degradarse químicamente después de una exposición prolongada a la radiación ultravioleta (UVR). La degradación química de la avobenzona elimina su capacidad para absorber UVR y, por lo tanto, para proteger la piel de los dañinos rayos UV cuando se utiliza como filtro solar activo en productos de filtro solar.

Algunas de las composiciones de filtros solares actualmente conocidas contienen más de un tipo de filtro UV. Tales composiciones se caracterizan a menudo porque los filtros UV tienden a interactuar, conduciendo a una situación en la que la actividad del filtro UV de uno o más de los filtros UV en la composición se reduce durante el almacenamiento o después de su aplicación a la piel.

La patente europea No. 1899015 divulga una composición tópica que contiene al menos dos tipos diferentes de agentes de filtro solar, en donde al menos un tipo de agente de filtro solar se encapsula en microcápsulas que tienen un tamaño de partícula promedio de entre 3 μm a 8 μm . Se mostró una fuga en microcápsulas menores de 3 μm . Las microcápsulas se pueden obtener mediante un proceso de polimerización en emulsión o mediante un proceso

sol-gel, en donde el agente encapsulante es un tetraalcoxisilano. Las microcápsulas de sol-gel que comprenden agentes de filtro solar se divulgan en la patente de Estados Unidos No. 6,303,149. Estas microcápsulas se diseñaron para encapsular permanentemente los agentes de filtro solar, pero se observó una cantidad significativa de fuga de los agentes de filtro solar a través de las microcápsulas cuando las microcápsulas se incorporaron a las composiciones de filtro solar habituales, particularmente cuando las microcápsulas tenían un tamaño inferior a 3 µm.

Marcato et al., 2011 divulga nanopartículas lipídicas poliméricas y sólidas como portadores de benzofenona-3 (BZ3), con el objetivo de mejorar la seguridad de los productos de filtro solar al disminuir la penetración de BZ3 en la piel y disminuir la concentración de BZ3 en la formulación de filtro solar. BZ3 se encapsula en nanopartículas de poli(ε-caprolactona) (PCL) mediante el método de nanoprecipitación y en nanopartículas de lípidos sólidos (SLN) mediante el método de homogeneización caliente a alta presión. Las partículas se mantuvieron estables durante 40 días. Después de ese tiempo se liberó el BZ3 encapsulado.

Las patentes de Estados Unidos Nos. 6,932,984 y 7,838,037, del presente cesionario, divulgan un método para la microencapsulación de sustancias mediante el método de eliminación de disolventes utilizando disolventes no clorados. El método se basa en procesos físicos que no provocan ningún cambio en las propiedades físicas y/o químicas originales, actividad biológica y seguridad de materias primas durante el proceso. Este método proporciona estabilidad física de las microcápsulas, alta capacidad para atrapar los agentes activos, protección de los agentes activos dentro de las microcápsulas y prevención de la difusión de los agentes activos microencapsulados a la fase acuosa externa en una preparación a base de agua. En la patente de Estados Unidos No. 7,838,037, las microcápsulas resultantes son microcápsulas de doble capa y/o triple capa, diseñadas para romperse mediante una ligera acción mecánica, como frotar o presionar sobre la piel, y así liberar inmediatamente su contenido encapsulado. El documento WO 2009/138978, del presente cesionario, divulga composiciones cosméticas, que incluyen composiciones de filtro solar, que comprenden microcápsulas perforables de doble capa que contienen uno o más colorantes microencapsulados, inter alia, óxido de titanio. El documento WO 2009/138978 divulga una composición de filtro solar de 45 SPF que cambia de color que comprende filtros solares no encapsulados tales como TiO₂ y óxido de zinc.

Sumario de la invención

Existe una necesidad insatisfecha de productos de filtro solar más seguros, que sean capaces de aumentar el factor de filtro solar (SPF), al tiempo que eliminan los inconvenientes cosméticos relacionados con la apariencia de la formulación de los filtros solares en la piel y, además, disminuyen los efectos peligrosos como la penetración cutánea, fotodegradación, absorción sistémica y toxicidad de los filtros UV como TiO₂, oxibenzona, avobenzona y otros filtros UV que se utilizan actualmente.

Por ejemplo, es muy deseable disminuir la concentración de oxibenzona en una formulación de filtro solar, fotoestabilizar la avobenzona y/o superar incompatibilidades entre diferentes filtros UV.

Se proporciona una microcápsula que comprende un núcleo que comprende al menos un agente de filtro solar y una cubierta que envuelve el núcleo, seleccionándose el agente de filtro solar del grupo que consiste en TiO₂, avobenzona y oxibenzona, y la cubierta está compuesta por un material polimérico formador de pared que comprende al menos un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en poli (metacrilato de metilo), copolímero de metacrilato de amonio tipo B, un éster de celulosa o cualquier combinación de los mismos, estando dicha cubierta desprovista de plastificante, en donde la cantidad de dicho material polimérico formador de pared en la microcápsula está dentro de un intervalo de 20 % a 50 % en peso, siendo la microcápsula irrompible cuando se somete a homogeneización a 2000 rpm durante 10 minutos y/o a ultrasonidos a 15 W y 28 kHz durante 1 minuto, y tiene un tamaño dentro de un intervalo seleccionado de 10 a 30 micrones.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la microcápsula tiene un tamaño dentro de un intervalo seleccionado de 1 µm a 30 µm, aproximadamente 1 µm a 20 µm, 1 µm a 10 µm, o 2 µm a 10 µm, o 2 µm a 15 µm.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el agente de filtro solar es una mezcla de TiO₂ y uno o más de avobenzona y oxibenzona. El material polimérico formador de pared comprende poli(metacrilato de metilo) que presenta un MW dentro del intervalo de 15,000 Dalton a 120,000 Dalton, copolímero de metacrilato de amonio tipo B, acetato de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la cantidad de material polimérico formador de paredes está dentro de un intervalo seleccionado del 20 % al 50 %, del 20 % al 40 % o del 20 % al 30 %.

De acuerdo con algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la microcápsula comprende además un fotoestabilizador.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la cantidad del fotoestabilizador en la microcápsula está dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, o aproximadamente 10 % en peso.

De acuerdo con algunas de las realizaciones de la presente invención, la microcápsula es transparente.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas, al menos una porción de las microcápsulas que comprende una pluralidad de microcápsulas que contienen agentes de filtro solar como se describe en una cualquiera de las realizaciones respectivas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, las microcápsulas en la pluralidad de microcápsulas que contienen agentes de filtro solar son iguales o diferentes.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la pluralidad de microcápsulas tiene un tamaño medio dentro de un intervalo seleccionado de 30 μm , 1 a 20 μm , 1 a 10 μm , o 2 a 10 μm , o aproximadamente 2 a 15 μm .

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la composición comprende además un fotoestabilizador.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, al menos una porción de las microcápsulas en la pluralidad de microcápsulas que contienen agente de filtro solar comprende además un fotoestabilizador.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar microcápsulas que contienen agentes de filtro solar, de acuerdo con la invención, el proceso que comprende:

(a) mezclar una solución que comprende el agente de filtro solar, un material polimérico formador de pared y un disolvente no clorado, para obtener de ese modo una solución homogénea;

(b) mezclar la solución homogénea con una solución acuosa que contiene un emulsionante, bajo agitación con alto cizallamiento, para formar así una emulsión; y

(c) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicie la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así las microcápsulas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el proceso comprende además aislar las microcápsulas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, las microcápsulas que contienen agentes de filtro solar son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una formulación cosmética o cosmacéutica que comprende una composición de filtro solar de acuerdo con las reivindicaciones 14-15.

Breve descripción de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención se describen aquí, sólo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con el propósito de una discusión ilustrativa de realizaciones de la invención. A este respecto, la descripción tomada con los dibujos pone de manifiesto para las personas experimentadas en la técnica cómo pueden ponerse en práctica las realizaciones de la invención.

En los dibujos:

Las figuras, 1A-1B presentan imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM) de microcápsulas que comprenden poli(metacrilato de metilo) (PMMA) y TiO_2 encapsulado con aumentos x1000 y x5000, respectivamente.

La figura 2 presenta una imagen SEM de microcápsulas que contienen avobenzona que comprenden PMMA como polímero formador de pared, aumentada x5000.

La figura 3 es un gráfico que presenta el factor de protección monocromático (MPF) de una formulación de filtro solar que comprende 15 % de TiO_2 microencapsulado en función de la longitud de onda, para 9 barridos tomados de 9 ubicaciones diferentes de un área de sustrato de cinta Transpore® cubierta con la formulación.

- 5 La figura 4 es un gráfico que presenta el factor de protección monocromático de una formulación de filtro solar que comprende avobenzona microencapsulada al 7.5 % en función de la longitud de onda, para 9 barridos tomados de 9 ubicaciones diferentes de un área de sustrato de cinta Transpore® cubierta con la formulación.

- 10 Las figuras 5A-5B son gráficos de barras que presentan los resultados de la prueba de fotoestabilidad de una formulación de filtro solar que contiene avobenzona no encapsulada (cruda) y de una formulación de filtro solar de loción corporal que contiene microcápsulas que comprenden avobenzona al 40 % y octocrieno al 10 %. La concentración final de avobenzona en ambas formulaciones es aproximadamente del 3 %. Las barras de las figuras 5A y 5B presentan % de avobenzona en cada formulación antes y después de 4 horas de exposición al sol en dos fechas diferentes.

- 15 Descripción detallada de la invención

- 20 La presente invención, en algunas de sus realizaciones, se relaciona con microcápsulas adecuadas para uso en composiciones tópicas y, más particularmente, pero no exclusivamente, a microcápsulas que comprenden agentes de filtro solar y a formulaciones tópicas que los comprenden, que pueden usarse, por ejemplo, en formulaciones cosméticas, como filtros solares y formulaciones para el cuidado de la piel. La invención es como se define en el conjunto de reivindicaciones.

- 25 En vista de la necesidad reconocida de productos de filtro solar más seguros que eviten e incluso eliminen los inconvenientes cosméticos y los peligros para la salud asociados con los productos de filtro solar conocidos, y en vista de la necesidad adicional de proporcionar productos de filtro solar que presenten un factor de protección solar (SPF) aumentado, se han realizado esfuerzos para diseñar formulaciones de filtro solar que tengan los beneficios de una capacidad de filtrado UV eficiente de los filtros UV como TiO_2 , oxibenzona, avobenzona y otros filtros UV como se usan actualmente, bajas concentraciones de tales agentes de filtro solar en formulaciones, química y
30 fotoestabilidad de los agentes de filtro solar durante el almacenamiento prolongado y, especialmente, durante la aplicación sobre la piel y, al mismo tiempo, los efectos perjudiciales y peligrosos mínimos para el usuario.

- 35 Los presentes inventores han utilizado la técnica de microencapsulación para encapsular agentes de filtro solar dentro de microcápsulas firmes no susceptibles a perforación que, por un lado, protegen al agente de filtro solar encapsulado de los efectos desestabilizadores de la luz/sol, temperaturas elevadas y componentes incompatibles en la formulación y por otro lado, protegen al usuario de los efectos nocivos y peligrosos asociados con el contacto directo del agente de filtro solar con la piel, y con la absorción sistémica del mismo.

- 40 Los presentes inventores han concebido la utilización del método de eliminación de disolvente utilizando disolventes no clorados para encapsular el agente de filtro solar. El método de eliminación de disolventes se basa en procesos físicos que no causan ningún cambio en las propiedades físicas y/o químicas originales, actividad biológica y seguridad de materias primas durante el proceso. Este método proporciona estabilidad física de las microcápsulas, alta capacidad para atrapar los agentes activos, protección de los agentes activos dentro de las microcápsulas y prevención de la difusión de los agentes activos microencapsulados a la fase acuosa externa en una preparación a
45 base de agua.

- Por tanto, los presentes inventores han diseñado y practicado con éxito una metodología novedosa para obtener formulaciones de filtros solares estables y seguras de usar, que exhiben un rendimiento excepcional incluso a bajas concentraciones de agentes de filtro solar, y que es útil, inter alia, en formulaciones que contienen agentes de filtro solar que se sabe que tienen efectos indeseables en la piel tales como irritación, toxicidad y absorción sistémica, y/o que son químicamente inestables.

- 50 Por ejemplo, los presentes inventores han demostrado que agentes de filtro solar microencapsulantes que utilizan la metodología descrita aquí, permiten formular agentes de filtro solar como avobenzona y TiO_2 en concentraciones más bajas que las practicadas comúnmente, pueden fotoestabilizar agentes fotodegradables como avobenzona y/o superar incompatibilidades entre diferentes filtros UV y otros componentes de la formulación, mientras mantienen e incluso mejoran el SPF de la formulación.

- 60 Las microcápsulas proporcionadas por la invención están disponibles normalmente en forma de polvo y consisten en partículas (por ejemplo, partículas generalmente esféricas), que son estructuras generalmente cerradas que contienen una sustancia encapsulada (atrapada), que comprende o consiste en, de acuerdo con realizaciones preferidas, un agente de filtro solar o una mezcla de agentes de filtro solar. La partícula tiene generalmente la característica estructural de núcleo-cubierta, específicamente, está compuesta por una cubierta polimérica y un núcleo que comprende el agente de filtro solar o puede estar constituido por el agente de filtro solar, envuelto por la cubierta. La cubierta polimérica se aplica frecuentemente como material formador de pared y sirve como una membrana para la sustancia encapsulada. El material formador de pared de las microcápsulas que contienen filtro
65

solar proporcionado por la presente invención no contiene plastificante, y las microcápsulas no son susceptibles a perforación al frotar o presionar sobre la piel. En algunas realizaciones, la cubierta de las microcápsulas que contienen filtro solar es transparente.

Las microcápsulas de la presente invención, entre otros usos, están destinadas a aplicaciones tópicas, por ejemplo, cosméticas, cosmacéuticas y farmacéuticas (por ejemplo, dermatológicas). Mientras se aplican sobre la piel, las microcápsulas son capaces de sostener fuerzas de cizallamiento tales como frotar y presionar sobre la piel y permanecen intactas para mantener los filtros UV encapsulados en su interior, segregados y separados de los otros componentes de la formulación. Las microcápsulas son lo suficientemente duras para evitar la destrucción de la cubierta y la realización del contenido durante el proceso tecnológico por aislamiento, secado, tamizado, etc.

Las microcápsulas:

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una microcápsula que comprende un núcleo que comprende al menos un agente de filtro solar y una cubierta compuesta de un material polimérico formador de pared que envuelve el núcleo. Tales microcápsulas también se denominan aquí microcápsulas que contienen filtro solar. La microcápsula de la presente solicitud es como se define en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, una microcápsula como se describe aquí no es susceptible a perforación o ruptura cuando se aplica a la piel; es decir, una microcápsula como se describe aquí permanece intacta cuando se aplica a la piel, por ejemplo, mantiene su estructura y forma, cuando se somete a fuerzas de cizallamiento que se aplican cuando se frota o presiona una microcápsula sobre la piel.

La no susceptibilidad a ruptura de las microcápsulas de la presente invención puede determinarse por la capacidad de las microcápsulas para permanecer intactas, por ejemplo, para mantener el tamaño y forma de las partículas sin cambios, después de una ultrasonificación durante 1 minuto, u homogeneización a 2000 rpm durante 10 minutos.

En un ensayo de ejemplo para determinar la no susceptibilidad a ruptura de microcápsulas como se describe aquí, las microcápsulas se incorporan en una formulación base tal como una loción corporal y se someten a ultrasonificación (15 W, 28 kHz) durante 1 minuto.

En otro ensayo de ejemplo para determinar la no susceptibilidad a la ruptura de microcápsulas como se describe aquí, las microcápsulas se incorporan en una formulación base y se someten a agitación con bajo cizallamiento y agitación con alto cizallamiento (homogeneizador) a 2000 rpm durante 10 minutos.

En cada uno de estos ensayos, las microcápsulas se observan luego mediante microscopía óptica y se determina un cambio en una forma o tamaño de las mismas, en comparación con el tamaño y forma de las microcápsulas antes de someterlas a un ensayo como se describe aquí. Un cambio de menos del 10 % en el tamaño de las microcápsulas es indicativo de la no susceptibilidad a ruptura de las microcápsulas.

En algunas realizaciones, las microcápsulas se someten a uno o ambos de los ensayos como son descritos aquí, y se observa un cambio en el tamaño de las microcápsulas en menos del 10 % de las microcápsulas.

En algunas realizaciones, las microcápsulas que contienen el agente de filtro solar como se describe aquí se preparan mediante el método de eliminación de disolvente, como se describe con más detalle a continuación.

En algunas realizaciones, el tamaño de las microcápsulas como se describe aquí está dentro de un intervalo seleccionado de 1 a 30 μm , de 1 a 20 μm , de 1 a 10 μm , o de 2 a 10 μm , preferiblemente de 2 a 15 micrones.

El polímero formador de pared:

La frase "polímero formador de pared", que también se denomina aquí como "material polimérico formador de pared" se refiere a un material polimérico (por ejemplo, un polímero o copolímero) o una combinación de dos o más materiales poliméricos diferentes, como se define aquí, que forman un componente de la pared externa o capa o cubierta de las microcápsulas. El término "cubierta de polímero" se refiere a una capa de polímero compuesta por el polímero o polímeros formadores de pared.

En las microcápsulas reivindicadas, el material polimérico formador de pared comprende al menos un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en poli(metacrilato de metilo), copolímero de metacrilato de amonio tipo B, un éster de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el polímero formador de pared se selecciona de modo que mantenga las fuerzas de cizallamiento utilizadas cuando se aplica la microcápsula (por ejemplo, se frota o se presiona) sobre la piel.

En algunas realizaciones, el material polimérico formador de pared comprende un polímero que tiene un peso molecular relativamente bajo, que contiene una cantidad suficiente de grupos funcionales que son capaces de formar enlaces de hidrógeno.

5 Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, se supone que el material polimérico capaz de formar fuertes enlaces de hidrógeno es capaz de formar una capa de cubierta estabilizada que explica la característica de no susceptibilidad a ruptura de la microcápsula.

10 En algunas realizaciones, el material polimérico comprende grupos funcionales formadores de enlaces de hidrógeno que presentan 4-40 % en peso del peso total del polímero.

Los grupos funcionales que forman enlaces de hidrógeno incluyen, pero no se limitan a, grupos funcionales que comprenden uno o más átomos donantes de electrones tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno.

15 Los ejemplos de grupos formadores de enlaces de hidrógeno incluyen, pero no se limitan a, ácido carboxílico, carboxilato, carboxialquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, tiol, amina, amida, alcoxi, alcanilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilalquilo, tiohidroxilo y tioalcoxi, y cualquier combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones, los grupos formadores de enlaces de hidrógeno incluyen ácido carboxílico, carboxilato, hidroxilo o cualquier combinación de los mismos.

25 En algunas realizaciones, el material polimérico formador de pared comprende al menos un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en poli(metacrilato de metilo), copolímero de metacrilato de amonio tipo B, un éster de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el material polimérico formador de pared comprende copolímero de metacrilato de amonio tipo B (poli(acrilato de etilo)-co-(metacrilato de metilo)-co-(cloruro de metacrilato de trimetilamonio-etilo), también conocido como Eudragit RSPO® o EuRSPO®).

30 Se contempla cualquier combinación de polímeros y copolímeros como se describe aquí para el material formador de pared.

35 En algunas otras realizaciones, el material polimérico comprende un éster de celulosa tal como, pero sin limitarse a, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato ftalato de hidroxipropil metil celulosa. Cuando se usa celulosa o sus derivados en el material polimérico, preferiblemente contienen aproximadamente 4-20 % de grupos hidroxilo libres para formar enlaces de hidrógeno.

40 En algunas de las otras realizaciones de la presente invención, el material polimérico formador de pared comprende una combinación de los polímeros mencionados anteriormente tales como, pero no limitados a, combinaciones de Eudragit RSPO® con PMMA o etilcelulosa (EC).

45 En algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la cubierta de las microcápsulas comprende uno o más polímeros o copolímeros (por ejemplo, como se describe aquí), que tienen un peso molecular (MW) en el intervalo de 5,000 Dalton a 300,000 Dalton.

En realizaciones en donde PMMA es el polímero comprendido en la cubierta, es preferiblemente un polímero que tiene un peso molecular dentro del intervalo de 15,000 Dalton a 120,000 Dalton.

50 Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se supone que el MW relativamente bajo de los polímeros o copolímeros que comprenden el material polimérico formador de pared y, por tanto, cadenas poliméricas relativamente cortas, explican la no susceptibilidad a ruptura de la cubierta.

55 La cantidad (peso/peso) del material polimérico formador de pared del peso total de la microcápsula puede estar dentro de un intervalo seleccionado, de 20 % a 50 %, de 20 % a 40 %, de 20 % a 30 %, preferiblemente 20 % o 50 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

60 La cubierta de las microcápsulas puede ser transparente, semitransparente o no transparente y preferiblemente transparente. "Transparencia", como se usa aquí, significa más del 70 % de transmisión de luz. Así, los polímeros transparentes transmitirán del 70 % al 100 % de la luz, mientras que los semitransparentes transmitirán hasta el 50 % de la luz. En algunas realizaciones de ejemplo, las microcápsulas de la invención comprenden una cubierta compuesta de PMMA, como se describe aquí, y un núcleo que contiene un agente de filtro solar con o sin el fotoestabilizador, como se describe aquí.

65 Una característica técnica adicional de las microcápsulas que contienen filtro solar de la presente realización, que explica además su capacidad para soportar fuerzas de cizallamiento y permanecer no susceptibles a ruptura tras la aplicación, es que comprenden un material formador de pared que no contiene un plastificante.

Por tanto, las microcápsulas que contienen filtro solar de la presente invención están desprovistas de plastificante.

Como se usa aquí en el contexto de la cubierta, "desprovisto de plastificante" significa que la cantidad de plastificante es 0 %, en peso, de la cubierta.

El agente de filtro solar:

Los términos "agentes de filtro solar", "filtros solares", "filtros UV", "activos de filtro solar" y "bloqueadores solares" se utilizan aquí indistintamente y se refieren a compuestos que bloquean o filtran parcialmente la radiación UV absorbiendo la radiación UV (como la oxibenzona) o que reflejan los rayos UV (tales como dióxido de titanio, óxido de zinc) o una combinación de los mismos. Los términos anteriores están destinados a abarcar todos los grupos de filtros solares, incluidos, pero no limitados a, filtros solares UVA, que bloquean la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm, filtros solares UVB, que bloquean la radiación en el intervalo de 290 a 320 nm, y los agentes de amplio espectro que bloquean todos los intervalos. Las microcápsulas de la invención comprenden al menos un agente de filtro solar como se define en la presente reivindicación 1, específicamente, al menos un agente de filtro solar seleccionado del grupo que consiste en TiO_2 , avobenzona y oxibenzona.

En algunas de cualquiera de las realizaciones descritas aquí, los agentes de filtro solar son agentes de filtro solar insolubles en agua o inmiscibles en agua.

En algunas de cualquiera de las realizaciones descritas aquí, los agentes de filtro solar son agentes de filtro solar que se pueden dispersar en agua o solubles en aceite.

Los ejemplos no limitantes de dichos agentes incluyen TiO_2 , avobenzona, ácido p-aminobenzoico, bemotrizinol, benzofenona-9, bexofenoma-3, bisotrizol, 3-(4-metilbencilideno)-alcanfor, cinoxato, benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano, ecamsula, triazona de etilhexilo, homosalato, antranilato de mentilo, octocrileno, salicilato de octilo, iscotrizinol, isopentenil-4-metoxicinamato, ácido octil-dimetil-p-aminobenzoico, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, polisilicona-15, salicilato de trolamina, ZnO y cualquier combinación de los mismos.

En algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el agente de filtro solar es un filtro UV aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA). Los ejemplos no limitantes de agentes insolubles en agua aprobados por la FDA incluyen TiO_2 , avobenzona, ácido p-aminobenzoico, cinoxato, dioxibenzona, ecamsula, homosalato, antranilato de mentilo, octocrileno, salicilato de octilo, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, salicilato de trolamina o ZnO .

En realizaciones de ejemplo, el filtro UV es avobenzona.

Cada uno de los agentes de filtro solar descritos aquí se puede usar en cualquier combinación y con cada una de las realizaciones descritas aquí para las microcápsulas y/o la formulación/composición que los contiene.

De acuerdo con algunas realizaciones, una microcápsula puede cargarse con una mezcla de agentes de filtro solar, por ejemplo, con una mezcla de dos o más de TiO_2 , avobenzona, ácido p-aminobenzoico, bemotrizinol, benzofenona-9, bexofenoma-3, bisotrizol, 3-(4-metilbencilideno)-alcanfor, cinoxato, benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizol, ecamsula, triazona de etilhexilo, homosalato, antranilato de mentilo, octocrileno, salicilato de octilo, iscotrizinol, isopentenil-4-metoxicinamato, ácido octil-dimetil-p-aminobenzoico, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, polisilicona-15, salicilato de trolamina y ZnO .

En algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el filtro UV es una mezcla de filtros UV aprobados por la FDA, tales como TiO_2 , avobenzona, ácido p-aminobenzoico, cinoxato, dioxibenzona, ecamsula, homosalato, antranilato de mentilo, octocrileno, salicilato de octilo, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, salicilato de trolamina o ZnO .

En algunas realizaciones, una microcápsula se carga con una mezcla de TiO_2 y uno o más de los filtros UV aprobados por la FDA.

En algunas realizaciones, se mezclan entre sí agentes de filtro solar que exhiben diferentes propiedades, por ejemplo, bloqueo de UVA, bloqueo o reflexión de UVB.

En algunas de cualquiera de las realizaciones descritas aquí, la cantidad de agente de filtro solar en una microcápsula varía desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 90 % en peso, con referencia al peso total de cada microcápsula. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 %, preferiblemente aproximadamente 40 % u 80 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

De acuerdo con algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el agente de filtro solar microencapsulado en la microcápsula es TiO_2 . En ciertas características de estas realizaciones, la cantidad de TiO_2 en la microcápsula está dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente 25 a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 %, preferiblemente aproximadamente 80 %, del peso total de cada microcápsula, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

En algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el agente de filtro solar que está microencapsulado en la microcápsula es avobenzona. De acuerdo con ciertas características de estas realizaciones, la cantidad de avobenzona en las microcápsulas está dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 35 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 %, preferiblemente aproximadamente 40 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

Composición del filtro solar:

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas, al menos una porción de las microcápsulas son microcápsulas que comprenden un núcleo que comprende al menos un agente de filtro solar y una cubierta compuesta por un material polimérico formador de pared que envuelve el núcleo, como se describe en una cualquiera de las realizaciones descritas aquí. Una composición de este tipo también se denomina aquí como composición de filtro solar.

En algunas realizaciones, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de la pluralidad de microcápsulas en la composición son microcápsulas que contienen filtro solar como se describe en una cualquiera de las realizaciones descritas aquí.

"Composición", como se usa aquí, se refiere a una pluralidad de microcápsulas, que pueden ser iguales o pueden presentar una pluralidad o variedad de características. De acuerdo con la presente invención, al menos una porción de la pluralidad de microcápsulas presenta todas las características técnicas que caracterizan a una microcápsula de la invención, de acuerdo con una cualquiera de sus realizaciones, por ejemplo, tener una estructura núcleo-cubierta, encapsular un agente de filtro solar, ser no susceptible a la ruptura al frotar sobre la piel, ser transparente y no contener un plastificante.

El término "al menos una porción" significa al menos 20 %, al menos 50 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o todas las microcápsulas son microcápsulas que contienen filtro solar, núcleo-cubierta, no susceptible a la ruptura, como se describe en una cualquiera de las realizaciones respectivas aquí.

En algunas realizaciones, las microcápsulas que contienen filtro solar como se describen aquí en la composición pueden ser las mismas, o pueden diferir entre sí por el agente de filtro solar encapsulado en ellas y/o por el material polimérico formador de pared que comprende la cubierta.

En la al menos parte o porción de la pluralidad de microcápsulas de la composición proporcionada por la invención, el agente de filtro solar puede ser el mismo o diferente, y/o las microcápsulas pueden encapsular una mezcla de filtros solares en su núcleo.

En algunas realizaciones relacionadas con la composición de la invención, particularmente con la porción de la pluralidad de microcápsulas en la composición que exhibe la combinación de características técnicas que caracterizan una microcápsula de la invención, cada microcápsula puede contener una de una mezcla de dos de más agentes, preferiblemente una mezcla de al menos un bloqueador de UVA con al menos un bloqueador de UVB. En algunas otras realizaciones, las microcápsulas que contienen un agente se pueden mezclar con microcápsulas que contienen otro agente o mezcla de agentes, dentro de la composición de filtro solar.

En realizaciones de ejemplo, la combinación de bloqueadores UVA y UVB incluye ácido aminobenzoico (un filtro UVB) y avobenzona (un filtro UVA), o avobenzona y TiO_2 (filtro UVA y UVB), u octocrileno (UVB) y avobenzona, o cinoxato (UVB) y TiO_2 , o avobenzona y octocrileno y meradimato (antranilato de mentilo) (UVA).

En algunas realizaciones, la composición como se describe aquí comprende además uno o más aditivos. Aditivos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un fotoestabilizador y un antioxidante no soluble en agua.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un fotoestabilizador. El fotoestabilizador puede incluirse en una o más de las microcápsulas en la composición, opcionalmente en combinación con un agente de filtro solar como se describe aquí.

- 5 En algunas realizaciones, al menos una porción de las microcápsulas que contienen filtro solar de la invención comprende además un fotoestabilizador, por ejemplo, en el núcleo.

Los fotoestabilizadores son compuestos orgánicos que ayudan a evitar que los filtros UV pierdan su eficacia a la luz del sol. Ciertos fotoestabilizadores ayudan a estabilizar las moléculas de los filtros UV estructural y geométricamente a través de interacciones electrostáticas y de van der Waals, lo que las hace menos propensas a participar en reacciones químicas. Otros fotoestabilizadores protegen los filtros solares ayudando a disipar la energía de los rayos UV más rápidamente, reduciendo así o incluso eliminando la posibilidad de una reacción química. Este proceso se denomina transferencia de energía y puede tener lugar cuando el agente de filtro solar y las moléculas fotoestabilizadoras intercambian electrones. De esta manera, los agentes de filtro solar son completamente activos en la protección de la piel al absorber los rayos dañinos, mientras que los fotoestabilizadores eliminan la energía.

Los ejemplos no limitantes de fotoestabilizadores incluyen dietilhexil-2,6-naftalato (Corapan® TQ), octocrileno o 4-metilbencilideno alcanfor (MBC).

- 20 En algunas de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la cantidad de fotoestabilizador en las microcápsulas está dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, preferiblemente aproximadamente 10 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

- 25 Cada una de las microcápsulas descritas aquí se puede usar en cualquier combinación, y con cada una de las realizaciones descritas aquí para la formulación/composición que las contiene.

- En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las microcápsulas que contienen filtro solar en la composición de filtro solar como se describe aquí está dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μm , de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 μm , preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 μm , incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre ellos.

Composiciones de filtro solar de ejemplo:

- 40 En algunas realizaciones de ejemplo, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas que comprenden la composición de la invención comprenden TiO_2 como el agente de filtro solar en una cantidad de aproximadamente 80 % en peso, y el material formador de pared comprende poli(metacrilato de metilo) en una cantidad de aproximadamente el 20 % en peso.

- 45 El ejemplo 1 describe aquí microcápsulas que contienen TiO_2 como agente de filtro solar en una cantidad de aproximadamente el 80 % en peso y PMMA en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso.

- 50 El ejemplo 2 aquí describe microcápsulas que contienen avobenzona que además contienen el fotoestabilizador octocrileno. Estas microcápsulas contienen aproximadamente 40 % en peso de avobenzona, aproximadamente 50 % en peso de PMMA y aproximadamente 10 % en peso de octocrileno. En el ejemplo 8 aquí se demuestra que las formulaciones de filtros solares que comprenden tales microcápsulas de avobenzona-octocrileno exhiben una mayor fotoestabilidad.

- 55 En realizaciones de ejemplo adicionales, el agente de filtro solar es homosalato y las microcápsulas de acuerdo con estas realizaciones contienen aproximadamente 40 % en peso de homosalato y aproximadamente 60 % en peso de PMMA, o el agente de filtro solar es metoxicinamato de octilo, y las microcápsulas contienen aproximadamente 30 % en peso de metoxicinamato de octilo, aproximadamente 70 % en peso de PMMA y aproximadamente 2 % en peso del estabilizador BHT (hidroxitolueno butilado). En realizaciones adicionales, el agente de filtro solar es octisalato y las microcápsulas contienen aproximadamente 40 % en peso de octisalato y aproximadamente 60 % en peso de PMMA.

- 60 En otras realizaciones de ejemplo, el agente de filtro solar es avobenzona en una cantidad de aproximadamente 40 % en peso, el material formador de pared es poli(metacrilato de metilo) en una cantidad de aproximadamente 50 % en peso y un fotoestabilizador que es octocrileno también está comprendido en la composición, en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso.

Las microcápsulas que contienen filtro solar proporcionadas aquí tienen varias ventajas. Cuando se administran a la piel en una formulación de filtro solar, retienen el filtro solar en las capas superficiales de la piel; mantienen o mejoran la seguridad y la capacidad de fotoprotección del agente de filtro solar contra los efectos perjudiciales de la radiación UV; reduce la absorción sistémica del agente de filtro solar; y aumenta la fotoestabilidad del activo de filtro solar.

Además, las microcápsulas que contienen TiO_2 reducen la aglomeración de agregados de TiO_2 , lo que permite a los formuladores crear un producto que puede ofrecer una alta eficacia SPF, un bajo efecto blanqueador y mejores propiedades táctiles.

El proceso:

El proceso utilizado para la preparación de las microcápsulas de la invención, como se describe aquí, se basa en el método de eliminación de disolvente de microencapsulación divulgado, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 6,932,984 y 7,838,037 y WO 2012/156965. De acuerdo con esta tecnología, el ingrediente activo se encuentra en el núcleo de la microcápsula. Esta técnica sella cada ingrediente con microencapsulado de reacciones químicas y entrecruzadas, degradación, cambio de color o pérdida de potencia durante la producción y durante períodos prolongados de almacenamiento.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las microcápsulas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante el método de eliminación de disolvente que comprende las siguientes etapas:

(a) mezclar una solución que comprende el agente de filtro solar, un material polimérico formador de pared y un disolvente orgánico, siendo dicho disolvente orgánico un disolvente no clorado, para obtener de ese modo una solución homogénea;

(b) mezclar la solución homogénea con una solución acuosa que contiene un emulsionante, bajo agitación con alto cizallamiento, para formar así una emulsión; y

(c) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicie la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así las microcápsulas.

Estas etapas se detallan aún más a continuación:

La solución homogénea preparada en la etapa (a) se obtiene preparando una solución orgánica del filtro UV con un material polimérico formador de pared seleccionado entre un acrilato, un polimetacrilato, un éter de celulosa, un éster de celulosa o una combinación de los mismos, en un disolvente orgánico que es parcialmente miscible en agua y es capaz de disolver o dispersar el polímero formador de pared, opcionalmente con uno o más aditivos tales como agentes fotoestabilizantes, y mezclar/agitar hasta obtener una solución homogénea, opcionalmente transparente.

En la etapa (b) la solución preparada en (a) se mezcla con una solución acuosa que contiene un emulsionante, bajo agitación con alto cizallamiento, para formar una emulsión, que se añade en la etapa (c) a una cantidad en exceso de agua para iniciar la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así microcápsulas.

En etapas posteriores, la emulsión (c) se deja durante un tiempo suficiente para permitir la sedimentación de las microcápsulas; y (d) las microcápsulas se aíslan mediante centrifugación/filtración, posteriormente se lavan con agua o con agua que comprende opcionalmente una sustancia que estabiliza las microcápsulas durante la producción, tal como EDTA al 0.1 %. Luego, las microcápsulas húmedas se secan y tamizan, dando como resultado una forma de polvo que fluye libremente.

En algunas realizaciones, la etapa de secado se puede realizar usando diferentes técnicas tales como lecho fluido, secado por aspersión o liofilización. En realizaciones alternativas, la emulsión obtenida en la etapa (b) se seca por aspersión.

En el contexto de las realizaciones de la invención, el término "agitación con alto cizallamiento" se refiere a un mezclado a aproximadamente 1000-8000 rpm, preferiblemente a aproximadamente 1000-3000 rpm, que proporciona microcápsulas más pequeñas. Por ejemplo, un tamaño de partícula promedio de microcápsulas de TiO_2 obtenidas bajo agitación a 2500 rpm, varía de 2 a 15 μm , como se muestra en el ejemplo 1 (etapa 1.2) y las figuras 1A-1B. Para las microcápsulas de avobenzona, el tamaño de partícula promedio obtenido bajo agitación a 2500 rpm varía de 2 a 15 μm , como se muestra en el ejemplo 2 (etapa 2.2) y figura 2.

Formulaciones tópicas:

En determinadas realizaciones, la composición proporcionada aquí se usa en formulaciones cosméticas, cosmacéuticas o farmacéuticas tales como filtros solares y formulaciones para el cuidado de la piel o formulaciones dermatológicas u otras formulaciones farmacéuticas tópicas, que comprenden las microcápsulas como se describe

aquí (por ejemplo, una composición de filtro solar como se describe aquí). La formulación puede comprender adicionalmente, opcional y preferiblemente, un portador y, opcionalmente, agentes activos y/o aditivos adicionales.

Como se usa aquí, una "formulación" se refiere a una preparación que comprende composiciones de filtro solar como se describe aquí, con otros componentes químicos tales como agentes cosméticos, cosmecéuticos o farmacéuticos (por ejemplo, fármacos), portadores y excipientes fisiológicamente aceptables.

Como se usa aquí, el término "fisiológicamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

Aquí, la frase "portador fisiológicamente adecuado" se refiere a un portador aprobado o un diluyente que no causa una irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del conjugado administrado.

Aquí, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más los procesos y administración de los ingredientes activos.

Los filtros solares son productos importantes para el cuidado de la piel que se utilizan para prevenir el fotoenvejecimiento y el cáncer de piel. Las composiciones de filtro solar que contienen mezclas de agentes activos de filtro solar de tipo UVA y UVB pueden proporcionar un SPF (factor de protección solar) de 2 a 50.

En alguna realización de la presente invención, la formulación cosmética o cosmecéutica se formula en una forma adecuada para la aplicación tópica en el área aplicada.

Al seleccionar el portador apropiado y opcionalmente otros ingredientes que pueden incluirse en la composición, como se detalla a continuación, las composiciones de la presente invención pueden formularse en cualquier forma empleada típicamente para aplicación tópica.

Las formulaciones pueden ser a base de agua, a base de aceite o a base de silicona.

En algunas realizaciones, una formulación como se describe está en una forma de crema, una pomada, una pasta, un gel, una loción, una leche, un aceite, una suspensión, una solución, un aerosol, un aspersor, una espuma o un mousse.

Las pomadas son preparaciones semisólidas, típicamente a base de petrolato o derivados del petróleo. La base de pomada específica a usar es una que proporcione una administración óptima del agente activo elegido para una formulación dada y, preferiblemente, también proporcione otras características deseadas (por ejemplo, emoliencia). Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pp. 1399-1404, las bases para pomadas pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases solubles en agua. Las bases de pomadas oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, también conocidas como bases de pomadas absorbentes, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y petrolato hidrófilo. Las bases de pomada en emulsión son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W) e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable.

Las lociones son preparaciones que se aplican a la superficie de la piel sin fricción. Las lociones son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que las partículas sólidas, incluidas las microcápsulas que contienen filtros solares, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones se prefieren típicamente para cubrir/proteger grandes áreas corporales, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. Las lociones son típicamente suspensiones de sólidos y, a menudo, comprenden una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua. Generalmente es necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones contienen típicamente agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y similares.

Las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sea aceite en agua o agua en aceite. Las bases de crema son típicamente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada fase "interna", se compone generalmente de petrolato y/o un alcohol graso como el alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa típica, aunque no necesariamente, excede el volumen de la fase oleosa y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un

tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para obtener más información.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente bioactivo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o aquellas elaboradas a partir de geles acuosos monofásicos. La base de una pasta grasa es generalmente petrolato, petrolato hidrófilo y similares. Las pastas preparadas a partir de geles acuosos de fase única generalmente incorporan carboximetilcelulosa o similares como una base. Se puede hacer referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, para obtener más información.

Las formulaciones de gel son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de fase única contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme por todo el portador líquido, que es típicamente acuoso, pero también, preferiblemente, contiene un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Las macromoléculas orgánicas preferidas, es decir, agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico entrecruzados tales como la familia de polímeros de carbómero, por ejemplo, carboxipolialquilenos que se pueden obtener comercialmente bajo la marca comercial Carbopol™. Otros tipos de polímeros preferidos en este contexto son polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma de tragacanto y xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden agregar agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezclado o agitación mecánica, o combinaciones de los mismos.

Los aspersores generalmente proporcionan el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que se puede rociar sobre la piel para su administración. Dichos aspersores incluyen aquellos formulados para proporcionar la concentración de la solución de agente activo en el sitio de administración después de la administración, por ejemplo, la solución de aspersión puede estar compuesta principalmente de alcohol u otro líquido volátil similar en el que se puede disolver el agente activo. Tras la administración a la piel, el portador se evapora, dejando agente activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones de espuma se formulan típicamente en una forma líquida de una o múltiples fases y se alojan en un recipiente adecuado, opcionalmente junto con un propelente que facilita la expulsión de la composición del recipiente, transformándola así en una espuma tras la aplicación. Otras técnicas de formación de espuma incluyen, por ejemplo, la técnica de formulación de "bolsa en lata". Las composiciones así formuladas contienen típicamente un hidrocarburo de bajo punto de ebullición, por ejemplo, isopropano. La aplicación y agitación de tal composición a la temperatura corporal hacen que el isopropano se vaporice y genere la espuma, de una manera similar a un sistema de formación de espuma en aerosol presurizado. Las espumas pueden ser a base de agua o hidroalcohólicas, pero típicamente se formulan con un alto contenido de alcohol que, al aplicarse a la piel de un usuario, se evapora rápidamente, conduciendo el ingrediente activo a través de las capas superiores de la piel hasta el sitio de tratamiento.

En algunas realizaciones, la composición que comprende una pluralidad de microcápsulas, al menos una porción de estos encapsula filtros solares, es una loción como se demuestra en el ejemplo 3 o una crema base como se demuestra en el ejemplo 4.

La preparación de la formulación se puede llevar a cabo mezclando y homogeneizando todos los ingredientes excepto las microcápsulas de los filtros solares, y añadiendo al final las microcápsulas de los filtros solares, seguido de la homogeneización de la mezcla (como se ejemplifica en el ejemplo 4). Alternativamente, en algunos casos, la preparación de la formulación se puede llevar a cabo mezclando microcápsulas de filtros solares con los otros ingredientes de la formulación y homogeneizando la mezcla, en donde los otros ingredientes de la formulación pueden opcionalmente calentarse para obtener una solución homogénea, y enfriarse antes de la adición de las microcápsulas de filtro UV (como se ejemplifica en el ejemplo 3).

Las microcápsulas de la invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas para aplicación tópica, que incluyen, por ejemplo, agentes farmacéuticamente activos para aplicaciones dermatológicas o transdérmicas.

En cualquiera de las formulaciones descritas aquí, se pueden incluir agentes y/o aditivos adicionales. Estos agentes y/o aditivos pueden estar encapsulados o no encapsulados.

En algunas realizaciones, se encapsula uno o más de estos agentes y/o aditivos.

En algunas de estas realizaciones, los agentes y/o aditivos se encapsulan usando microcápsulas como se describe en una cualquiera de las patentes de Estados Unidos Nos. 6,932,984 y 7,838,037 y WO 2009/138978.

Algunos ejemplos representativos no limitantes de aditivos y/o agentes incluyen humectantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes bronceadores sin sol, agentes acondicionadores del cabello, agentes de ajuste del pH,

agentes quelantes, conservantes, emulsionantes, agentes oclusivos, emolientes, espesantes, agentes solubilizantes, potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes, propelentes y tensioactivos.

Los ejemplos representativos de humectantes incluyen, sin limitación, guanidina, ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, listón de amonio y sal de alquilamonio cuaternario), áloe vera en cualquiera de sus diversas formas (por ejemplo, gel de áloe vera), alantoína, urazol, polihidroxi alcoholes tales como sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares, polietilenglicoles, azúcares y almidones, azúcar y derivados de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada), ácido hialurónico, lactamida monoetanolamina, acetamida monoetanolamina y cualquier combinación de los mismos.

Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más ácidos adípicos, glicinas, ácidos cítricos, hidróxidos de calcio, aluminometasilicatos de magnesio, reguladores o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos representativos de agentes desodorantes incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutil fenoxietoxi etil dimetil bencil amonio, N-lauril sarcosina sódica, N-palmítil sarcosina sódica, lauroil sarcosina, N-miristoil glicina, N-lauril sarcosina de potasio, estearilo, cloruro de trimetilamonio, clorohidroxilactato de sodio y aluminio, cloruro de tricetilmetilamonio, 2,4,4'-triclora-2'-hidroxi difenil éter, diaminoalquil amidas tales como L-lisina hexadecil amida, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, especialmente sales de zinc y sus ácidos, sales de metales pesados de piritona, especialmente piritona de zinc y fenolsulfato de zinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales absorbentes de olores tales como sales de carbonato y bicarbonato, por ejemplo, como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, especialmente las sales de sodio y potasio, o cualquier combinación de los anteriores.

Los agentes antitranspirantes pueden incorporarse en las composiciones de la presente invención en forma solubilizada o en partículas e incluyen, por ejemplo, sales o complejos astringentes de aluminio o circonio.

Los ejemplos representativos de agentes bronceadores sin sol incluyen, sin limitación, dihidroxiacetona, gliceraldehído, indoles y sus derivados. Los agentes bronceadores sin sol se pueden utilizar en combinación con los agentes de filtro solar.

Los agentes quelantes se añaden opcionalmente a las formulaciones para potenciar el conservante o el sistema conservante. Los agentes quelantes preferidos son agentes suaves, tales como, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), derivados de EDTA o cualquier combinación de los mismos.

Los conservantes adecuados incluyen, sin limitación, uno o más alcanoles, EDTA disódico (etilendiaminotetraacetato), sales de EDTA, conjugados de ácido graso con EDTA, isotiazolinona, parabenos como metilparabeno y propilparabeno, propilenglicoles, sorbatos, derivados de urea como diazolidinilurea, o cualquier combinación de los mismos.

Los emulsionantes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más sorbitanos, alcoholes grasos alcoxilados, alquilpoliglicósidos, jabones, alquil sulfatos, monoalquil y dialquil fosfatos, alquil sulfonatos, acil isotionatos o cualquier combinación de los mismos.

Los agentes oclusivos adecuados incluyen, por ejemplo, petrolato, aceite mineral, cera de abejas, aceite de silicona, lanolina y derivados de lanolina solubles en aceite, alcoholes grasos saturados e insaturados como alcohol behenílico, hidrocarburos como escualano y diversos aceites animales y vegetales tales como aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de semillas de albaricque, nueces, nueces de palma, pistachos, semillas de sésamo, colza, aceite de cade, aceite de maíz, aceite de semilla de melocotón, aceite de semilla de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de aguacate, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de avellana, aceite de oliva, aceite de semilla de uva y aceite de semilla de girasol.

Los emolientes adecuados incluyen, por ejemplo, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononil isononanoato, PPG éteres, petrolato, lanolina, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de nuez de palma, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de soja, ésteres de ácido poliol carboxílico, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

Los espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en agua no iónicos tales como hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente con la marca comercial Natrosol.^{RTM}. 250 o 350), polímeros catiónicos solubles en agua tales como Polyquat 37 (disponible comercialmente con la marca comercial Synthalen^{RTM}. CN), alcoholes grasos, ácidos grasos y sus sales alcalinas y mezclas de los mismos.

Los ejemplos representativos de agentes solubilizantes que se pueden utilizar en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, solubilizadores formadores de complejos tales como ácido cítrico, etilendiaminotetraacetato, metafosfato de sodio, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona,

ortobenzoato de dietilamonio y solubilizadores formadores de micelas tales como TWEENS y ésteres de sorbitano, por ejemplo, TWEEN 80. Otros solubilizantes que se pueden utilizar para las composiciones de la presente invención son, por ejemplo, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, éteres de polioxietilen n-alquilo, n-óxidos de n-alquilamina, poloxámeros, disolventes orgánicos, fosfolípidos y ciclodextrinas.

Los potenciadores de penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido (C₁₀ MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerol (GML), lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (disponible bajo la marca comercial Azone^{RTM} de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), alcoholes y similares. El potenciador de la permeación también puede ser un aceite vegetal. Dichos aceites incluyen, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz.

Los antiirritantes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides u otros materiales como aloe vera, manzanilla, alfa-bisabolol, extracto de cola nitida, extracto de té verde, aceite de árbol de té, extracto de regaliz, alantoína, cafeína u otras xantinas, ácido glicirrónico y sus derivados.

Agentes activos adicionales de ejemplo de acuerdo con esta realización de la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más, o cualquier combinación de un agente antibiótico, un agente antimicrobiano, un agente antiacné, un agente antienvjecimiento, un agente reductor de arrugas, un agente blanqueador de la piel, un agente reductor de sebo, un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente anestésico, un agente antipruriginoso, un agente antiprotzoario, un antioxidante, un agente antineoplásico, un inmunomodulador, un interferón, un antidepresivo, un antihistamínico, una vitamina, una hormona y un agente anticasca.

Ejemplos de estos incluyen alfa-hidroxiácidos y ésteres, beta-hidroxiácidos y ésteres, polihidroxiácidos y ésteres, ácido kójico y ésteres, ácido ferúlico y derivados ferulados, ácido y ésteres vainílicos, ácidos y ésteres dioicos (como ácidos sebáico y azoléico), retinol, retinal, ésteres de retinilo, hidroquinona, t-butil hidroquinona, extracto de morera, extracto de regaliz y derivados de resorcinol.

Los agentes antiacné adecuados para uso en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, queratolíticos tales como ácido salicílico, azufre, glicólico, ácido pirúvico, resorcinol y N-acetilcisteína y retinoides tales como ácido retinoico y sus derivados (por ejemplo, ésteres cis y trans).

Los antibióticos adecuados para uso en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, peróxido de benzoílo, octopirox, eritromicina, zinc, tetraciclina, triclosán, ácido azelaico y sus derivados, fenoxietanol y fenoxipropanol, acetato de etilo, clindamicina y meclociclina; seboestáticos como flavinoides; hidroxiácidos alfa y beta; y sales biliares tales como sulfato de escimnol y sus derivados, desoxicolato y colato.

Los ejemplos representativos de agentes antiinflamatorios no esteroideos que se pueden utilizar en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14,304; salicilatos, tales como aspirina, disalciol, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, diflunisal y fendosal; derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco y quetorolaco; fenamatos, tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; derivados del ácido propiónico, como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofenico; pirazoles, como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También se pueden emplear mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como sales y ésteres dermatológicamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, etofenamato, un derivado del ácido flufenámico, es particularmente útil para la aplicación tópica.

Ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroides incluyen, sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, alfa-metil dexametasona, dexametasona-fosfato, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de flucortolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinonida, ésteres de butilo de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednidenol (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetónida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetónido de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de clorprednisona, clorcortelona, clescincinolona, diclorisona, difluprednato, flucoronida, flunisolido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona y triamicinolona y mezclas de los mismos.

Los agentes antipruriginosos adecuados incluyen, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables de metdilazina y trimeprazina.

5 Los ejemplos no limitantes de fármacos anestésicos que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina y fenol.

10 Los agentes antimicrobianos adecuados, que incluyen agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotazoarios y antivirales, para uso en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, fármacos betalactámicos, fármacos quinolónicos, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, eritromicina, amikacina, triclosán, doxiciclina, capreomicina, clorhexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, metronidazol, pentamidina, gentamicina, kanamicina, lineomicina, metaciclina, metenamina, minociclina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina y miconazol. También se incluyen clorhidrato de tetraciclina, farnesol, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina (sal), sulfato de amikacina, clorhidrato de doxiciclina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, clorhidrato de clortetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de etambutol, clorhidrato de metronidazol, clorhidrato de pentamidina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lineomicina, clorhidrato de metaciclina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, clorhidrato de minociclina, sulfato de neomicina, sulfato de netilmicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de miconazol, clorhidrato de amanfadina, sulfato de amanfadina, triclosan, octopirox, paraclorometaxilenol, nistatina, tolinaftato y clotrimazol y mezclas de los mismos.

25 Los ejemplos no limitantes de antioxidantes que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención incluyen ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres ascorbil de ácidos grasos, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, ascorbil sorbato), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible comercialmente bajo el nombre comercial Trolox[®]), ácido gálico y sus ésteres de alquilo, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres de alquilo, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminos (por ejemplo, N,N-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión), ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de licina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguaiarético, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semilla de uva, melanina y extractos de romero.

35 Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, mitomicina C, 5-FU, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, colchicina, topotecan, irinotecan, gemcitabina ciclosporina, verapamilo, valspodor, probenecid, MK571, GF120918, LY335979, biricodar, terfenadina, quinidina, pervilleina A y XR9576.

40 Los ejemplos no limitantes de antidepresivos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina ("NRI"), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ("SNRI"), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de adrenorreceptores- α , antagonistas del receptor NK1, agonistas del receptor 5-HT_{1A}, antagonistas y agonistas parciales y antidepresivos atípicos, así como inhibidores de la recaptación de norepinefrina tales como, pero no se limitan a, amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina; adinazolam, amilriptilinoxido, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepinina, fluacizina, ipindol, lofepramina, melitracen, metapramina, norclolipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizetina, quinupramina, reboxetina, tianeptina e inhibidores de la recaptación de serotonina tales como, pero no limitados a, binedalina, m-cloropiperzina, citalopram, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, indalipina, indeloxazina, milnacipran, nefazodona, oxaflazona, paroxetina, prolintano, ritanserina, sertralina, tandospirona, venlafaxina y zimeldina.

55 Los agentes anticaspa de ejemplo incluyen, sin limitación, piritona de zinc, aceite de esquisito y derivados de los mismos tales como aceite de esquisito sulfonado, sulfuro de selenio, azufre; ácido salicílico, alquitrán de hulla, povidona yodada, imidazoles como ketoconazol, diclorofenil imidazolodioxalan, clotrimazol, itraconazol, miconazol, climbazol, tioconazol, sulconazol, butoconazol, fluconazol, miconazolenitrato y cualquier estereoisomero posible y derivados de los mismos como antralina, piroctona olamina (Octopirox), sulfuro de selenio y ciclopirox olamina y mezclas de los mismos.

60 Los ejemplos no limitantes de vitaminas incluyen vitamina A y sus análogos y derivados: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína (conocidos colectivamente como retinoides), vitamina E (tocoferol y sus derivados), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), vitamina B₃ (niacinamida y sus derivados), alfa hidroxácidos (como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y beta hidroxí ácidos (tales como ácido salicílico y similares).

65

Ejemplos no limitantes de ingredientes activos dermatológicos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen aceite de jojoba y aceites aromáticos como salicilato de metilo, gaulteria, aceite de menta, aceite de laurel, aceite de eucalipto y aceites cítricos, así como fenolsulfonato de amonio, bismuto subgalato, fenolsulfonato de zinc y salicilato de zinc. Los ejemplos no limitantes de agentes antifúngicos incluyen miconazol, clotrimazol, butoconazol, fenticonazol, tioconazol, terconazol, sulconazol, fluconazol, haloprogina, ketoconazol, cetonazol, oxinazol, econazol, itraconazol, terbinafina, nistatina y griseofulvina.

Ejemplos no limitantes de antihistamínicos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, prometazina, piperazinas, piperidinas, astemizol, loratadina y terfenadina.

Se espera que durante la vigencia de una patente que madura a partir de esta solicitud, se desarrollarán muchos agentes de filtro solar y materiales formadores de pared relevantes y se pretende que el alcance del término "agente de filtro solar" y "polímero formador de pared" incluya todas estas nuevas tecnologías a priori.

Siempre que se indique aquí un intervalo numérico, se pretende que incluya cualquier número citado (fraccionario o integral) dentro del intervalo indicado. Las frases "intervalo/intervalo entre" un primer número de indicación y un segundo número de indicación e "intervalo/intervalo de" un primer número de indicación "a" un segundo número de indicación se usan aquí indistintamente y están destinadas a incluir el primer y segundo número indicado y todos los numerales fraccionarios e integrales entre ellos.

Las dimensiones y valores divulgados aquí no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos enumerados.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "que incluye pero no se limita a".

El término "que consiste en" significa "que incluye y se limita a".

Como se usa aquí, la forma singular "un/una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluidas sus mezclas.

Como se usa aquí, el término "método" se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea determinada, incluidos, pero no limitados a, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos que se conocen o se desarrollan fácilmente a partir de maneras conocidas, medios, técnicas y procedimientos de los profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Siempre que sea un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", como se indica aquí, implica que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono. Más preferiblemente, el alquilo es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, a menos que se indique lo contrario, el alquilo es un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, arilo, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioarilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, sulfonamida, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, según se definen estos términos aquí.

Como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo, como se define este término aquí, sustituido con un grupo hidroxilo, como se define aquí, e incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxin-butilo.

Como se usa aquí, el término "halógeno", que también se denomina aquí indistintamente como "un átomo de halógeno" o "halo", incluye cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y flúor (F).

El término "alcanoiloxi" se refiere a un grupo carbonilo, como se define aquí e incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo, butanoilo y similares.

El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo, como se define este término aquí, sustituido con un grupo carboxi, como se define aquí, e incluye, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, etilenocarboxi y similares.

El término "alquilcarbonilalquilo" se refiere a un alquilo, como se define este término aquí, sustituido con un grupo carbonilo, como se define aquí, e incluye, por ejemplo, metanoilmetilo, etanoiletilo y similares.

El término "amidoalquilo" se refiere a un alquilo, como se define este término aquí, sustituido con un grupo amida, como se define aquí, e incluye, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ y similares.

Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo $-\text{O}$ -alquilo como a un grupo $-\text{O}$ -cicloalquilo, como se define aquí.

Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo $-\text{SH}$.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo $-\text{S}$ -alquilo como a un grupo $-\text{S}$ -cicloalquilo, como se define aquí.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$, donde R' es hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) o heteroalíclico (enlazado a través de un anillo de carbono) como se define aquí.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}'$, donde R' es como se define aquí para R' .

Un grupo "carboxi" se refiere a un $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}'$ donde R' es como se define aquí.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-\text{NR}'\text{R}''$ donde R' y R'' son como se definen aquí.

Un grupo "amido" se refiere a un grupo $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ o un grupo $\text{R}'\text{C}(=\text{O})-\text{NR}''$, donde R' y R'' son como se definen aquí.

Diversas realizaciones y aspectos de la presente invención como se delinean aquí anteriormente y como se reivindica en la sección de reivindicaciones a continuación, encuentran apoyo experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ahora se hace referencia a los siguientes ejemplos, que junto con las descripciones anteriores ilustran algunas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de microcápsulas que contienen TiO_2

1.1 Preparación de la etapa de fase orgánica/lote maestro (MB)

Se preparó una fase orgánica (denominada aquí indistintamente como "lote maestro" (MB)) añadiendo gradualmente 20 gramos del polímero formador de pared poli(metacrilato de metilo) (PMMA) bajo agitación (5 minutos), en 233.3 gramos de acetato de etilo, calentar a 50°C y agitar bien hasta que la mezcla fue homogénea y transparente (aproximadamente 20 minutos). La solución de polímero obtenida se enfrió a 25°C . Se añadió TiO_2 a la solución bajo agitación durante aproximadamente 5 minutos y luego se homogeneizó la mezcla durante aproximadamente 8 minutos. Los componentes del MB se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Constituyentes del lote maestro

	Material	Cargando para 100 gramos MB
1	PMMA (MW promedio ca. 15,000; Sigma-Aldrich®, IL)	20
2	TiO_2 (UV-TITAN M262, Sachtleben, Alemania)	80
3	Acetato de etilo (Sciencelab.com, Inc., Estados Unidos)	233.3

1.2 Preparación de la emulsión

Se preparó una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0.4 % (PVA) mezclando agua (810 gramos) con una solución de PVA al 4 % (90 gramos). Se añadió acetato de etilo (100 gramos) a la fase acuosa, y luego se añadió gradualmente el lote maestro de la etapa 1.1 anterior (333.3 gramos) a la emulsión de acetato de etilo/agua bajo agitación con alto cizallamiento a aproximadamente 2500 RPM durante 2 minutos. La proporción entre el lote maestro y la emulsión (p/p) fue de 1:3. Los componentes de la emulsión se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Componentes de la emulsión

	Material	Carga (gramos)
1	Agua	810
2	PVA (Mowiol 4-88, solución KSE al 4 %; Kuraray America, Inc., Estados Unidos)	90
3	Acetato de etilo (Sciencelab.com, Inc., Estados Unidos)	100
4	MB	333.3

1.3 Extracción del disolvente orgánico

El fluido de extracción estaba compuesto por una mezcla de 6,745 gramos de agua y 355 gramos de solución de PVA al 4 % (concentración final de PVA en el fluido de extracción de PVA al 0.20 %). La emulsión de la etapa 1.2 anterior (1333.3 gramos) se añadió gradualmente al fluido de extracción en un balde de 10 l bajo agitación a 150 RPM usando una bomba manual y se agitó adicionalmente durante 15 minutos adicionales. La mezcla resultante se dejó sedimentar durante aproximadamente 24 horas a 25 ° C, obteniendo así microcápsulas que comprendían aproximadamente 80 % en peso de TiO₂ y aproximadamente 20 % en peso de PMMA. Los componentes del medio de extracción se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Componentes del medio de extracción

	Material	Carga (gramos)
1	Emulsión	1333.3
2	Agua	6745
3	Solución de PVA al 4 %	355

1.4 Lavado, secado y tamizado de las microcápsulas

Las microcápsulas de TiO₂ obtenidas en la etapa 1.3 anterior se separaron mediante centrifugación o filtración al vacío. En el procedimiento de centrifugación, se decantó la fase líquida superior del balde y la suspensión restante se agitó y se dividió en tubos de 50 ml, y luego se centrifugó a 2000 RPM durante 2 minutos. Se retiró la fase líquida superior de cada tubo, se suspendió el sedimento en 5 ml de agua y se transfirió la suspensión a un recipiente de secado y se almacenó a -20 ° C para congelar la muestra. En el procedimiento de filtración, el líquido de la fase superior se decantó del balde, la suspensión restante se agitó y luego se filtró, y el sedimento se enjuagó sobre el filtro con 400 ml de agua. La suspensión se transfirió a un recipiente de secado y las microcápsulas se almacenaron a -20 ° C para congelar la muestra. En la etapa de secado, las microcápsulas se secaron por congelación (liofilizaron) durante 48 horas.

En la etapa de tamizado, las microcápsulas secas se tamizaron utilizando un tamiz automático "Ari j-Levy", Sifter MIC. 100. Las microcápsulas tamizadas se almacenaron en un recipiente apropiado en un refrigerador.

Se tomaron imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de las microcápsulas de TiO₂ preparadas como se describe anteriormente usando Zeiss Ultra Gemini® (Zeiss, Alemania). Las imágenes SEM de las microcápsulas se presentan en las Figuras 1A-1B y muestran que las microcápsulas tienen una forma redonda. El tamaño de las microcápsulas de TiO₂ varía de 2.5 a 10 µm (Figura 1B).

Ejemplo 2

Preparación de microcápsulas que contienen avobenzona

2.1 Preparación del lote maestro (MB)

Se preparó un lote maestro bajo condiciones de protección contra la luz añadiendo gradualmente 50 gramos del polímero formador de paredes PMMA, bajo agitación (5 minutos), en 300 gramos de acetato de etilo en un recipiente, calentando a 50 ° C y disolviendo el PMMA bajo agitación (aproximadamente 20 minutos) hasta una solución homogénea y transparente. Después, la solución de polímero se enfrió a 25 ° C y se añadió octocrileno (10 gramos) a la solución de polímero bajo agitación durante aproximadamente 3 minutos. A continuación, se añadió 1-(4-metoxifenil)-3-(4-tert-butilfenil)propano-1,3-diona (avobenzona; 40 gramos) a la mezcla bajo agitación durante 5 minutos. Los componentes del MB se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Componentes del MB

	Material	Componente de carga del MB (gramos) - (para 100 gramos)
1	PMMA	50
2	Octocrileno (UNIPROMA, China)	10
3	Avobenzona (Neo Heliopan® 357, 95 % <OPC, Symrise, Alemania)	40
4	Acetato de etilo	300

2.2 Preparación de la emulsión

Se preparó una solución acuosa mezclando agua (1,012.5 gramos) con EDTA al 0.1 % (1.08 gramos) y PVA (4 %, 67.5 gramos) de manera que la fase acuosa consistía en PVA al 0.25 %. Se añadió acetato de etilo (120 gramos) a la fase acuosa, y luego se añadió gradualmente el lote maestro de la etapa 2.1 anterior (400 gramos) a la emulsión de acetato de etilo/agua bajo agitación con alto cizallamiento a 2500 RPM durante aproximadamente 2 minutos. Los componentes de la emulsión se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Componentes de la emulsión

	Material	Carga por porción de 100 g (gramos)
1	Agua	1012.5
2	PVA (Mowiol 4-88, solución KSE al 4 %)	67.5
3	Acetato de etilo (10 % del peso total de la emulsión)	120
4	MB de la etapa 2.1	400

Los procedimientos de extracción, lavado, secado y tamizado son idénticos a los procedimientos de extracción, lavado, secado y tamizado descritos anteriormente en las etapas 1.3 y 1.4 del ejemplo 1. El contenido de la solución de extracción se detalla en la Tabla 6 a continuación, y el agua utilizada para suspender el sedimento o enjuagar el sedimento en el filtro comprendía adicionalmente EDTA al 0.1 %. Las microcápsulas, compuestas por PMMA (aproximadamente 50 % en peso) y que contienen aproximadamente 40 % en peso y aproximadamente 10 % en peso de octocrileno, se obtuvieron como un polvo de color blanco a amarillo claro.

Tabla 6. Componentes del medio de extracción

	Material	Carga (gramos)
1	Emulsión	1600
2	Agua	8550
3	0.1 % de EDTA	9.0
4	4 % de solución de PVA (PVA al 0.20 % de la fase acuosa)	450

Se tomaron imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de las microcápsulas de avobenzona preparadas como se describe anteriormente usando Zeiss Ultra Gemini® (Zeiss, Alemania). La imagen SEM se muestra en la figura 2 y muestra que las microcápsulas tienen una forma redonda y su tamaño varía de 2.5 a 10 µm.

Ejemplo 3

Preparación de la formulación de loción corporal con filtro solar

Las formulaciones de lociones corporales con filtro solar que comprenden microcápsulas que contienen filtros solares de algunas realizaciones de la presente invención y los ingredientes enumerados en la Tabla 7 a continuación se prepararon combinando 4 fases preparadas por separado, como sigue:

La fase 1 se obtuvo mezclando todos los ingredientes enumerados en la Tabla 7 y calentando a 70 ° C.

En la fase 2, el gel estabilizador se preparó mezclando glicerina en agua, seguido de la adición lenta del agente gelificante-emulsionante Ecogel™ para aumentar la viscosidad y evitar la formación de grumos. La mezcla se

calentó a 70 ° C bajo mezclado y se mezcló adicionalmente mientras se mantenía esta temperatura durante 20 minutos adicionales.

- 5 La fase 3, la dispersión del agente de filtro solar, se preparó añadiendo microcápsulas que contienen un agente de filtro solar de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, por ejemplo, microcápsulas que contienen TiO₂, al agente de dispersión Crodasperse™ (particularmente útil para pigmentos inorgánicos tales como óxido de titanio) utilizando un eficiente mezclador tipo paleta a una velocidad adecuada (dependiendo del mezclador utilizado) para dispersar completa y uniformemente las microcápsulas del filtro UV. Luego se dejó a un lado la dispersión.
- 10 La fase 4, la solución de aditivo cosmético, se preparó añadiendo el aditivo cosmético multifuncional Geogard™ Ultra al agua (hasta 100 ml) en un recipiente adecuado y calentando la mezcla a 70 ° C. Los aditivos cosméticos y de tocador como Geogard™ Ultra son productos de origen natural con una protección de amplio espectro que mejoran el contenido de humedad de la piel y tienen un perfil de toxicidad excepcional.
- 15 El producto final, formulación de filtro solar, se preparó añadiendo a la Fase 4 (solución acuosa del aditivo cosmético), la mezcla de la Fase 1 bajo mezclado de alto cizallamiento a 70 ° C. Luego se añadió el gel estabilizador preparado en la Fase 2 y la mezcla resultante se mezcló y homogeneizó durante varios minutos hasta que se obtuvo uniformidad. El pH se midió y se ajustó, cuando fue necesario, a pH 5-6 con ácido láctico. Se dejó enfriar la mezcla. Se añadió Sepiplus™ 400, un polímero multifuncional que sirve como agente espesante, a la mezcla bajo un
- 20 mezclado fuerte. La mezcla se homogeneizó y se enfrió a 30 ° C. La dispersión de filtro UV de la Fase 3 se remezcló y se añadió al recipiente principal que contenía las Fases 1+2+4 combinadas bajo mezclado con paletas hasta que las microcápsulas que contenían el filtro UV se mezclaron uniformemente con el producto. El producto final se homogeneizó durante 2-3 minutos y se enfrió a temperatura ambiente.

25 Tabla 7. Ingredientes de la formulación de loción corporal

Ingrediente	% (peso)
Fase 1	
Polyaldo™ 10-2-P (dipalmitato de decil glicerilo; emulsionante, Lonza, Estados Unidos)	5.0
Dermofeel® Sensolv (laurato de isoamilo; emoliente, Dr. Straetmans, Alemania)	2.0
Dermofeel® MCT (tricaprilina, emoliente, Dr. Straetmans, Alemania)	2.0
Aceite de almendra dulce refinado (aceite de Prunus amygdalus Dulcis (almendra dulce); emoliente, Alban Muller, Francia)	1.0
Cetiol® OE (éter de dicaprililo; emoliente, Cognis, Alemania)	2.3
Gransil PM-56 (feniltrimeticona; agente acondicionador de la piel, Grant, Estados Unidos)	0.5
Fase 2	
Ecogel™ (lisolecitina y goma de esclerotio y goma xantana y pululano, Lucas Meyer, Francia)	0.54
Agua	17.0
Glicerina (humidificante y humectante, Gadot, Israel)	2.1
Fase 3	
Microcápsulas de filtro UV de acuerdo con la invención	
Crodasperse™ (triglicérido caprílico/cáprico y di-PPG-3 adipato de miristil éter y estearato de sorbitano; agente dispersante, Croda, Reino Unido)	18
Geogard™ Ultra (gluconolactona y benzoato de sodio; conservante, Lonza, Estados Unidos)	1
Ácido láctico (ajustador de acidez, Purac, Estados Unidos)	
Fase 4	
Sepiplus™ 400 (poliacrilato-13 y poliisobuteno y polisorbato 20; agente espesante, Seppic, Francia)	1.0
Agua (disolvente)	a 100.0

Ejemplo 4

Preparación de una crema base UV

Para la preparación de una crema base UV que contiene microcápsulas que contienen un agente de filtro solar de algunas realizaciones de la presente invención, se preparó primero una formulación de crema base a partir de los ingredientes enumerados en la Tabla 8. Se combinaron tres fases preparadas por separado para dar el producto final como sigue:

La Fase 1 se obtuvo mezclando todos los ingredientes enumerados en la Tabla 8 y calentando a 70 ° C. La Fase 2 se preparó mezclando agua y glicerina, calentando a 70 ° C bajo mezclado y luego agregando la Fase 2 a la Fase 1. La Fase 3, que comprende el conservante Euxyl PE 9010, se agregó a las fases combinadas 1+2 seguido de mezcla y homogeneización durante varios minutos hasta que se obtuvo uniformidad. La mezcla resultante se enfrió a 30 ° C bajo mezcla suave, se homogeneizó durante 2 a 3 minutos y se enfrió a temperatura ambiente.

Tabla 8. Ingredientes para una crema base

Ingrediente	% (peso)
Fase 1	
Polyaldo™ 10-2-P (emulsionante)	8.5
Dermofeel® Sensolv (emoliente)	3.4
Dermofeel® MCT (emoliente)	3.4
Aceite de almendra dulce refinado (emoliente)	1.65
Cetiol® OE (emoliente)	3.95
Gransil PM-56 (agente acondicionador de la piel)	0.84
Sepiplus™ 400 (agente espesante)	1.1
Fase 2	
Agua (disolvente)	69.41
Glicerina (humidificante y humectante)	6.75
Fase 3	
Euxyl® PE 9010 (conservante de fenoxietanol y etilhexilglicerina; Schulke, Alemania)	1.0

Las formulaciones de crema base UV se prepararon añadiendo las microcápsulas que contienen filtro UV de algunas realizaciones de la presente invención, por ejemplo, microcápsulas que contienen TiO₂, a la formulación de crema base anterior, seguido de homogeneización.

Ejemplo 5

Mediciones de SPF in vitro de una formulación de filtro solar que comprende TiO₂ microencapsulado

El factor de protección solar (SPF) de una formulación de filtro solar (crema base UV) que comprende un TiO₂ microencapsulado al 18.5 % (concentración final de TiO₂ 15 %) se midió utilizando el analizador SPF-290S, el software WinSPF (Optometrics, Reino Unido) y el protocolo estándar de la FDA de Estados Unidos. En general, se utilizó una jeringa de 1 ml para dispensar 100 o más toques de una muestra sobre un área de sustrato de cinta Transpore® (70.7 x 70.7 mm) a una tasa de 2 µl/cm², según lo especificado por la FDA de Estados Unidos. Los resultados se determinaron promediando los resultados de 9 barridos de muestra en diferentes ubicaciones del sustrato de cinta Transpore®. Cada barrido cubrió una medición de transmitancia a lo largo de un incremento de longitud de onda de 1 nm comenzando desde 290 hasta 400 nm. Estas medidas se compararon con un barrido de referencia en la misma longitud de onda para calcular la transmitancia de la muestra. El software WinSPF del SPF-290S convirtió las mediciones del factor de protección monocromático (MPF) a los valores del SPF utilizando métodos establecidos de cálculo bien conocidos. La Figura 3 muestra curvas de valores de MPF en función de la longitud de onda de una formulación de filtro solar de la invención que comprende 18.75 % de TiO₂ microencapsulado. El valor SPF calculado fue 32.19, mientras que la proporción UVA/UVB fue 0.67. Estos valores indican claramente que las microcápsulas de TiO₂ pueden servir como un filtro UVB, adsorbiendo luz UV a 280-320 nm.

Ejemplo 6

Mediciones de SPF in vitro de una formulación de filtro solar que comprende avobenzona microencapsulada

El SPF de la formulación de filtro solar (crema base UV) que comprende 7.5 % de avobenzona microencapsulada (la concentración final de avobenzona fue del 3 %) se midió usando el analizador SPF-290S, el software WinSPF (Optometrics, Reino Unido) y el protocolo estándar de la FDA, como se describe en el ejemplo 5. La Figura 4 muestra el MPF de la formulación de filtro solar en función de la longitud de onda para 9 barridos tomados de 9 ubicaciones diferentes de un área de sustrato de cinta Transpore® cubierta con la formulación. El valor de SPF fue de 7.84, mientras que la proporción UVA/UVB fue de 1.202. Estos valores indican claramente que las microcápsulas de avobenzona pueden servir como filtro UVA, adsorbiendo luz UV a 320-400 nm.

Ejemplo 7

Mediciones in vivo de SPF de una formulación de filtro solar que comprende avobenzona microencapsulada

Se midió y analizó el SPF de una formulación de filtro solar (crema base UV) que comprendía 7.5 % de avobenzona microencapsulada (concentración final de avobenzona 3 %) de acuerdo con las normas finales de la FDA de 2011. En la prueba in vivo, la formulación de filtro solar de la invención (Producto de Prueba) se aplicó a 6 sujetos, y se midió el grado de protección proporcionado, el SPF, y se comparó con el obtenido para una formulación estándar (P2 estándar, una formulación de referencia utilizada como control metodológico para verificar el procedimiento de prueba). El SPF medio del estándar es 16.3 con una desviación estándar de 3.43.

Se recubrieron áreas de prueba en la espalda de los sujetos con el Producto de Prueba. Entre la aplicación del producto y la irradiación, se realizó un tiempo de espera de 15 minutos. La irradiación se llevó a cabo con 6 dosis diferentes. El eritema resultante se utilizó para determinar la dosis mínima de eritema (MED). La dosis mínima de eritema se define como la dosis de UV más baja que produce el primer eritema inequívoco perceptible con bordes definidos que aparecen sobre la mayor parte del campo de exposición a los rayos UV. La MED se evaluó visualmente 20 ± 4 horas después de la exposición con iluminación uniforme controlada de forma ciega.

El factor de protección solar individual (SPF) se determinó a partir de la proporción de MEDu (MED de piel sin tratar) y MEDp (MED de piel protegida) del área tratada con el Producto de Prueba. Un resultado de SPF se expresó como la media aritmética de los valores de SPF individuales obtenidos del número total de sujetos utilizados.

Los sujetos que participaron en esta prueba se seleccionaron sobre la base de la tabla de tipos de piel de Fitzpatrick o sobre la base de la tipificación del color de la piel mediante mediciones colorimétricas, respectivamente (ITA° > 28°). Estos correspondían a la mayoría de los usuarios en lo que respecta a su clasificación de sensibilidad cutánea. Los sujetos con fototipo de piel denominada Tipo I tenían una piel muy clara, y los sujetos con color de piel Tipo II tenían un color de piel claro.

La formulación del Producto de Prueba de estas realizaciones de la invención y el Estándar P2, se aplicaron en cantidades medias de 73.2 (± 1.0) mg y 72.7 (± 1.2) mg, respectivamente, en un área de piel de 36.0 cm² (cantidades de aplicación 2.03 (±0.027) y 2.02 (±0.034) mg/cm para el Producto de Prueba y P2, respectivamente). La irradiación se llevó a cabo con 6 dosis diferentes. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Mediciones de SPF in vivo para una formulación que contiene avobenzona microencapsulada

Caracterización de sujetos						Producto de prueba		Estándar P2	
No	Edad	Sexo	Tipo de piel	ITA°	MEDu (mJ/cm ²)	MEDp (mJ/cm ²)	SPF	MEDp (mJ/cm ²)	SPF
1	47	f	II	54	14.9	92.9	6.3	302.8	20.4
2	69	f	II	51	15.9	99.7	6.3	406.1	25.5
3	39	f	I	59	15.2	90.9	6.0	308.8	20.4
4	21	m	II	48	17.6	105.7	6.0	448.6	25.5
5	19	f	II	44	25.0	120.1	4.8	326.3	13.0
6	59	m	II	45	19.8	148.6	7.5	403.8	20.4
Número					6	6	6	6	6
Media					18.1	109.6	6.1	366.1	20.9
Desviación Estándar					3.9	21.8	0.9	61.2	4.6
Intervalo de confianza							0.9		4.8
Intervalo de confianza [%]							14.7		23.1
Límite inferior de CI							5.2		16.0
Límite superior de CI							7.1		25.7
Error estándar (SEM) [%]							5.7		8.9

Los resultados presentados en la Tabla 9, muestran que el SPF obtenido para la aplicación in vivo de la formulación que contiene una concentración final de avobenzona al 3 % (7.5 % de avobenzona encapsulada) fue 5-7 y en línea con los resultados in vitro obtenidos para esta formulación (SPF 7.84). Además, el SPF in vivo fue más alto de lo esperado para las pruebas realizadas in vivo e indica claramente que la formulación se absorbió en la piel y

proporcionó una excelente protección contra la radiación UV y a la concentración máxima de avobenzona permitida por la FDA.

Ejemplo 8

Fotoestabilidad de avobenzona no encapsulada frente a microencapsulada después de la exposición al sol

Se sabe que la avobenzona es inestable al exponerse a la luz solar y tiende a descomponerse en sustancias químicas desconocidas. En el presente ejemplo, se midió la fotoestabilidad de la avobenzona en formulaciones de loción corporal con filtro solar que comprenden avobenzona no encapsulada o avobenzona microencapsulada de la presente invención.

La fotoestabilidad se evaluó esparciendo una cantidad conocida de formulación de loción corporal con filtro solar (40 ± 3 mg), que contenía avobenzona libre (materia prima no encapsulada) o microcápsulas que contenían aproximadamente 40 % en peso de avobenzona y 10 % en peso del fotoestabilizador octocrileno obtenido en el ejemplo 2 anterior, a una concentración final en la formulación del 3 %, sobre portaobjetos de vidrio para microscopio a una densidad de aplicación de aproximadamente 2 mg/cm^2 . Después de la aplicación, los portaobjetos de vidrio se dejaron durante 4 horas a la máxima exposición al sol al aire libre. El período de exposición se estableció de 10:00 a.m. a 14:00 a.m. en Tel-Hai, Alta Galilea, Israel, en dos fechas diferentes. Los portaobjetos no expuestos sirvieron como controles y se almacenaron en la oscuridad hasta la extracción.

Después de la exposición al sol, los portaobjetos de vidrio tratados y sin tratar se colocaron en tubos estériles de polipropileno (PP) de 50 ml. Se añadió diclorometano (DCM, 25 ml) a cada tubo y los tubos se agitaron bruscamente durante dos minutos para la extracción completa de los filtros solares. Después de la extracción, las muestras se diluyeron adicionalmente con DCM en una proporción de 1:10 y se filtraron 3 ml de la dilución final con filtros de teflón de 0.45 micrómetros. La absorbancia UV de los extractos de DCM se registró de 280 a 400 nm usando un espectrofotómetro (espectrofotómetro Jasco V-53 UV/VIS). La pérdida de avobenzona se midió usando un espectrofotómetro UV a 358 nm. Entonces se utilizó la absorbancia corregida a 358 nm debida únicamente a la avobenzona para obtener un peso calculado de avobenzona en la loción a partir de una curva estándar preparada para cada producto.

Las Figuras 5A y 5B muestran los resultados de la prueba de fotoestabilidad para avobenzona cruda (barras de la izquierda) frente a la avobenzona microencapsulada (barras de la derecha) en una formulación de loción corporal con filtro solar de algunas realizaciones de la presente invención. Como se ve en las figuras, hay una pérdida significativa del filtro UV en la formulación de filtro solar que comprende avobenzona cruda (reducción de la concentración del filtro UV a 0.21 % y a 0.24 % en dos mediciones), mientras que la formulación de filtro solar con avobenzona microencapsulada fue más estable (reducción de la concentración del filtro UV solo a 1.35 % y a 1.24 % en dos mediciones). La reducción de la concentración más baja de avobenzona no solo se debió a la simple encapsulación de la misma, sino también a la coencapsulación de octocrileno. Sin embargo, el porcentaje de octocrileno fue significativamente menor en comparación con las formulaciones que contienen una forma no encapsulada de avobenzona. Por lo general, el nivel de octocrileno no es menos de la mitad del de avobenzona.

Ejemplo 9

Determinación de la susceptibilidad a ruptura de microcápsulas que contienen filtro solar

Para evaluar la durabilidad del agente de filtro solar que contiene microcápsulas a las fuerzas de cizallamiento, se sometió una muestra de una crema base, como la loción corporal preparada en el ejemplo 3 aquí, a una agitación con bajo cizallamiento mediante un mezclador de paleta simple a 50-200 rpm y/o para agitación con alto cizallamiento usando un homogeneizador a 1000-2000 rpm, ambos durante 10 minutos.

Se sometió otra muestra de la crema base a ultrasonificación (15 W, 28 kHz) durante 1 minuto.

Antes de la homogeneización y ultrasonificación, se observó una muestra de la crema base bajo el microscopio y se evaluó la distribución de tamaños de partículas (cualitativamente). Se observaron bajo el microscopio muestras de la crema homogeneizada y sometida a ultrasonificación que contenían las microcápsulas de la invención y se evaluó de nuevo cualitativamente la distribución del tamaño de partícula. Una reducción en el tamaño de partícula de menos del 10 % en comparación con una muestra que no fue sometida a sonicación u homogeneizada indicó que las microcápsulas soportaron la fuerza de cizallamiento ejercida sobre ellas y las clasificaron como microcápsulas no susceptibles a ruptura.

REIVINDICACIONES

1. Una microcápsula que comprende un núcleo que comprende al menos un agente de filtro solar y una cubierta que envuelve el núcleo, seleccionándose el agente de filtro solar del grupo que consiste en TiO_2 , avobenzona y oxibenzona, y la cubierta está compuesta por un material polimérico formador de pared que comprende al menos un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en poli(metacrilato de metilo), copolímero de metacrilato de amonio tipo B, un éster de celulosa, o cualquier combinación de los mismos, estando dicha cubierta desprovista de plastificante, en donde la cantidad de dicho material polimérico formador de pared en la microcápsula está dentro de un intervalo de 20 % a 50 % en peso, siendo la microcápsula no susceptible a ruptura cuando se somete a homogeneización a 2000 rpm durante 10 minutos y/o a ultrasonificación a 15 W y 28 kHz durante 1 minuto, y tiene un tamaño dentro de un intervalo seleccionado de 1 μm a 30 μm .
2. La microcápsula de la reivindicación 1, en donde la cubierta es transparente.
3. La microcápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el agente de filtro solar es TiO_2 .
4. La microcápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el agente de filtro solar es avobenzona.
5. La microcápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el agente de filtro solar es una mezcla de TiO_2 y uno o más de avobenzona y oxibenzona.
6. La microcápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material polimérico formador de pared comprende poli(metacrilato de metilo) que presenta un MW dentro del intervalo de 15,000 Dalton a 120,000 Dalton, copolímero de metacrilato de amonio tipo B, acetato de celulosa, o cualquier combinación de los mismos.
7. La microcápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un fotoestabilizador.
8. La microcápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el fotoestabilizador se selecciona del grupo que consiste en dietilhexil-2,6-naftalato, octocrileno, etilhexil metoxicrileno y 4-metilbenciliden alcanfor.
9. Una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas, comprendiendo al menos una porción de las microcápsulas una pluralidad de microcápsulas que contienen agente de filtro solar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde las microcápsulas de la pluralidad de microcápsulas que contienen agentes de filtro solar son iguales o diferentes.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un fotoestabilizador.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde al menos una porción de microcápsulas en la pluralidad de microcápsulas que contienen agente de filtro solar comprende además un fotoestabilizador.
13. Un proceso para preparar las microcápsulas que contienen agente de filtro solar de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo el proceso:
 - (a) mezclar una solución que comprende dicho agente de filtro solar, dicho material polimérico formador de pared y un disolvente orgánico, siendo dicho disolvente orgánico un disolvente no clorado, para obtener de ese modo una solución homogénea;
 - (b) mezclar la solución homogénea con una solución acuosa que contiene un emulsionante, bajo agitación con alto cizallamiento, para formar así una emulsión; y
 - (c) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicie la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así las microcápsulas.
14. Una formulación cosmética o cosmacéutica que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.
15. La formulación cosmética o cosmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además un portador cosmética o cosmaceuticamente aceptable.

FIG. 1A

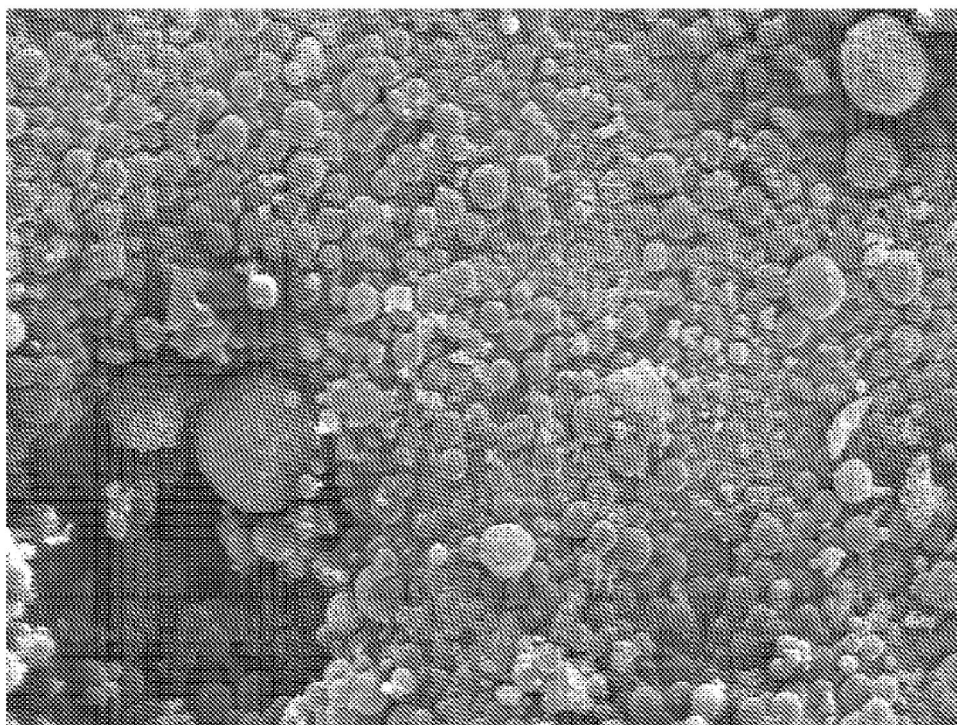


FIG. 1B

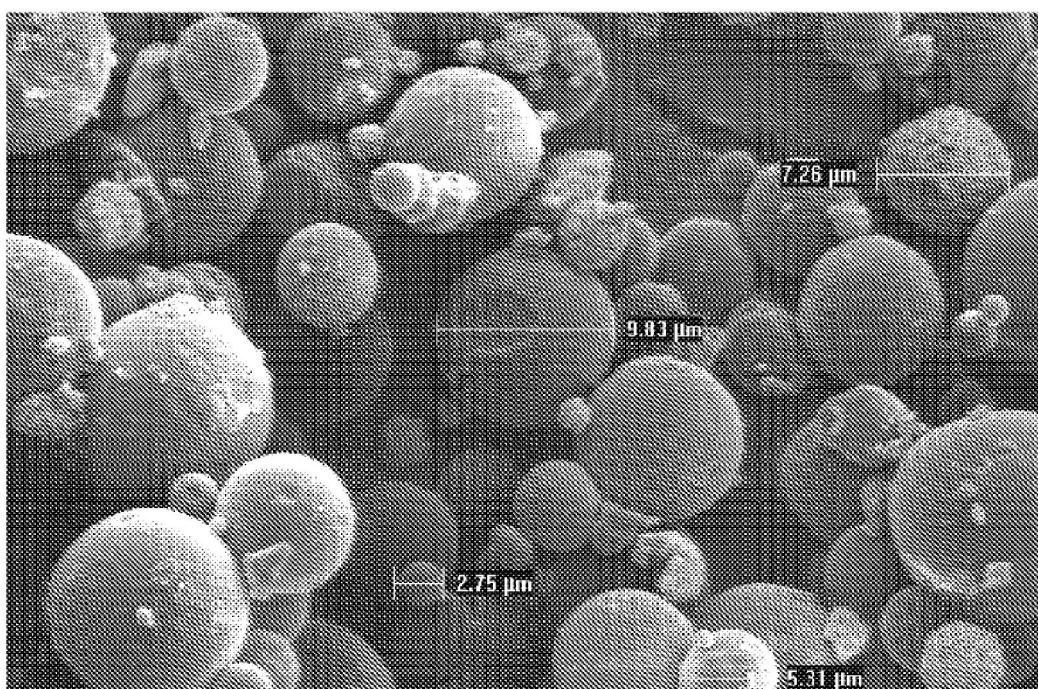
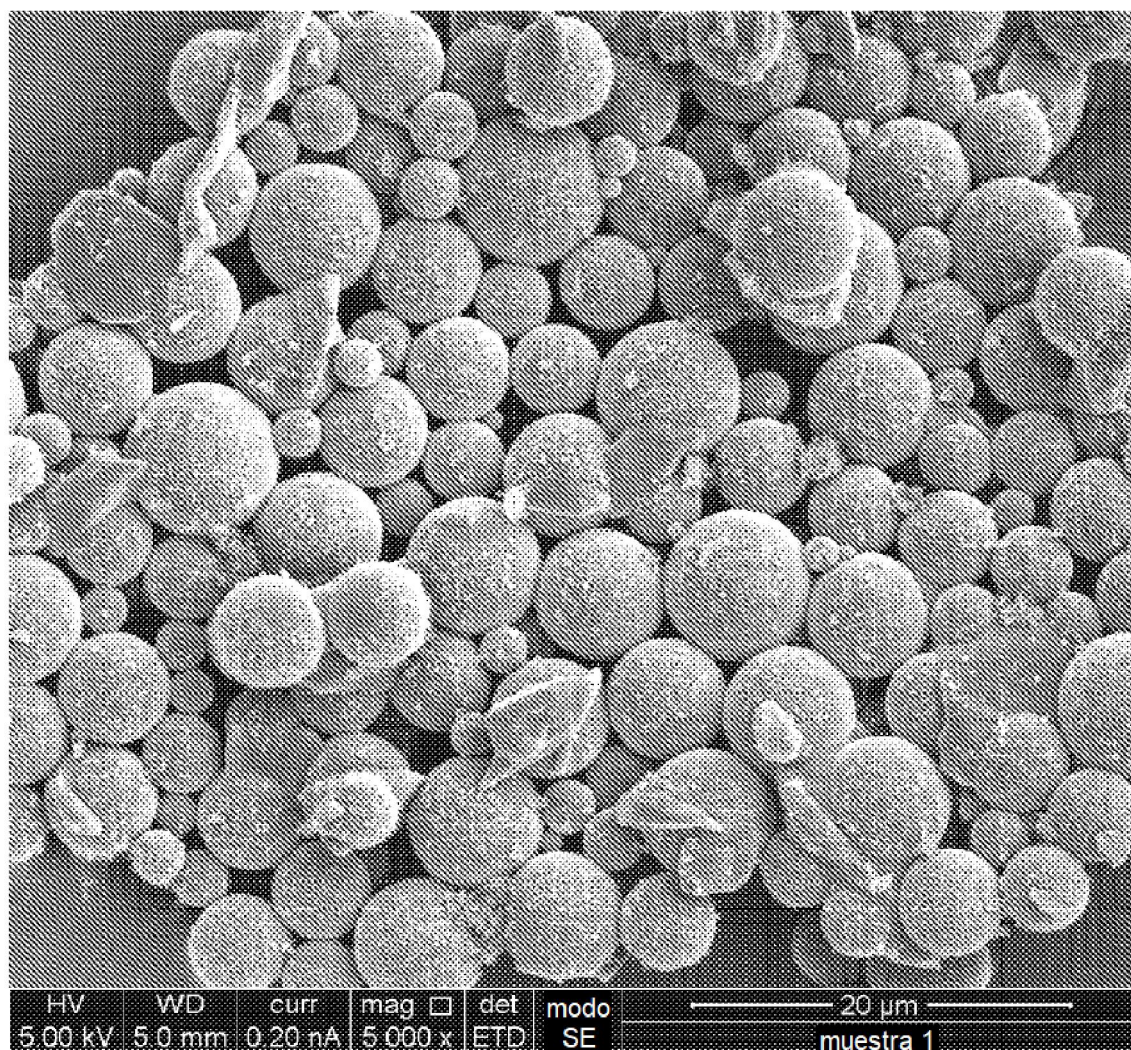


FIG. 2



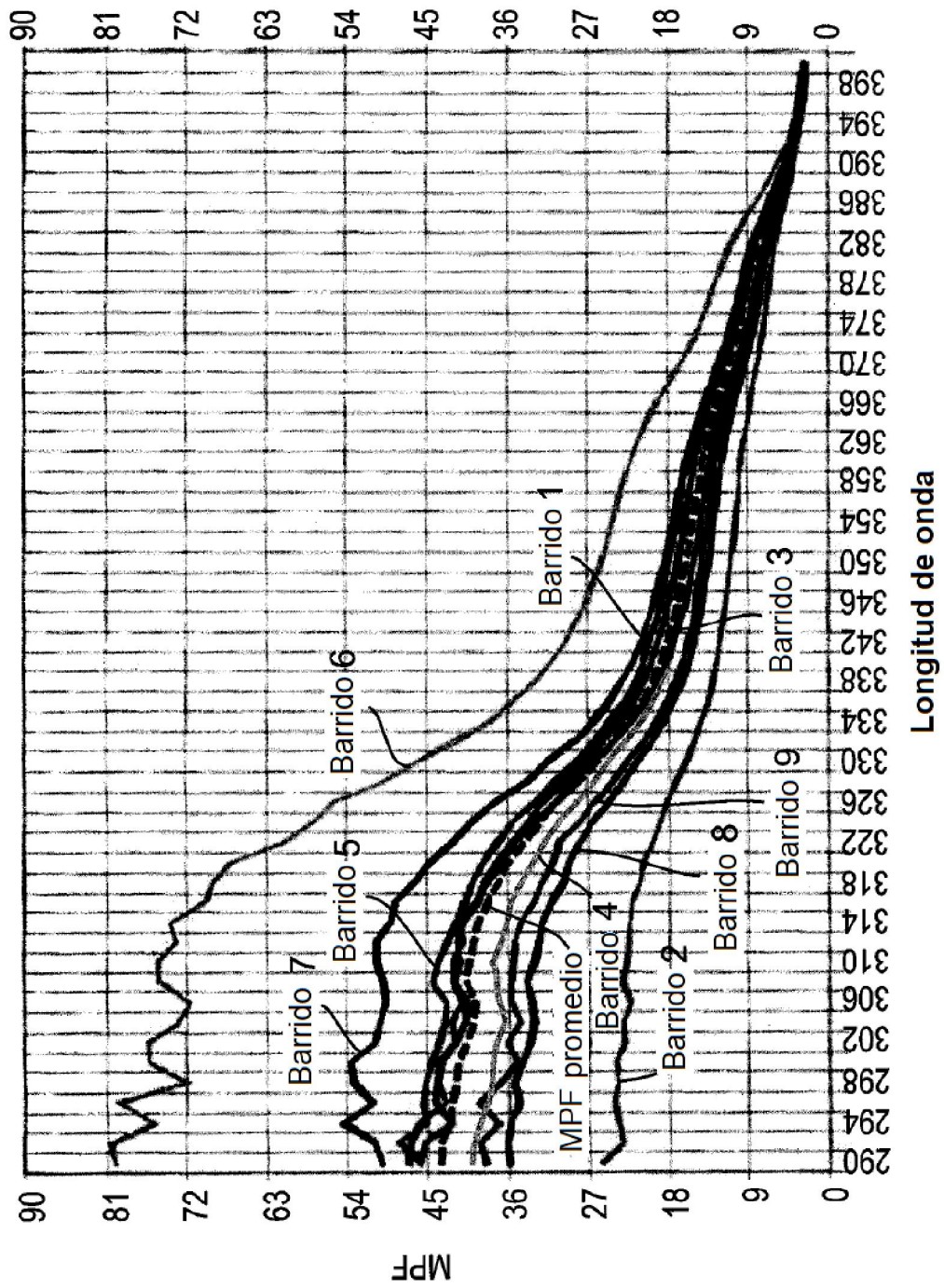


FIG. 3

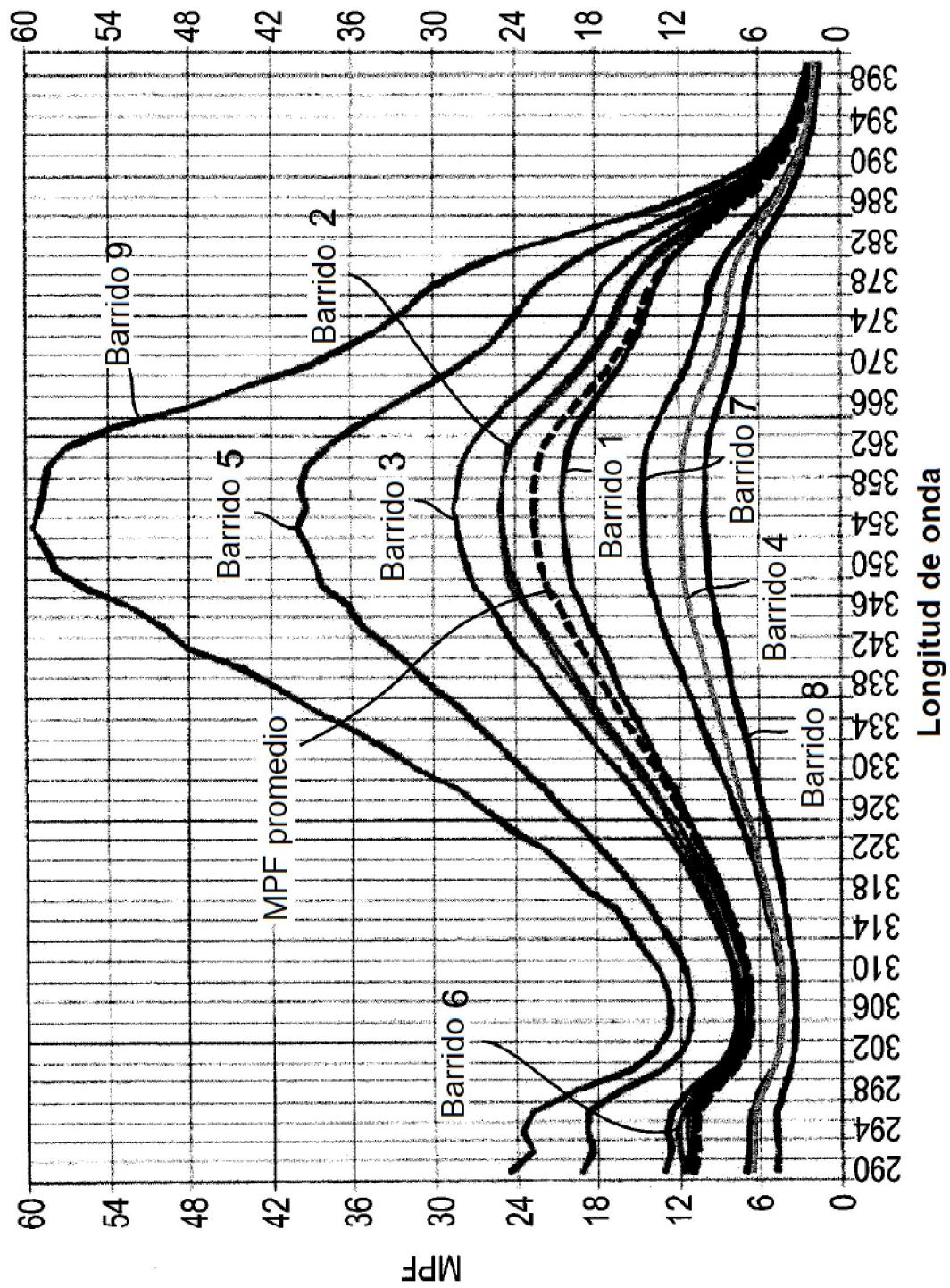


FIG. 4

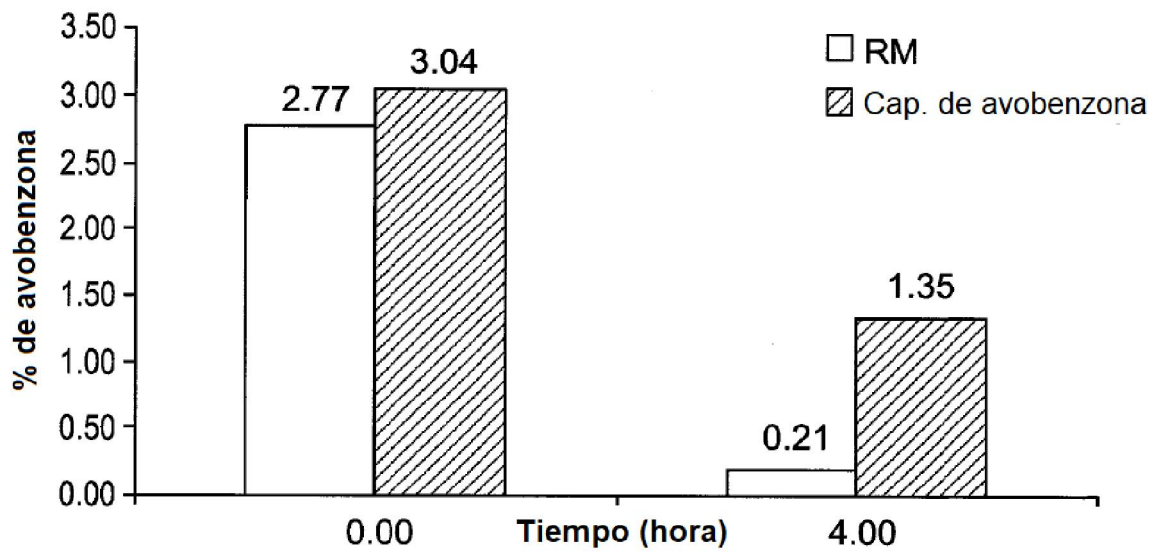


FIG. 5A

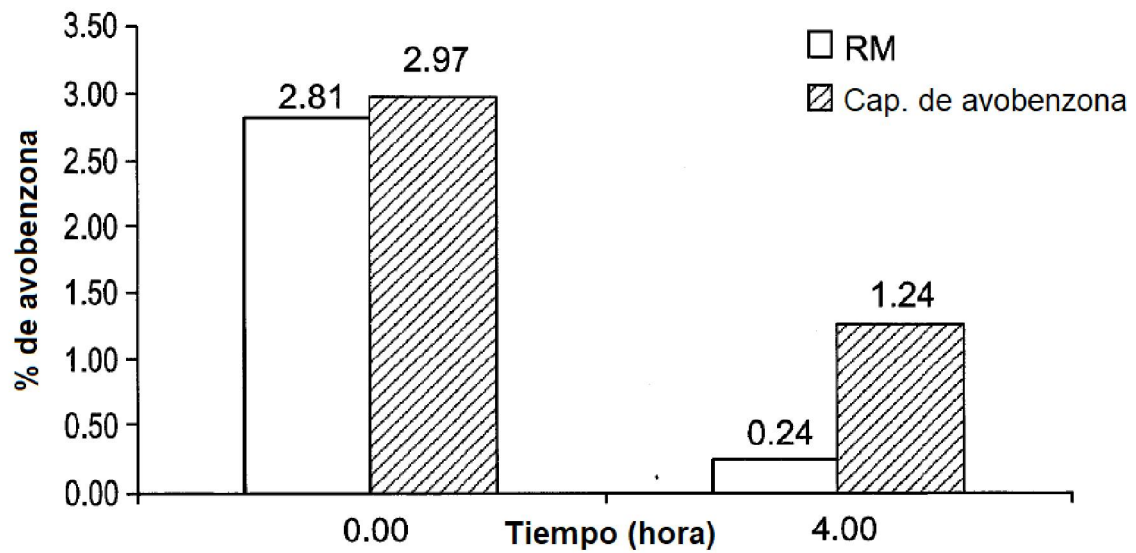


FIG. 5B