

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

(21) **PI 0614143-9 A2**

(22) Data de Depósito: 02/08/2006
(43) Data da Publicação: 21/11/2012
(RPI 2185)



(51) *Int.Cl.:*

B01J 13/02
B01J 13/22
A01N 25/26
A01N 25/28
A01N 53/00
A01N 51/00

(54) Título: PROCESSO PARA REVESTIR UM MATERIAL PARTICULADO INSOLÚVEL EM ÁGUA, SÓLIDO, COM UM ÓXIDO METÁLICO, MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO SUPERFICIAL EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2005 US 60/704455

(73) Titular(es): SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD

(72) Inventor(es): HAIM BAR-SIMANTOV, HANAN SERTCHOOK, NATALIA LOBODA, OFER TOLEDANO

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT IL2006000892 de 02/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/015243de 08/02/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA REVESTIR UM MATERIAL PARTICULADO INSOLÚVEL EM ÁGUA, SÓLIDO, COM UM ÓXIDO METÁLICO, MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO SUPERFICIAL EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO. A invenção a processo para revestir um material particulado insolúvel em água sólido, com um óxido metálico que compreende: (a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido com um aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado insolúvel em água sólido pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e (c) envelhecer a dita camada de revestimento. A invenção ainda diz respeito ao material particulado insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico, o material particulado sendo um agente ou um pesticida dermatologicamente ativos. A invenção adicionalmente diz respeito a métodos de tratar uma condição superficial em um paciente usando-se composições que compreendem agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

“PROCESSO PARA REVESTIR UM MATERIAL PARTICULADO INSOLÚVEL EM ÁGUA, SÓLIDO, COM UM ÓXIDO METÁLICO, MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO SUPERFICIAL EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção, no geral, diz respeito a partículas que compreendem revestimento de camada de óxido metálico, composições que compreende as partículas e a um método para a sua preparação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os óxidos metálicos foram usados como materiais de encapsulação e as matrizes para várias aplicações, tais como cosméticos, biomateriais, óticos, laser, fluorescência, etc. usando-se uma variedade de métodos.

As cascas consistem de estruturas orgânicas-inorgânicas híbridas com propriedades de carga e superfície que são composicionalmente controlados foram descritos em Hall, Simon, R., et al., Cocondensation of Organosilica Hybrid Shells on Nanoparticle, Templates: A Direct Synthetic Route to Functionalized Core - Shell Colloids, Langmuir, 16:1454-1456, 2000.

A formação de cascas de sílica em partículas de prata no núcleo por um processo de Stober modificado é relatado por Matijevi et al em Journal of Colloid and Interface Science, Volume 221, emissão 1, 1 de janeiro de 2000, Páginas 133 a 136. Este também relata uma formação de partículas esféricas de carbonato básico Cu(II) revestido com óxido de titânio amorfo pela hidrólise de butóxido de Ti(IV) em Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Volume 81, 13 de dezembro de 1993, Páginas 153 a 159. Neste relato estes mostram como a doença da casca pode ser variada alterando-se as condições experimentais. Enquanto

pigmentos (branqueadores) foram preparados pelo revestimento de partículas de sílica monodispersadas com óxido de titânio. O pó de ocultação deste pó foi avaliado como uma função do diâmetro de partícula, a espessura da casca de óxido de titânio e a temperatura de calcinação. Matijevi et al, Journal of Colloid and Interface Science, Volume 156, Emissão 1, 1 de março de 1993, páginas de 56 a 65.

Os bastões de boemita coloidal (AlOOH) foram usados como núcleos para a preparação de bastões com uma casca de sílica como descrito em van Bruggen, M.P.B., Preparation and Properties of Colloidal Core - Shell Rods with Adjustable Aspect Ratios, Langmuir, 14:2245-2255, 1998.

Um método para a encapsulação de molécula fluorescente em sílica "nanobolhas" foi relatado em Makarova, Olga V., et al., Adsorption and Encapsulation of Fluorescent Probes in Nanoparticles, J Phys. Chem. B, 103:9080-9084, 1999. Bugnon, Philippe, (Bugnon, Philippe, Surface treatment of pigments. Treatment with inorganic materials, Progress in Organic Coatings 29: 39-43, 1996) foram relatados novos tratamentos de pigmentos com materiais inorgânicos. Mikrajuddin, et al., (Mikrajuddin, et al., Stable photoluminescence of zinc oxide quantum dots in silica nanoparticles matrix prepared by combined sol-gel and secagem por pulverização method, Journal of Applied Physics, 89:11, 2001) relatou um nanocompósito de ZnO/SiO_2 com estabilidade de fotoluminescência melhorada em colóides de ZnO .

Um método de secagem por pulverização foi usado para a aplicação de revestimentos contínuos de SiO_2 de 15 mm de espessura em partículas de ZnS:Ag fósforo como descrito em Villalobos, Guillermo, R., et al., Protective Silica Coatings on Zinc-Sulfide-Based Phosphor Partículas, J Am. Chem. Soc., 85(8):2128-2130, 2002.

Iskandar et al. relatou a preparação de pós microencapsulados por um método de pulverização de aerossol. Os pós preparados pela mistura

de dois tipos de sóis ou solução precursora de mistura aquosa de sol (Iskandar, Ferry, et al., Preparation of microencapsulated powders by an aerosol spray method and their optical properties, *Advanced Powder Technol.* 14(3):349-367, 2003). Iskandar et al. (Control of the morphology of nanostructured particles prepared by spray drying of a nanoparticle sol. *J Colloid Interface Sci.*, 265(2):296-303, 2003) adicionalmente descrito nos parâmetros que influenciam a morfologia das partículas por secagem por pulverização de sol de nanopartícula de sílica.

O revestimento de sílica que usa a técnica de camada por camada foi descrita em Dun, Huijuan, et al., Layer-by-Layer Self-Assembly of Multilayer Zirconia Nanoparticles on Silica Spheres for HPLC Packings, *Anal. Chem.*, 76:5016-5023, 2004; Yuan, Junjie, et al., Organic Pigment Particles Coated with Colloidal Nano-Silica Particles via Layer-by-Layer Assembly, *Chem. Mater.*, 17(4):3587-3594, 2005; Chung, Chau-Chyun, et al., Aqueous Synthesis of Y_2O_3 :Eu/Silica Core-Shell Particles, *J Am. Chem. Soc.*, 88(5):1341-1344, 2005.

Os pós de Y_2O_3 :Eu fósforo vermelho revestidos com sílica usando-se sol-gel e técnicas de heterocoagulação foram descritas em Jean, Jau-Ho, et al., Y_2O_3 :Eu Red Phosphor Powders Coated with Silica, *J Am. Chem. Soc.*, 83(8):1928-1934, 2000.

Wilhelm, P., et al., (Wilhelm, P., et al, On-line tracking do revestimento of nanoscaled silica with titania nanoparticles via zeta-potential measurements, *Journal of Colloid and Interface Science*, 293:88-92, 2006) relatou partículas esféricas nanograduada que foram diretamente revestidas com nanopartículas de óxido de titânio por meio da coagulação heterogênea.

A interação entre as partículas de sílica coloidal e a superfície de fósforos do tipo ZnS foi estudada em Merikhi, J., et al., Adhesion of Colloidal SiO_2 Particles on ZnS-Type Phosphor Surfaces, *Journal of Colloid and Interface Science*, 228:121-126, 2000.

O silicato de sódio utilizado para a obtenção de um revestimento de SiO_2 em partículas foi descrito em Wang, Hongzhi, et al., Effect of Polyelectrolyte Dispersants on the Preparation of Silica-Coated Zinc Oxide Particles in Aqueous Media, J Am. Chem. Soc., 85(8):1937-1940, 2002; Patente U. S. N° 2.885.366; Patente U. S. N° 3.826.670.

As fontes de géis de sílica e fatores que controlam as características do gel foram descritos em Iler Ralph K., The Chemistry of Silica, Wiley-Interscience publication, 1979, pp. 510 a 533. A Patente U. S. N° 6.303.290 descreve a encapsulação de biomateriais em matrizes de semelhantes a vidro poroso por intermédio de um processo de sol-gel coloidal aquoso. Este processo inclui o aprisionamento do biomaterial em formas de gaiolas de sílica controlando-se as características do gel.

O JP02-002867 e o JP 02-251240 divulga partículas esféricas feitas principalmente de sílica, preparadas pela co-precipitação de sílica e filtros de UV, tais como derivados de benzofenona ou derivado de dibenzoilmetano, preparado em uma emulsão água em óleo.

A Patente U. S. N° 6875264 divulga um pigmento de efeito de camada múltipla que inclui um substrato transparente, uma camada de alto índice de refração no substrato e camadas alternantes de materiais de baixo índice de refração e de alto índice de refração na primeira camada. O material de alto índice de refração pode ser dióxido de titânio e o material de baixo índice de refração pode ser dióxido de silício.

A Patente U. S. 6090399 divulga uma composição de liberação controlada que compreende um ou mais compostos biologicamente ativos incorporados em um vidro de óxido metálico tendo uma matriz porosa.

A Patente U. S. N° 7.001.592 e Patente U. S. N° 7.037.513 divulga uma composição para a aplicação tópica, por exemplo, uma lavagem corporal, onde o aditivo contém um ativo encapsulado de sol-gel, um protetor solar ou um não protetor solar. A Patente U. S. N° 7.052.913 divulga matrizes

biocompatíveis, tais como sol géis que encapsulam um centro de reação, que pode ser administrado a um paciente para a conversão de pró-medicamentos em agentes biologicamente ativos.

A Patente U. S. 6.303.149, 6.238.650, 6.468.509, 6.436.375, 5 US2005037087, US2002064541, e publicação Internacional N° WO 00/09652, WO00/72806, WO 01/80823, WO 03/03497, WO 03/039510, WO00/71084, WO05/009604, e WO04/81222, divulga microcápsulas de sol-gel e métodos para a sua preparação. O EP 0 934 773 e a Patente U. S. N° 6.337.089 explica microcápsulas contendo material de núcleo e uma parede 10 de cápsula feita de organopolisiloxano e sua produção. EP 0 941 761 e Patente U. S. N° 6.251.313 também explica a preparação de microcápsulas tendo paredes de cápsula de organopolissiloxano. A Patente U. S. N° 4.931.362 descreve um método de formar microcápsulas ou corpos de micromatriz tendo uma fase líquida imiscível em água interior contendo um 15 ingrediente imiscível em água ativo.

Um outro meio que pode ser utilizado para a proteção de ingredientes sensíveis, adicionando-se dentro de matrizes de sol-gel. Neste método, monólitos, partículas ou outras formas (tais como películas finas) são preparadas e o ingrediente ativo é imobilizado nos poros da matriz de sol-gel. 20 A matriz de sol-gel é aplicada com quantidades pequenas do ingrediente ativo. Este método foi utilizado no WO98/31333, Patente U. S. N° 6.495.352 e Patente U. S. N° 5292801.

Nenhuma das referências da técnica anterior explica ou divulga um método para revestir um sólido, material insolúvel em água 25 particulado por uma camada de óxido metálico com a capacidade de formar e desenvolver uma camada grossa e densa da superfície do dito material particulado.

Desta maneira, existe uma necessidade amplamente reconhecida e será altamente vantajoso Ter um novo processo para o

revestimento de óxido metálico da matéria particulada insolúvel em água, permitindo o desenvolvimento de uma camada de óxido metálico no dito material insolúvel em água particulado na espessura desejada. Adicionalmente, existe uma necessidade quanto a composições especialmente para o uso dermatológico ou agrícola, caracterizado pela capacidade de isolar o agente ativo do circundante (reduzindo sua lixiviação através do revestimento de camada de óxido metálico) desta maneira, diminuindo os efeitos colaterais e a toxicidade associada com o agente ativo e ainda que são eficientes no controle da liberação do agente ativo aos locais a serem tratados.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção está fundamentada em uma maneira de obter um revestimento espesso e denso de óxido metálico em um material particulado insolúvel em água sólido. A formação da camada de óxido metálico pelo novo método é irreversível, isto é, este não desgasta-se ou desintegra-se na dispersão em água. O novo método compreende tratar o material particulado insolúvel em água sólido com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter o potencial zeta positivo do material particulado; revestir o material particulado pela precipitação de um sal de óxido metálico e envelhecendo a camada de revestimento. As etapas de revestimento e envelhecimento podem ser repetidas de uma a diversas vezes, preferivelmente duas a três vezes, mais preferivelmente duas vezes mais. O processo pode incluir etapas adicionais como será detalhado abaixo, tal como tratar o revestimento formado desta maneira com um aditivo catiônico para obter um potencial zeta positivo do revestimento, a fim de modificar uma carga de superfície da camada de óxido metálico para torná-la reativa para o revestimento adicional por uma camada de óxido metálico adicional de uma maneira similar àquela descrita acima; uma etapa de separar o material particulado revestido e opcionalmente uma etapa de lavagem e redispersão do material particulado revestido obtido em um meio aquoso.

O novo método de preparação permite a formação e o desenvolvimento de uma camada espessa ou camadas de um revestimento de óxido metálico no material particulado. Isto é particularmente vantajoso em certos usos onde o ingrediente ativo deve ser isolado, a partir de seus
5 circundantes com uma capacidade de ser gradualmente liberado através da camada de óxido metálico. Os usos exemplares são usos dermatológicos ou cosméticos, bem como no caso de pesticidas para o uso doméstico, em horticultura ou agrícola.

A presente invenção ainda é fundamentada na verificação que
10 é possível revestir um material insolúvel em água particulado, tal como tal como agentes farmacêuticos, cosméticos ou agroquímicos com um camada de óxido metálico para fornecer uma barreira para a liberação do agente ativo deste, desta maneira liberando o agente ativo à superfície a ser tratada de uma maneira controlada. É preferido que o revestimento atinja substancialmente o
15 mesmo efeito terapêutico ou um maior do agente ativo e efeitos colaterais reduzidos em comparação com uma composição não revestida do agente ativo.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecido um processo para revestir um material particulado insolúvel em água sólido,
20 com um óxido metálico que compreende:

- a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;
- b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido,
25 pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e
- c) envelhecer a dita camada de revestimento.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido o material particulado revestido obtido pelo processo como descrito

em a presente invenção.

Ainda, de acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida a composição farmacêutica, cosmética ou cosmecêutica para a administração tópica que compreende um carreador e uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas que compreende a agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

Ainda de acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição para a administração tópica que compreende:

- uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas que compreende um agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico e

- um carreador;

a dita composição tendo efeitos colaterais reduzidos pelo menos, essencialmente, o mesmo efeito terapêutico em comparação com uma composição de referência; a diferença entre a dita composição e a composição de referência estando no último é que o agente ativo não é revestido.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um método para tratar a condição superficial em um paciente, que compreende administrar topicamente à superfície composição farmacêutica, cosmética ou cosmecêutica como descrito em a presente invenção.

Ainda de acordo com o aspecto adicional da presente invenção é fornecido um método para tratar a condição superficial em um paciente, que compreende administrar topicamente à superfície uma composição que compreende material particulado revestido preparado pelo processo descrito na presente invenção.

Ainda de acordo com o aspecto adicional da presente invenção é fornecido o uso de material particulado revestido, o material particulado sendo um sólido, agente dermatologicamente ativo, topicamente insolúvel em

água, revestido por uma camada de óxido metálico, para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a membrana mucosa.

Ainda de acordo com aspecto adicional da presente invenção é fornecido o uso de material particulado revestido de acordo com o processo da presente invenção, o material particulado sendo um agente dermatologicamente ativo tópico, para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a membrana mucosa.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidas composições para o controle de pragas que compreendem um pesticida, o dito pesticida sendo um material particulado insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

Ainda de acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidas composições para o controle de pragas que compreendem material particulado revestido obtido pelo processo descrito na presente invenção, o dito material particulado sendo um pesticida.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 é uma figura do Microscópio de Força Atômica de Peróxido de Benzoíla, antes de (a) e após (b) revestindo-se com sílica, de acordo com Exemplo 1.

A Fig. 2 é uma figura de Microscópio Eletrônico de Varredura de Alta Resolução de Bifentrin antes de (a&c) e após (b&d) revestindo-se com sílica, de acordo com o exemplo 5.

A Fig. 3 é uma figura do Microscópio Eletrônico de Transmissão de Bromo-Benzila, antes de (a) e após (b) revestindo-se com sílica, de acordo com o exemplo 4.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um processo para revestir um material particulado insolúvel em água sólido, com um óxido metálico que compreende:

a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

5 b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e

c) envelhecer a dita camada de revestimento.

Como usado neste, o termo "material particulado insolúvel em água sólido" refere-se a um material sólido tendo solubilidade em água menor do que 1 % p/p, tipicamente menor do que 0,5 % e as vezes menores do que 0,1 % p/p em temperatura ambiente (20° C).

O "material particulado insolúvel em água sólido" constitui o "núcleo" das partículas obtidas pelo processo. O material particulado insolúvel em água sólido, está, preferivelmente, em um tal estado de subdivisão que este pode ser colocado em suspensão em água, por exemplo, na forma de um pó finamente dividido tendo um D_{90} (ver definição abaixo), preferivelmente na faixa de 0,3 a 50 micron. Um tal material particulado pode ser colocado em suspensão facilmente em um sistema aquoso por agitação, com ou sem o auxílio de um tensoativo.

20 Na presente invenção os termos "material particulado insolúvel em água sólido" e "material particulado" serão usados de maneira intercambiável.

A Etapa (a) do processo ainda pode compreender a redução do tamanho de partícula do material particulado ao tamanho de partícula desejado, por exemplo, por trituração.

25 O núcleo (isto é, material particulado insolúvel em água sólido) pode ser de qualquer forma, por exemplo, semelhante a bastão, semelhante a placa, de forma elipsoidal, cúbica ou esférica.

O tamanho das partículas referido aqui refere-se a D_{90}

significando que 90 % das partículas têm a dimensão estabelecida ou menor (medido em volume). Desta maneira, por exemplo, as partículas esféricas estabelecidas têm um diâmetro de 10 micrometros ("mícrons"), isto significando que as têm um D_{90} de 10 mícrons. O D_{90} pode ser medido pela difração a laser. Para as partículas tendo uma outra forma que não esferas, o D_{90} refere-se à média do diâmetro de uma pluralidade de partículas.

No caso de núcleos tendo uma forma esférica, o diâmetro médio pode estar na faixa de 0,3 a 90 mícrons, preferivelmente 0,3 a 50 mícrons, mais preferivelmente 1 a 50, ainda mais preferivelmente 5 a 30 mícrons.

No geral, para núcleos de forma cúbica ou núcleos cores tendo uma forma que se parece com a de um cubo, o tamanho médio de um lado pode estar na faixa de 0,3 a 80 mícrons, preferivelmente de 0,3 a 40 mícrons, mais preferivelmente de 0,8 a 40, ainda mais preferivelmente de 4 a 15 mícrons.

Para núcleo de forma semelhante a bastão, de forma elipsoidal e forma semelhante a placa, a dimensão maior (aquela do eixo mais longo) está tipicamente na faixa de 10 a 100 mícrons, preferivelmente de 15 a 50 mícrons e a dimensão menor está tipicamente na faixa de 0,5 a 20 mícrons e mais preferivelmente de 2 a 10 mícrons.

Como usado neste, a não ser que indicado de outra maneira, o termo "partícula" refere-se ao material particulado revestido por óxido metálico.

É estimado que algumas das partículas obtidas pelo processo pode, algumas vezes, ser formado por duas ou mais partículas originais do material particulado insolúvel em água sólido e pode, incluir, conseqüentemente, as vezes, mais do que um núcleo, tais núcleos sendo separados um do outro por uma região de óxido metálico.

O núcleo pode ser um material orgânico ou inorgânico.

Preferivelmente, o núcleo é composto de um outro material que não um óxido metálico.

5 O peso do material particulado insolúvel em água sólido (material de núcleo) com base no peso total da partícula pode estar na faixa de 97 % a 50 % p/p. O material do núcleo pode estar em uma forma cristalina, forma amorfa ou combinação destes. O material do núcleo pode ser um ingrediente cosmética, farmacêutica ou agroquimicamente ativo.

10 Preferivelmente, o processo que compreende submeter o material particulado revestido a uma ou mais etapas de precipitação de sal de óxido metálico, seguido pelo tratamento de envelhecimento.

15 A fim de obter um revestimento mais robusto, as partículas obtidas pelo processo acima (seguindo a etapa (c)) pode ser submetido a outras etapas de processamento opcionais para causar a precipitação de mais óxido metálico na camada de óxido metálico inicialmente formada. Tal processamento adicional também pode incluir uma etapa de envelhecimento, similar à etapa (c). Adicionalmente, a etapa de precipitação adicional também pode envolver uma etapa, similar à etapa (a) acima, em que um potencial zeta positivo é formado na camada de revestimento (isto é, o revestimento de

20 camada de óxido metálico), através da adição de um aditivo catiônico, que pode ser o mesmo ou pode ser diferente daquele usado na dita etapa (a). A etapa de processamento adicional pode ser repetida uma, duas, três ou uma pluralidade de vezes mais.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a etapa (c) ainda compreende, após o envelhecimento, separar o

25 material particulado revestido do meio aquoso de dispersão e, opcionalmente, enxaguar e dispersar novamente o material particulado revestido obtido em um meio aquoso.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a etapa (c) ainda compreende após a redispersão do

material particulado revestido em um meio aquoso, adicionar um segundo aditivo catiônico para obter um potencial zeta positivo da camada de revestimento.

5 Alternativamente, as etapas de processamento adicionais podem ser conduzidas sem a adição de um aditivo catiônico. Em um tal caso, o processo preferivelmente compreende:

(a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

10 (b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste;

(c) envelhecer a dita camada de revestimento para obter primeiro material particulado revestido;

15 (d) revestir o primeiro material particulado revestido pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e

(e) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o segundo material particulado revestido;

20 O processo ainda pode compreender:

(f) revestir o segundo material particulado revestido pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e

25 (g) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o terceiro material particulado revestido.

Na ausência de um aditivo catiônico nas etapas de processamento adicionais o potencial zeta positivo na etapa (a) é preferivelmente menor do que +150 mV e mais preferivelmente na faixa +60 mV a +130 mV. O potencial zeta do material particulado revestido após o

envelhecimento pode estar na faixa de 0 mV a -60 mV.

A fim de garantir a deposição de camadas adicionais de óxidos metálicos nas etapas de processamento adicionais pela interação eletrostática e também controlar as camadas de óxido metálico (por exemplo, sílica) é
5 preferível usar um segundo aditivo catiônico.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o processo compreende:

(a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma
10 dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

(b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste;

(c) envelhecer a dita camada de revestimento para obter
15 primeiro material particulado revestido;

(d) contatar o primeiro material particulado revestido com um segundo aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito primeiro material particulado revestido tendo um potencial zeta positivo e que ainda processa a dispersão através das etapas (b) e (c) para obter um
20 material particulado revestido processado adicional.

O processo ainda pode compreender, o processamento do material particulado revestido obtida em (d) através da etapa (d).

Preferivelmente, o material particulado revestido e o segundo aditivo catiônico são misturados e mais preferivelmente, a mistura ocorre sob
25 agitação vigorosa (por exemplo, velocidade do misturador acima de 1000 rpm).

O primeiro aditivo catiônico usado na etapa (a) do processo tem um efeito duplo: aumentar o potencial zeta do material particulado como será descrito abaixo e também para servir como um agente umectante, desta

maneira, permitindo a dispersão do material particulado como partícula de núcleo distintas, onde cada partícula de núcleo é individualmente colocada em suspensão no meio aquoso.

5 É importante que a superfície do material particulado seja reativo ou seja submetido à ligação com a camada de óxido metálico.

O propósito da etapa (a) é modificar o potencial zeta do material particulado usando-se um aditivo catiônico tal que este seja feito reativo à ligação da camada de óxido metálico.

10 Para a preparação do material do núcleo das partículas, o material particulado deve ser adequadamente revestido com um primeiro aditivo catiônico, tal que este possa ser ligado ao sal de óxido metálico precipitado. O material particulado é contatado com um primeiro aditivo catiônico, por exemplo, misturando-o com uma solução de um tensoativo catiônico ou polímero catiônico. Os tensoativos catiônicos são
15 particularmente eficazes sendo absorvidos da superfície do material particulado e necessita ser usado em quantidade suficiente para fornecer um potencial zeta positivo do material particulado (preferivelmente na faixa acima de 0 mV e até +150 mV, mais preferivelmente +60 mV a +130 mV).

Uma monocamada do aditivo catiônico é preferida, mas o
20 revestimento necessita ser contínuo. É suficiente que existam pelo menos pontos de aditivo catiônico. Então, estes pontos servem como âncoras para a ligação da camada de óxido metálico. É preferível que exista a distribuição satisfatoriamente uniforme destes pontos de ancoragem na superfície do núcleo de modo que a camada de óxido metálico forme ponte em e seja ligada
25 firmemente ao núcleo.

Preferivelmente o processo que compreende repetir a etapa (d) uma ou duas vezes adicionais, mais preferivelmente uma vez adicional.

De acordo com uma forma de realização preferida o dito primeiro e o dito segundo aditivo catiônico são os mesmos.

De acordo com uma outra de realização preferida o dito primeiro e o dito segundo aditivo catiônico são diferentes.

Mais preferivelmente o primeiro aditivo catiônico é um tensoativo e o segundo aditivo catiônico é um polímero catiônico.

5 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção etapa (c) ainda compreende após o envelhecimento, separar o material particulado revestido do meio aquoso de dispersão e, opcionalmente, enxaguar e dispersar novamente o ingrediente ativo revestido obtido em um meio aquoso.

10 Preferivelmente, a separação do material particulado revestido é conduzido por um método tal como centrifugação por filtração, diálise ou por evaporação do meio aquoso.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a etapa (b) compreende contatar a dita dispersão obtida em (a) com um sal de óxido metálico sob condições a fim de precipitar o sal de óxido metálico na superfície do material particulado, produzindo uma camada de revestimento neste.

Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a etapa (b) compreende adicionar um sal de óxido metálico para produzir um valor de pH 7 a 11 e acidificação para produzir um valor de pH de 1 a 3 (mais preferivelmente um pH de cerca de 2).

Mais preferivelmente, a etapa (b) compreende adicionar um sal de óxido metálico para atingir um valor de 8 a 10 e acidificação para obter um valor de 1 a 3 (mais preferivelmente um pH de cerca de 2).

Quando o material particulado é um composto ácido pode ser preferido adicionar um sal de óxido metálico para atingir um valor de pH de 7 a 8 e acidificação para a obtenção de um valor de 1 a 3.

Preferivelmente, a etapa (b) ainda compreende ajustar o pH da

dispersão obtida em (a) a um valor na faixa de 5,5 a 8 antes de adicionar um sal de óxido metálico, mais preferivelmente a um valor de pH na faixa de 7 a 8 antes de adicionar um sal de óxido metálico.

5 O propósito do ajuste do pH da dispersão a um valor de 5,5 a 8 é formar espécies de óxido metálico negativamente carregadas que serão ligadas à superfície do material particulado positivamente carregado, a superfície, desta maneira permitindo a ligação da camada de óxido metálico da superfície do material particulado. Além disso, nesta faixa de pH, o desenvolvimento de partículas de óxido metálico distintas grandes às custas
10 de partículas menores é preferido, desta maneira, formando uma camada mais densa de óxido metálico da superfície do material particulado.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção etapa (b) é repetida pelo menos 1 a 3 vezes adicionais (isto é, uma, duas ou três vezes mais). Mais preferivelmente, a etapa (b) é repetida uma vez
15 adicional.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o potencial zeta positivo na etapa (a) é menor do que +150 mV (+150 ou menos, isto é, acima de 0 até +150 mV) e mais preferivelmente na faixa +60 mV a +130 mV).

20 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o potencial zeta positivo na etapa (d) é menor do que +150 mV (+150 ou menos, isto é, acima de 0 até +150 mV), mais preferivelmente na faixa +5 mV a +130 mV e mais preferivelmente +10 a +100 mV.

O envelhecimento na etapa (c) é crucial para a obtenção de
25 uma camada fortalecida e densa de óxido metálico.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a etapa (c) compreende elevar o pH a um valor na faixa de 6,5 a 9,5, preferivelmente em uma faixa de 7,5 a 8,5 e misturando-se, por exemplo, por agitação, a suspensão (dispersão) nesta faixa de pH por um período de

pelo menos 12 horas (doze horas). Preferivelmente, a agitação ocorre por 12 a 72 horas, mais preferivelmente pelo menos 20 horas (for exemplo 20 a 72 horas), ainda mais preferivelmente por 36 horas a 72 horas e mais preferivelmente por 40 a 50 horas.

- 5 A agitação é preferivelmente uma agitação leve, preferivelmente na faixa de 200 a 500 rpm.

- 10 Uma indicação para a finalização do envelhecimento pode ser obtido pelas medições de potencial zeta nas diluições aumentadas repetidas. Além disso, na finalização do envelhecimento, a filtração será mais fácil de se realizar (devido à camada de óxido metálico dura formada) e a torta obtida será facilmente redispersada em um meio aquoso para formar uma dispersão de partículas.

- 15 Sem estar ligado por teoria, acredita-se que, na faixa de pH de 6,5 a 9,5 acima (preferivelmente pH 7,5 a 8,5) existe um desenvolvimento preferencial das partículas de óxido metálico maiores (isto é, as nanopartículas de óxido metálico na camada de óxido metálico formada), que são formadas durante a precipitação do óxido metálico, às custas das partículas menores (pelo mecanismo de Ostwald-Ripening).

- 20 O propósito do envelhecimento na etapa (c) é obter uma camada fortalecida e mais densa de óxido metálico e, portanto, permitir o desenvolvimento da camada de óxido metálico no material do núcleo.

- 25 Na ausência da etapa de envelhecimento, uma camada mais fina e mais macia de óxido metálico deve ser obtida, visto que o sal de óxido metálico na precipitação forma uma camada de gel de óxido metálico que pode desintegrar ou desgastar na lavagem ou pela agitação mecânica. A fim de permitir o desenvolvimento adicional da camada de óxido metálico revestindo-se ainda com camada/camadas adicionais de óxido metálico, a etapa de envelhecimento é requerida.

O envelhecimento pode ser conduzido em uma temperatura

ambiente de 4 a 90° C, preferivelmente de 15 a 60° C e mais preferivelmente, o envelhecimento é conduzido em uma temperatura de 20° C a 40° C.

5 Desta maneira, as etapas repetidas de revestimento e de envelhecimento também permitem o desenvolvimento de camada mais espessa e mais forte de óxido metálico.

10 Como usado neste, o termo "camada de óxido metálico" abrange o produto tanto de uma etapa de processamento simples bem como um produto de um processo em que as partículas revestidas inicialmente ainda são processadas, pelas etapas de processamento adicionais opcionais, descritas acima.

15 Preferivelmente, o potencial zeta positivo na etapa (a) é menor do que +150 mV, mais preferivelmente zeta potencial na faixa +60 mV a +130 mV. O potencial zeta preferido na etapa (d) é menor do que +150 mV, mais preferivelmente na faixa +5 mV a +130 mV e mais preferivelmente +10 mV a +100 mV. Este é o potencial zeta preferido também nas outras etapas de processamento opcionais.

 O material insolúvel em água particulado pode ser um ingrediente farmacêutica, cosmética ou agroquimicamente ativo.

20 Preferivelmente, o material insolúvel em água particulado é um agente ativo dermatológico.

 Preferivelmente, o agente dermatológico ativo é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-pruríticos, agentes anti-psoriáticos e agentes anti-acne. O agente dermatológico também pode ser combinações dos agentes acima.

25 Os agentes anti-bacterianos podem ser um medicamento bacteriostático ou bactericida.

 O agente dermatológico ativo pode ser, por exemplo, agentes anti-fúngicos, tais como cetoconazol, os medicamentos bacteriostáticos, tais como metronidazol ou eritromicina, medicamentos bactericida, tal como

5 bacitracina, corticoesteróides, tais como furoato de mometasona, aceponato de metilprednisolona, prednicarbato, triamcinolona acetonida, fluocinonida, desoximetasona, valerato de betasona ou furoato de mometasona, agente anti-prurítico, tal como cloridreto de doxepina e agentes anti-acne, tais como peróxido de benzoíla, ácido azeláico, retinóides, tais como tretinoína (ácido retinóico) ou adapaleno.

Mais preferivelmente, o agente anti-acne é selecionado de peróxido de benzoíla, retinóide e misturas destes.

10 Mais preferivelmente, o agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

De acordo com uma outra de realização preferida da presente invenção o material particulado é um pesticida.

Os pesticidas podem ser, por exemplo, um herbicida, um inseticida, um fungicida e misturas destes.

15 O herbicida pode ser selecionado de herbicidas de tiocarbamato, herbicidas de haloacetanilida, herbicidas de nitroanilina e misturas destes.

20 O inseticida pode ser, por exemplo, um inseticida de organofósforo, um inseticida piretróide, um inseticida neonicotinóide e misturas destes.

Os pesticidas podem ser, por exemplo, herbicidas de tiocarbamato, tais como butilato, cicloato, molinato ou vemolato; herbicidas de haloacetanilida, tais como acetoclor, metolaclor, alaclor, butaclor ou propaclor; herbicidas de nitroanilina tais como trifluralina, inseticidas de organofósforo, tais como paration, malation ou fonofos; inseticidas piretróides, tais como bifentrina, permetrina, lambda-ciaalotrina, deltametrina, tralometrina, cipermetrina ou teflutrina; inseticidas de carbamato, tais como aldicarb; inseticidas neonicotinóides, tais como imidacloprid ou tiametoxam e fungicidas, tais como azoxistrobina, cresoxim-metila, epoxiconazol, captan,

25

folpet, mancozeb, carbendazim, clorotalonila, fenpropidina ou tebuconazol.

Preferivelmente, o óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes. Mais preferivelmente o óxido metálico é sílica.

- 5 O sal de óxido metálico é, preferivelmente um sal alcalino de ácido metálico.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o sal de óxido metálico é selecionado de silicato de sódio, silicato de potássio, aluminato de sódio, aluminato de potássio, titanato de sódio, titanato de potássio, zirconato de sódio, zirconato de potássio e misturas destes. Mais preferivelmente, o sal de óxido metálico é um sal de silicato.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o aditivo catiônico (isto é, primeiro e/ou segundo aditivo catiônico) é selecionado de um tensoativo catiônico, um polímero catiônico e misturas destes. Mais preferivelmente o primeiro aditivo catiônico é um tensoativo catiônico e o segundo aditivo catiônico é um polímero catiônico.

- 15 O primeiro aditivo catiônico é preferivelmente um tensoativo catiônico.

Preferivelmente, o tensoativo catiônico selecionado de sais de amônio monoalquilquaternários, sais de amônio dialquil quaternários e misturas destes.

Preferivelmente, os sais de amônio monoalquilquaternários são selecionados de cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetiltrimetilamônio (CTAC), brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), cloreto de lauriltrimetilamônio, cloreto de esteariltrimetilamônio, cloreto de cetilpiridínio e misturas destes.

- 25 Mais preferivelmente, o sal de amônio monoalquilquaternário é cloreto de cetiltrimetilamônio.

Preferivelmente, o composto de amônio dialquilquaternário é

cloreto de diestearildimetilamônio.

Os tensoativos catiônicos adicionais que podem ser usados são descritos em: John A. Wenninger et al. (Editors) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (Eighth Edition 2000), Vol. 2 pp.1140-1147, Publicado por The cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Preferivelmente a razão em peso do primeiro aditivo catiônico ao material particulado insolúvel em água está na faixa de 1:1000 a 1:10, mais preferivelmente 1:200 a 1:50, mais preferivelmente cerca de 1:100.

10 O segundo aditivo catiônico pode ser um polímero catiônico, um tensoativo catiônico ou misturas destes. O tensoativo catiônico pode ser como descrito acima.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o segundo aditivo catiônico é um polímero catiônico.

15 Preferivelmente a razão em peso do segundo aditivo catiônico ao primeiro material particulado revestido está na faixa de 1:1000 a 1:10, mais preferivelmente 1:200 a 1:50, mais preferivelmente cerca de 1:100.

Preferivelmente a razão em peso do segundo aditivo catiônico ao material particulado revestido processado adicional (por exemplo, o 20 segundo material particulado revestido) está na faixa de 1:1000 a 1:10, mais preferivelmente 1:200 a 1:50, mais preferivelmente cerca de 1:100.

Preferivelmente, o polímero catiônico (do primeiro aditivo catiônico ou segundo aditivo catiônico) é selecionado de poli(etilenoimina) (PEI), poli(cloreto de dimetildialilamônio)(PDAC), poli(cloreto de 25 acrilamida-co-dialil-dimetilamônio) (poliquatérnio-7), poli(cloridreto de alilamina) (PAH), Chitosan, polilisina e misturas destes.

De acordo com uma outra de realização preferida da presente invenção o segundo aditivo catiônico é selecionado de alumina coloidal, óxido de cério coloidal (CeO_2), sílica revestida com alumina coloidal (tal

como Ludox CL, Sigma - Aldrich) e misturas destes.

O segundo aditivo catiônico pode ser um óxido metálico coloidal que carrega uma carga positiva, tal como descrito acima (por exemplo, alumina coloidal, óxido de cério coloidal (CeO_2), sílica revestida com alumina coloidal ou misturas destes).

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o processo ainda compreende secar o material particulado revestido obtido.

Além disso, ainda de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a secagem ocorre por um método selecionado de secagem por pulverização, liofilização, secagem em forno, secagem a vácuo e leito fluidizado.

Adicionalmente, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o processo ainda compreende modificar quimicamente a superfície do material particulado revestido.

A modificação química da superfície, preferivelmente, compreende a modificação da superfície de óxido metálico com grupos orgânicos, preferivelmente grupos hidrofóbicos.

Preferivelmente, o processo compreende ligar os grupos hidrofóbicos à superfície da camada de óxido metálico.

Os grupos hidrofóbicos podem ser, por exemplo, um alquil silano, dialquil silano, trialquil silano, (tais grupos alquila ainda podem ser substituídos por um ou mais átomos de flúor), aril silano (tal como benzil silano ou fenil silano), diaril silano ou triaril silano.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a modificação da superfície química compreende reagir grupos de silanol da superfície da camada de óxido metálico com os precursores selecionados de monoalotrialquil silano, tais como clortrimetilsilano, dialodialquil silano, tal como diclorodimetil silano,

trialquil silano, tais como triclorometilsilano, monoalcóxtrialquil silano, tais como metóxi trimetil silano, dialcoxialquil silano, tal como dimetoxidimetilsilano, trialcoxialquil silano, tal como trimetoximetilsilano, ariltrialosilano, tal como feniltriclorosilano, diarildialosilano, tais como 5 difenildiclorosilano, triarilosilano, tal como trifenilclorosilano, ariltrialcoxissilano, tal como feniltrimetoxissilano, diarildialcoxissilano, tal como difenil-dimetoxissilano, triarilalcóxissilano, tal como trifenilmetoxissilano e misturas destes.

10 Preferivelmente, o grupo alquila inclui 1 a 18 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Mais preferivelmente, o alquila é metila. Os grupos alquila podem ser submetidos por um ou mais átomos de flúor. Preferivelmente, o grupo alcóxi inclui 1 a 6 átomos de carbono e mais preferivelmente 1 a 2 átomos de carbono.

O grupo halo pode ser, por exemplo, cloro, bromo, iodo, flúor. 15 Mais preferivelmente, os grupos halo são cloro e bromo.

O arila é preferivelmente fenila ou benzila.

Os precursores reagem com os grupos silanol da superfície da camada de óxido metálico para formar uma ligação de siloxano.

20 A ligação dos grupos hidrofóbicos à superfície da camada de óxido metálico pode ser realizada reagindo-se o material particulado revestido seco com os precursores acima. o procedimento para a ligação de grupos hidrofóbicos ao metal pode ser conduzido como segue: um pó seco de material particulado revestido é colocado em suspensão em um solvente orgânico, tal como o tolueno. Um precursor (reagente de hidrofobização) da 25 lista acima, tal como dimetildiclorosilano é adicionado à fase orgânica (mistura), opcionalmente na presença de um descontaminante de halogênio, tal como trialquil amina ou trietanolamina. A mistura orgânica é submetida ao refluxo por pelo menos cerca de 24 horas para obter a cobertura da camada de óxido metálico com os grupos hidrofóbicos por intermédio da ligação dos

grupos hidrofóbicos aos grupos de silanol da superfície da camada de óxido metálico.

Preferivelmente o material particulado é um pesticida como descrito acima, o dito óxido metálico é sílica e a dita superfície de óxido metálico é modificada usando-se um precursor descrito acima, preferivelmente dialquildialo silano e mais preferivelmente dimetildicloro silano.

Mais preferivelmente, os inseticidas (inseticidas de Neonicotinóide) são imidacloprida ou tiametoxam.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o revestimento de camada de óxido metálico obtido tem uma largura (espessura) de 0,3 micron ou acima, preferivelmente 0,3 a 10 micron.

A largura da camada de óxido metálico pode ser determinada, por exemplo, por um Microscópio Eletrônico de Transmissão ou Microscópio Confocal, tal que em um área de seção transversal circular da partícula, a largura menor seja de pelo menos 0,3 micron (a largura é determinada como a distância menor da superfície da partícula (isto é, superfície de óxido metálico) à interface de núcleo-óxido metálico).

Como mencionado acima, a etapa (d) pode ser repetida uma ou mais vezes adicionais. Desta maneira, por exemplo, no caso da etapa (d) no processo ser repetida uma vez adicional, o processo preferivelmente compreende:

(a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

(b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste;

(c) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o primeiro material particulado revestido;

(d) contatar o primeiro material particulado revestido com um segundo aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito primeiro material particulado revestido tendo um potencial zeta positivo;

(e) revestir o primeiro material particulado revestido pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste;

(f) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o segundo material particulado revestido;

(g) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do segundo material particulado revestido, formando uma camada de óxido metálico neste e

(h) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o terceiro material particulado revestido.

De acordo com uma forma de realização preferida o processo da presente invenção compreende:

(a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

(b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e, preferivelmente o dito revestimento compreendendo a adição de um sal de óxido metálico para atingir um valor de pH de 7 a 11 e acidificação para obter um valor de pH de 1 a 3, o dito revestimento é repetido uma vez adicional.

(c) separar o material particulado revestido do meio aquoso de dispersão e enxágüe e redispersão do ingrediente ativo revestido obtido em

um meio aquoso;

(d) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o primeiro material particulado revestido;

5 (e) contatar o primeiro material particulado revestido com um segundo aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito primeiro material particulado revestido tendo um potencial zeta positivo e que ainda processa a dispersão através das etapas (b) a (d) para obter um material particulado revestido processado adicional.

10 Preferivelmente, as etapas de (b) a (d) ainda são processados uma ou duas vezes adicionais, mais preferivelmente duas vezes adicionais (isto é, as etapas (b) a (d) são processadas totalmente 3 vezes).

15 Mais preferivelmente, a etapa (b) que compreende adicionar um sal de óxido metálico para atingir um valor de pH de 8 a 10 e acidificação para obter um valor de pH de 1 a 3, o dito revestimento é repetido uma vez adicional.

Para certos agentes ativos, tais como compostos ácidos, pode ser preferível adicionar um sal metálico para atingir um valor de pH 7 a 8 e acidificação para obter a valor de pH de 1 a 3, o dito revestimento é repetido uma vez adicional.

20 A etapa (b) ainda pode compreender o ajuste do pH da dispersão obtida em (a) a um valor entre 5,5 e 8 antes do revestimento.

A invenção adicionalmente diz respeito ao material particulado revestido obtido pelo processos como descrito em a presente invenção.

25 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção as partículas (matéria particulada revestida) tem um diâmetro de 0,5 a 100 micron. Mais preferivelmente o diâmetro das partículas está na faixa de 1 a 50 micron e mais preferivelmente na faixa 5 a 30 microns.

As partículas podem ser úteis para aplicações cosméticas ou médicas.

As partículas também podem ser usadas na indústria agrícola ou polimérica.

As partículas podem ser úteis para qualquer aplicação em que o ingrediente ativo deva ser isolado, temporária ou permanentemente a partir dos ambientes circundantes.

É estimado que as partículas da presente invenção sejam compostas de regiões distintas da camada de óxido metálico e o material do núcleo (isto é, a matéria particulada insolúvel em água). As partículas são preferivelmente caracterizadas em que o material do núcleo é substancialmente isento do óxido metálico e ainda em que a camada de óxido metálico é substancialmente isenta do dito material de núcleo, por exemplo, como dispersão de partícula (na faixa nanométrica abaixo de 0,1 micron) do material insolúvel em água particulado ou como dispersão molecular da dita matéria particulada insolúvel em água. Desta maneira, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a camada de óxido metálico é substancialmente isenta da material de núcleo (como moléculas ou como partículas nanométricas). O termo "substancialmente isento" neste contexto indica que a concentração das moléculas do material do núcleo ou a concentração das partículas nanométricas do material do núcleo é negligível em comparação com o óxido metálico. Similarmente, pelo termo "o material do núcleo é substancialmente isento de óxido metálico" é entendido que a concentração do óxido metálico no núcleo, seja negligível em comparação com o material do núcleo.

A invenção ainda diz respeito à composição farmacêutica, cosmética ou cosmecêutica para a administração tópica que compreende um carreador e uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas que compreende um agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

O carreador pode ser um carreador cosmética ou

farmaceuticamente aceitável. O agente ativo dermatologicamente revestido é preferivelmente dispersado no carreador.

O agente ativo dermatológico revestido pode ser facilmente dispersado ou colocado em suspensão em um carreador ou diluente.

- 5 A mistura simples com qualquer mistura simples com qualquer misturador adequado ou o carreador é suficiente para atingir uma dispersão eficaz. Se necessário, as forças de corte alto podem ser aplicadas para facilitar a mistura rápida e eficiente das partículas revestidas no carreador.

- 10 As partículas são preferivelmente não lixiviadoras que dispersadas em um carreador e mais preferivelmente não lixiviadoras em um carreador de base aquosa.

- 15 Pelo termo "não lixiviador" é entendido que o material particulado (agente ativo) das partículas em um carreador de base aquosa é menor do que 1 % p/p (este valor refere-se à concentração do agente ativo no carreador aquoso), preferivelmente menos do que 0,5 % p/p e mais preferivelmente menos do que 0,1 % p/p em temperatura ambiente (20° C), sob agitação leve por 1 hora ou até uma concentração em estado de repouso ser atingido. Mais preferivelmente, a lixiviação em um carreador de base aquosa refere-se à água.

- 20 O revestimento de óxido metálico da presente invenção é altamente vantajoso visto que este é capaz de isolar o sólido, material insolúvel em água particulado deste meio circundante e ainda permite a liberação do material particulado na aplicação à superfície a ser tratada.

- 25 Preferivelmente o agente dermatológico ativo é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-pruríticos, agentes anti-psoriáticos, agentes anti-acne e misturas destes.

Preferivelmente o agente anti-acne é selecionado de peróxido de benzoíla, um retinóide e misturas destes.

Preferivelmente o retinóide é ácido retinóico ou adapaleno.

Mais preferivelmente, o agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

O peróxido de benzoíla (BPO) é o composto particularmente preferido para o revestimento com um óxido metálico. O propósito do revestimento de BPO é fornecer pelo menos um dos seguintes benefícios: a) reduzir a irritação dos cristais de BPO, b) reduzir significativamente os efeitos colaterais causados por BPO em formulações tópicas, c) aumentar a dispersabilidade dos cristais de BPO em soluções aquosas na ausência de tensoativo, d) evitar o contato direto dos cristais de BPO da pele, e) evitar os processos de desenvolvimento de cristal adicional de BPO após a trituração, f) aumentar a estabilidade do BPO, g) Ter boa compatibilidade com outros ingredientes na formulação, h) produzir um mecanismo de liberação sustentada de BPO na pele.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes. Mais preferivelmente o óxido metálico é sílica.

Adicionalmente, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, as partículas do material particulado revestido tem uma área de superfície de 20 a 400 m²/g, preferivelmente 50 a 250 m²/g e mais preferivelmente 80 a 180 m²/g.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a razão em peso do dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 3:97 a 50:50. A razão em peso da camada de óxido metálico ao material particulado insolúvel em água sólido, também pode estar na faixa 5:95 a 50:50, 10:90 a 50:50, 5:95 a 30:70 ou 10:90 a 30:70.

Além disso, ainda de acordo com uma forma de realização

preferida da presente invenção, a razão em peso do dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 10:90 a 20:80.

5 Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, as partículas (matéria particulada revestida) tem um diâmetro de 0,5 a 100 micron.

Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a espessura da dita camada de óxido metálico está na faixa de 0,3 a 10 micron.

10 A invenção adicionalmente diz respeito a uma composição para a administração tópica que compreende:

- uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas que compreende um agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico e

15 - um carreador;

a dita composição tendo efeitos colaterais reduzidos pelo menos, essencialmente, o mesmo efeito terapêutico em comparação com uma composição de referência; a diferença entre a dita composição e a composição de referência estando no último é que o agente ativo não é revestido.

20 A concentração do agente ativo dermatológico insolúvel em água sólido revestido, pode ou não pode ser o mesmo como aquele do agente dermatológico ativo na composição de referência.

Como usado neste, o termo "efeito terapêutico" significa fornecer benefício terapêutico no tratamento, prevenção ou controle de uma
25 ou mais condições de pele. Desta maneira, o termo "efeito terapêutico" é usado neste em um sentido amplo e também inclui efeitos profiláticos.

O termo "efeito terapêutico" também significa antagonizar ou inibir atividades associadas com uma doença ou distúrbio da superfície corporal do paciente, tais como processos inflamatórios da pele, psoríase,

prurido, etc., em consequência fornecendo alívio subjetivo de sintomas e melhora objetivamente identificável como observado pelo clínico ou outro observador qualificado.

5 A quantidade do agente ativo na composição deve ser terapeuticamente eficaz para o fornecimento do efeito terapêutico desejado, isto é, uma quantidade que é eficaz para atingir o propósito desejado sem efeitos colaterais indesejados (for exemplo toxicidade, irritação ou resposta alérgica).

10 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o carreador é um carreador cosmético ou farmacêutico.

O carreador pode estar na forma de ungüento, um creme, uma loção, um óleo, uma emulsão, um gel, uma pasta, um leite, um aerossol, um pó, uma espuma, uma lavagem. Mais preferivelmente, o carreador está na forma de um gel ou um creme mais preferivelmente creme óleo em água.
15 Mais preferivelmente, a fase dispersante (isto é, o carreador) é de base aquosa e compreende água como o meio de dispersão.

Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a composição é para o tratamento de uma doença ou condição selecionado de acne, infecção, inflamação, prurido, psoríase, seborréia, dermatite de contato, rosácea e uma combinação destes.
20

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o agente dermatológico é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-pruríticos, agentes anti-psoriáticos e agentes anti-acne.

25 Os agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-pruríticos, agentes anti-psoriáticos e agentes anti-acne podem ser como descritos na presente invenção acima.

Mais preferivelmente, o agente dermatológico ativo é um agente anti-acne.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o agente anti-acne é selecionado de peróxido de benzoíla, retinóide e mistura destes. Mais preferivelmente o agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

- 5 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o agente anti-acne é peróxido de benzoíla e o efeito colateral é selecionado de irritação, eritema, ferida, escamação, secura e qualquer combinação destes.

- 10 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o agente dermatológico é peróxido de benzoíla e os ditos efeitos colaterais são irritação, eritema, escamação, secura e feridas.

- Adicionalmente de acordo com uma forma de realização mais preferida da presente invenção, o agente dermatológico é um agente anti-acne que produz um efeito terapêutico manifestado em uma redução de colônias de
- 15 P. Acnes (*Propionibacterium acnes*).

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o efeito terapêutico é pelo menos uma redução de colônia logarítmica de 0,5 de P. acnes em pelo menos 90 % dos pacientes tratados.

- 20 Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o efeito terapêutico é pelo menos a redução de colônia logarítmica de 1 de P. acnes em pelo menos 60 % dos pacientes tratados. Mais preferivelmente, o efeito terapêutico é pelo menos a redução de colônia logarítmica de 1 de P. acnes em pelo menos 80 % dos pacientes tratados.

- 25 Preferivelmente a dita redução de colônia de P. acnes ocorre dentro de 2 semanas de tratamento.

Preferivelmente a dita redução de colônia de P. acnes ocorre dentro de 4 semanas de tratamento. Mais preferivelmente, o agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o agente anti-acne é peróxido de benzoíla, o efeito terapêutico é um descrito acima e os efeitos colaterais são irritação, eritema, escamação, secura e feridas.

5 De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção o óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a razão em peso do dito óxido metálico ao
10 dito sólido, agente ativo dermatológico insolúvel em água, está na faixa de 3:97 a 50:50. A razão em peso da camada de óxido metálico para o material particulado insolúvel em água sólido, também pode estar na faixa de 5:95 a 50:50, 10:90 a 50:50, 5:95 a 30:70, 10:90 a 30:70.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida
15 da presente invenção, a razão em peso do dito óxido metálico para o material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 10:90 a 20:80.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, as partículas tem um diâmetro de 0,5 - a 100 micron. Preferivelmente as partículas tem um diâmetro de 0,8 a 100 micron, mais
20 preferivelmente 1 a 50 micron and mais preferivelmente 5 a 30 micron.

Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a espessura da dita camada de óxido metálico está na faixa de 0,3 a 10 micron. Mais preferivelmente 0,3 a 3 micron e ainda mais preferivelmente 0,3 a 1 micron. A espessura da camada de óxido
25 metálico também pode estar na faixa 0,5 a 3 micron e mais preferivelmente 0,5 a 2 micron.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o carreador está na forma de um ungüento, um creme, uma loção, um óleo, uma emulsão, um gel, uma pasta, um leite, um aerossol, um pó, uma

espuma ou uma lavagem.

5 A invenção adicionalmente diz respeito a um método para tratar a condição superficial em um paciente, que compreende administrar topicamente à superfície uma composição como descrito na presente invenção.

A invenção ainda diz respeito a um método para tratar a condição superficial em um paciente, que compreende administrar topicamente à superfície uma composição que compreende material particulado revestido obtido pelo processo descrito na presente invenção.

10 Preferivelmente, o paciente é um mamífero e mais preferivelmente o mamífero é um ser humano.

O termo "tratar" ou "tratamento" como usado neste inclui qualquer tratamento de uma condição (doença ou distúrbio) associado com uma superfície do corpo do paciente, tal como a pele ou a membrana mucosa
15 e inclui inibir a doença ou distúrbio (isto é, impedir seu desenvolvimento), alívio da doença ou distúrbio (isto é, causando a regressão da doença ou distúrbio) ou o alívio das condições causadas pela doença (isto é, os sintomas da doença). As concentrações dos agentes dermatológicos que podem ser usados para o tratamento de uma doença específica ou distúrbio pode ser
20 como descrito em The Merck index an encyclopedia of chemical, drugs e biologicals / The Merck index an encyclopedia of chemical, drugs e biologicals. Rahway, NJ; Merck & Co; 1989., incorporado neste por referência em sua totalidade.

Embora as necessidades individuais possam variar, a
25 determinação de faixas ótimas para quantidades eficazes das composições está dentro da habilidade da técnica. No geral, a dosagem requerida para fornecer uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica, que pode ser ajustada por uma pessoa habilitada na técnica, variará dependendo da idade, saúde, condição física, peso, tipo e extensão da doença do receptor,

freqüência de tratamento, a natureza da terapia concorrente (se houver) e a natureza e o escopo dos efeitos desejados.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a superfície de um corpo de paciente é a pele ou a membrana mucosa.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a camada de óxido metálico libera o material particulado seguindo a aplicação tópica (administração).

Preferivelmente, o material particulado revestido é caracterizado por ter uma área de superfície na faixa de 20 a 400 m²/g, preferivelmente 50 a 250 m²/g e mais preferivelmente 80 a 180 m²/g.

Preferivelmente, o material insolúvel em água particulado é um agente ativo dermatológico como descrito acima na presente invenção, mais preferivelmente um agente anti-acne e mais preferivelmente o material particulado insolúvel em água é peróxido de benzoíla.

De acordo com uma outra de realização preferida, o sólido, matéria particulada insolúvel em água, é um retinóide.

Sem estar ligado por teoria, é assumido que o peróxido de benzoíla é liberado a partir das partículas através do revestimento de camada de óxido metálico pela extração por lipídeos disponíveis na pele. Na aplicação à pele, é assumido que os lipídeos da pele difundem-se através da camada de óxido metálico e extraem o peróxido de benzoíla presente no núcleo. Outros agentes dermatológicos podem ser similarmente liberados a partir das partículas.

A invenção, adicionalmente, diz respeito ao uso de material particulado revestido, o material particulado sendo um sólido, agente dermatologicamente ativo topicamente insolúvel em água, revestido por uma camada de óxido metálico, para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a membrana mucosa.

A invenção ainda diz respeito ao uso do material particulado revestido de acordo com o processo descrito na presente invenção, o material particulado sendo um agente dermatologicamente ativo tópico, para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a

5 membrana mucosa.

A administração tópica é, preferivelmente, para tratar a doença ou distúrbio selecionado de acne, psoríase, seborréia, rosácea dermatite de contato, infecção, inflamação, prurido e qualquer combinação destes.

A invenção ainda diz respeito a composições para o controle

10 de pragas que compreende um pesticida, o dito pesticida sendo um material particulado insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

Além disso, a invenção diz respeito a composições para o controle de pragas que compreende material particulado revestido obtido pelo

15 processo descrito na presente invenção, dito material particulado sendo um pesticida.

Revestir os com um camada de óxido metálico é altamente vantajoso. A motivação para o revestimento de óxido metálico de pesticidas é ter a toxicidade, quase em todas as categorias, reduzida em comparação com o

20 produto não revestido. O revestimento também pode ser usado para outras propriedades como o controle residual estendido (prolongar a duração da ação), reduzir a fitotoxicidade e retardar a volatilidade. Durante os anos, as autoridades limitaram o uso de pesticidas devido à grave poluição ambiental. Uma das maneiras para a redução da quantidade de pesticidas usados no

25 campo é encapsular (revestir) e controlar sua liberação ao solo. Naquele caso, quantidade menores de pesticidas serão usados por períodos mais longos de tempo tendo a mesma bioeficácia mas perigo ambiental reduzido. O valor adicionado de revestimento de sílica de pesticidas é a tolerabilidade perfeita que a sílica tem com o ambiente visto que a maioria dos solos contém grandes

quantidades de sílica.

As composições podem ser usadas para o tratamento de plantas e de solo.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, as composições são para o uso na proteção de safra.

Os pesticidas podem ser, por exemplo, um herbicida, um inseticida, um fungicida e misturas destes.

O herbicida pode ser selecionado herbicidas de tiocarbamato, herbicidas de haloacetanilida, herbicidas de nitroanilina e misturas destes.

O inseticida pode ser, por exemplo, um inseticida de organofósforo, um inseticida de carbamato, um inseticida de piretróide, inseticidas de Neonicotinóide e misturas destes.

Os pesticidas, podem ser, por exemplo, herbicidas de tiocarbamato, tais como butilato, cicloato, molinato ou vernolato; os herbicidas de haloacetanilida, tais como acetoclor, metolaclor, alaclor, butaclor ou propaclor; herbicidas de nitroanilina, tais como trifluralin, inseticidas de organofósforo, tais como paration, malation ou fonofos; inseticidas de piretróide, tais como bifentrina, permetrina, lambda-cialotrin, deltametrina, tralometrina, cipermetrina ou teflutrina; os inseticidas de carbamato, tais como tal como aldicarb; inseticidas Neonicotinóides, tais como imidacloprid ou tiametoxam e fungicidas, tais como azoxistrobina, cresoxim-metila, epoxiconazol, captan, folpet, mancozeb, carbendazim, clorotalonila, fenpropidina ou tebuconazol.

Mais preferivelmente, o pesticida é um inseticida selecionado de imidacloprid, tiametoxam, bifentrin, aldicarb e qualquer combinação destes.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, o óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

Além disso de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a razão em peso de o óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 3:97 a 50:50.

5 Adicionalmente de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a razão em peso de o óxido metálico para o dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 10:90 a 20:80.

Além disso, de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, as partículas tem um diâmetro de 0,5 a 100 micron.

10 Além disso de acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a espessura da camada de óxido metálico está na faixa de 0,3 a 10 micron.

De acordo com uma outra de realização preferida da presente invenção, as composições ainda compreende grupos orgânicos,
15 preferivelmente grupos hidrofóbicos ligados à superfície da camada de óxido metálico.

Preferivelmente os grupos hidrofóbicos são selecionados de alquil silano, dialquil silano, trialquil silano, (tais grupos alquila ainda podem ser substituídos por um ou mais átomos de flúor), aril silano (tal como benzil
20 silano ou fenil silano), diaril silano, triaril silano e misturas destes.

As definições dos grupos alquila e arila são como descritas acima com respeito ao processo.

O propósito de ligar os grupos hidrofóbicos à superfície da camada de óxido metálico é controlar (isto é, impedir) a taxa de penetração de
25 água nas partículas e, conseqüentemente controlar a liberação dos pesticidas a partir das partículas. A modificação da superfície da camada de óxido metálico pelos grupos hidrofóbicos permite o controle da liberação do pesticida a partir das partículas de uma maneira que iguale a necessidade dos pesticidas e na taxa desejada.

Preferivelmente, o inseticida é imidacloprid. Mais preferivelmente, o inseticida é imidacloprid e o dito alquil silano ou dialquil silano é metil silano ou dimetil silano.

5 As quantidades de pesticidas que podem ser usadas para uma aplicação específica, podem ser encontradas nas normas emitidas pelo ministério da agricultura de cada país.

10 Preferivelmente, as composições para o controle de pragas descritas acima ainda podem compreender um carreador, em que o dito material particulado insolúvel em água revestido é dispersado no dito carreador.

15 Desta maneira, o pesticida revestido por óxido metálico da presente invenção pode ser utilizado per-se ou na forma de misturas com um veículos carreadores dispersáveis sólidos, semi-sólidos ou líquidos e/ou outros agentes ativos compatíveis conhecidos, tais como outros pesticidas ou fertilizantes, agentes reguladores do desenvolvimento, etc., se desejado ou na forma de preparações de dosagens particulares para a aplicação específica feita a partir deste, tais como soluções, emulsões, suspensões, pós, pastas, espumas, tabletes, chapas poliméricas, aerossóis, etc e que são, desta maneira, prontos para o uso.

20 As partículas, compostas de um material particulado insolúvel em água sólido, sendo um pesticida revestido por uma camada de óxido metálico podem ser caracterizadas por características adicionais, como descrito acima na presente invenção com respeito ao processo.

EXEMPLOS:

25 Nos exemplos abaixo, todos os valores em % que se referem a uma solução estão em (p/p).

Todos os valores em %, que referem-se às dispersões estão em (p/p).

Todas as soluções usadas no exemplo abaixo refere-se a uma

solução aquosa do ingrediente indicado.

Exemplo 1: procedimento de revestimento por cristais BPO (triplo dobro)

A. Etapa de Trituração

5 3000 g de torta úmida com 75 % de BPO (75 % de BPO e 25 % de água) (Peróxido de Benzoíla) grau USP (Farchemia, Italy) foram pesados. A solução de 8250 g 0,25 % de CTAC (cloreto de cetiltrimetilamônio) foi adicionado ao um sistema de corte alto em linha (IKA LABOR PILOT). A solução de CTAC foi agitado por um agitador mecânico
10 (900 rpm) enquanto o sistema em linha trabalhou a 13700 rpm. A torta úmida de BPO foi adicionada lentamente ao recipiente. O processo de trituração foi finalizado em tamanho de cristais BPO de $d_{0,9} < 40 \mu\text{m}$ (Malvern Mastersizer 2000). O peso da dispersão foi 11300 g com 20,5 % de sólidos tendo carga de superfície positiva (potencial de +114.9mV).

15 B. Primeira Etapa de Revestimento

 A dispersão após trituração foi transferido a um recipiente de 18L sob agitação com um agitador mecânico. O pH da dispersão foi ajustado a 7,5 com 5M de solução de NaOH. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionada lentamente para obter pH = 10,00. Então o pH foi reduzido a pH 2
20 por adição de solução de 1M HCl. Uma segunda etapa de revestimento aconteceu pela adição de 4 % de solução de silicato de sódio para obter pH = 10, seguido pela acidificação com 1M HCl em pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,58 usando 5M de solução de NaOH. O potencial (potencial zeta) após o revestimento foi (-37,0) mV e o teor de sólido foi 16,67 % fora
25 daquele ensaio de BPO (por HPLC) foi 16,00 %.

C. Etapa de envelhecimento

 A dispersão de BPO revestida em sílica foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 45h para o envelhecimento. Após 24h o pH foi ajustado a 8,0 com 5M de solução de NaOH.

D. Etapa de lavagem

5 Separação e lavagem foram realizados por filtração em um funil de Buchner. A torta foi lavada cinco vezes com RO (Osmose reversa) de água. O peso da torta úmida total foi 4200 g. A torta foi dispersada com 1800 g de RO de água para obter 6000 g dispersão de sílica revestida.

E. Adição de Policação

10 O pH da dispersão foi ajustado a 8,35 usando 9 g de 5 M NaOH. 4000 g de poliquatérnio-7 a 0,5 % (poli(cloreto de acrilamida-co-dialil-dimetilamônio)) foram adicionados à dispersão de BPO sob agitação vigorosa. O potencial foi de +24,7 mV e ensaio de BPO – 21,39 %.

F. Segundo revestimento

15 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados lentamente a uma dispersão para obter pH = 10, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. Uma segunda porção de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionada para obter pH = 10, 1M de HCl foram adicionados para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,5 usando 5M de solução de NaOH. O potencial ζ após o segundo revestimento foi (-20,7) mV.

G. Envelhecimento

20 A dispersão de BPO de sílica revestida foi deixada permanecer sob agitação em temperatura ambiente por 44 horas de envelhecimento. Após 24 horas o pH foi reajustado a 8,4 com 5M de solução de NaOH. Após envelhecimento o pH foi 7,2 e o potencial foi (-24,2) mV.

H. Lavagem

25 A lavagem foi realizada da mesma maneira com no parágrafo d.

I. Adição do polímero de carga oposta

O pH da dispersão foi ajustado a 8,33 usando 10,9 g de 5 M de NaOH. A solução de Poliquatérnio-7 de (cloreto de poli(acrilamida-co-dialil-

dimetilamônio)) foi adicionada sob agitação vigorosa à dispersão de BPO revestida até uma concentração final de 0,3 %. O potencial ζ foi de +22,9 mV e ensaio de BPO foi 13,00 %.

J. Terceiro Revestimento

- 5 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados lentamente a uma dispersão para obter pH = 10, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. Uma segunda porção de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionada para obter pH = 10, 1M de HCl foram adicionados para obter pH = 2. 5M de NaOH foram adicionados para ajustar o
- 10 pH a 8,60. O potencial ζ após o segundo revestimento foi (-25,7) mV.

K. Lavagem

A lavagem foi realizada da mesma maneira como no parágrafo d.

L. Produto Final

- 15 A RO de água foi usada para dispersar a torta úmida para obter dispersão de BPO revestida tendo um ensaio de BPO de 18,98 %.

Exemplo 2: Revestimento de BPO sem Policação

A. Etapa de trituração

- 20 BPO grau USP, torta úmida (75 % de BPO e 25 % de água, Aldrich,USA) foram adicionados a uma solução de 0,3 % de CTAC (cloreto de cetiltrimetilamônio). A dispersão de BPO/CTAC foi triturada até o tamanho da partícula de BPO ser de $d_{0,9} < 40$ micron. O potencial ζ foi de +122,0mV.

B. Primeira Etapa de Revestimento

- 25 O pH da dispersão foi ajustado a 7, 2 usando 5M de solução de NaOH. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado lentamente à dispersão de BPO para obter pH = 10. O pH da dispersão foi reduzido para pH 2,12 por adição de 1M de solução de HCl. Uma segunda etapa de revestimento foi realizado por adição de 4 % de solução de silicato de sódio

para obter $\text{pH} = 10$, seguido por acidificação com 1M de HCl a $\text{pH} = 2$. O pH da dispersão foi ajustado a 8,15 usando 5M de solução de NaOH. O potencial ζ após o revestimento foi (-41,6)mV.

C. Envelhecimento e Etapas de lavagens

- 5 A dispersão de BPO de sílica revestida foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 48h de envelhecimento. Após 24h o pH foi ajustado a 8,84 usando 5M de solução de NaOH. A separação dos sólidos e a etapa de lavagem foi realizada por filtração em um funil de buchner. A torta úmida foi lavada cinco vezes com RO de água.

10 D. Segundo Revestimento

- Após a lavagem o pH da dispersão foi ajustado a 8,00. 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados lentamente a uma dispersão para obter $\text{pH} = 10$, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2$. Uma segunda porção de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter $\text{pH} = 10$. 1M de HCl foram adicionados para obter $\text{pH} = 2$, 5M de solução de NaOH foi adicionado para ajustar o pH a 8,16. O potencial ζ após o segundo revestimento foi -30.3mV.

E. Envelhecimento e lavagens

- 20 A dispersão de BPO de sílica revestida foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 48h de envelhecimento. Após 24h o pH foi ajustado a 8,15 usando 5M de solução de NaOH. A lavagem foi realizada por filtração da mesma maneira como no parágrafo C.

F. Terceiro Revestimento

- 25 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado lentamente a uma dispersão para obter $\text{pH} = 10$, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2$. Uma segunda porção de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter $\text{pH} = 10$. 1M de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2$. 5M de NaOH foi usado para ajustar o pH a 8,03.

G. Envelhecimento e Lavagem

O período de envelhecimento foi de 72h, com correções de pH a 8 a cada 24 h. A dispersão foi separada por filtração e lavada três vezes com RO de água.

H. Produto Final

- 5 A RO de água foi usada para dispersar a torta úmida de BPO revestido. O potencial ζ foi $-14,6$ mV.

Exemplo 3: Revestimento de Benzila (Revestimentos Duplos)

A. Etapa de Trituração

- 10 20 g de benzila (Aldrich, USA) foram suspensas em 180 g de solução de CTAC a 0,2 % para obter 10 % de dispersão de sólidos. A dispersão foi primeiramente misturada com homogeneizador de corte alto a 3000 rpm por 5 min. A dispersão foi triturada em processador microfluidizador M-110Y (Microfluídicos) para uma passagem em 15.000 psi (103,4 MPa). O tamanho da partícula de benzila após trituração foi $d(0,9) =$
15 21,83 μ m. O potencial ζ foi de $+119,7$ mV.

B. Etapas de Revestimento

- O pH da dispersão foi ajustado a 7,9. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10. 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. 4 % de solução de silicato de sódio foi
20 adicionado novamente para obter pH = 9,88. 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 7,96 usando 1M de solução de NaOH.

C. Etapa de Envelhecimento

- A dispersão foi agitada por 72h com um agitador mecânico. A
25 cada 24h o pH da dispersão foi ajustado a 8,0.

D. Separação e lavagens

O processo de separação foi realizado por centrifugação (Survall RC 5c plus). A dispersão foi transferida para tubos de centrífuga e foi separada a 3000 rpm por 6min. A torta úmida foi lavada com TDW (água

destilada tripla) e então separada em centrífuga (3000 rpm por 6 min) novamente. A torta úmida foi dispersada em TDW.

E. Adição de Poliquatérnio-6

5 A solução de 140 g de poliquatérnio-6 0,1 % foi adicionada à dispersão de benzila. A dispersão foi mantida sob agitação por 30min antes do revestimento.

F. Segundo revestimento

10 O pH da dispersão foi ajustado a 7,50. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10. 1M de solução de HCl adicionado para obter pH = 2. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado novamente ao agitador de dispersão para obter pH = 10. 1M de HCl foi adicionado para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,11 usando 1M de solução de NaOH.

G. produto final

15 Após o período de envelhecimento de 40h incluindo correção após 24 h a pH 8, a dispersão foi centrifugada a 3000 rpm por 6 min. A torta úmida foi dispersada em TDW.

Exemplo 4: Revestimento de 4,4' Dibromobenzila (revestimento triplo)

A. Trituração

20 10 g de 4,4'-Dibromobenzila (Aldrich, USA) foram suspensas em 90 g de CTAC 0,2 %. A dispersão foi primeiramente misturada com homogeneizador de corte alto (Polytron PT 6100 Kinematica) com agregados de dispersão PT-DA 6045/6 a 3000 rpm por 5 min. A dispersão então foi triturada no processador microfluidizador M-110Y (Microfluídicos) em uma
25 passagem a 15.000 psi (103,4 MPa).

B. Primeiro revestimento

O pH foi ajustado a 7,85 usando 1M de NaOH. A dispersão foi agitada com um agitador mecânico e 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10. 1M de solução de HCl foi adicionado às gotas

para obter pH = 2. 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados novamente a uma dispersão para obter pH = 10. 1M de HCl foi adicionado para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,02 usando 1M de solução de NaOH.

5 C. Envelhecimento e Lavagens

A dispersão foi agitada por 24h e então foi separada por uma centrífuga a 3000 rpm por 6min. A torta úmida foi lavada com TDW e separada novamente por centrífuga a 3000 rpm por 8min. A torta úmida foi suspensa em TDW.

10 D. Adição de Poliquatérnio-1

A solução de 150 g de poliquatérnio-1 a 0,05 % foi preparado e adicionado à dispersão de Bromo benzila. A dispersão foi mantida sob agitação por 30min antes do revestimento.

E. Segundo Revestimento

15 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados novamente para obter pH = 10. 1M de solução de HCl adicionado para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,14 usando 1M de NaOH antes da etapa de envelhecimento.

20 F. Envelhecimento e Lavagens

A dispersão foi envelhecida por 24h com agitações contínuas. A dispersão foi então separada na centrífuga a 3000rpm por 8min. A torta úmida foi dispersada em TDW e foi separada novamente pela centrífuga a 3000 rpm por 8min. A torta úmida foi dispersado novamente em TDW.

25 G. Adição de Poliquatérnio-1

A solução de 233,5 g de poliquatérnio-1 a 0,05 % foi preparada e adicionada à dispersão. A dispersão foi mantida sob agitação por 30min antes do revestimento.

H. Terceiro Revestimento

- 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10, 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados novamente para obter pH = 10. 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2. O pH da dispersão foi ajustado a 8,14 usando 1M de NaOH antes da etapa de envelhecimento.

I. Produto Final

Após o período de envelhecimento de 20h, a dispersão foi centrifugada a 3000 rpm por 6 min. A torta úmida foi dispersado novamente em TDW.

10 **Exemplo 5: Revestimento de Bifentrina (um inseticida)**

A. Trituração

- 20 g de Bifentrina (Shenzhen, China) foram dispersados em 80 g de solução de CTAC a 0,3 %. A dispersão foi triturada com homogeneizador de corte alto (Polytron PT 6100 Kinematica) com agregados de dispersão PT-DA 6045/6 em 15000 rpm por 5 min. O tamanho dos cristais após trituração foi $d(0,9) < 5 \mu\text{m}$.

B. Revestimento

- O pH da dispersão foi ajustado a 7,14 usando 1M de NaOH. 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados a uma dispersão para obter pH = 10. 1M de HCl foram adicionados para obter pH = 1,8. Uma outra porção de 4 % de silicato de sódio foi adicionado para obter pH = 10. 1M de HCl foi adicionado para obter pH = 2,2. 5M de solução de NaOH foi adicionado para correção do pH a 7.

C. Envelhecimento

- 25 A dispersão foi envelhecida por um período de 72h. Após 24h o pH foi ajustado a 8,2, após envelhecimento de 48h a 7,84 e no fim o pH foi corrigido a 7,9. A amostra foi analisada por alta resolução SEM.

D. Lavagem

A dispersão foi separada usando uma centrífuga a 6000 rpm

por 6 min e a torta úmida foi lavada com TDW. A dispersão foi centrifugada mais uma vez nas condições da amostra e a torta úmida foi dispersada novamente em TDW.

Exemplo 6: Revestimento de liga metálica (pigmento de bronze)

5 A. Dispersão no tensoativo catiônico

25,20 g de flocos de bronze (Wolstenholme international England) tendo uma cor dourada foram dispersadas por agitação vigorosa em 225,73 g de solução de cloreto de Benzalcônio a 0,5 %. O potencial ζ foi medido ser +60,1mV.

10 B. Primeiro revestimento

9,3 g de 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados lentamente a uma dispersão para obter pH = 9. 33,8 g de 1M de solução de HCl foi adicionado para obter pH = 2,8. 255,22 g de 4 % de silicato de sódio foram adicionados para obter pH = 9. 1M de HCl foi adicionado para obter pH = 1,65. Neutralização ao pH 7,66 foi realizado usando 1M de solução de NaOH. O potencial ζ da dispersão foi (-16)mv.

C. Envelhecimento e lavagem

O Envelhecimento foi realizado por 48h (incluindo correção de pH a 8 após 24 h) e uma dispersão foi separada na centrífuga a 3000 rpm por 6 min. Os flocos foram lavados com TDW e separados novamente sob as condições da amostra. A torta foi suspensa em TDW.

D. Adição de PDAC

450 g de PDAC a 0,2 % (GENAMINE PDAC de Cognis) foi adicionado aos flocos e o potencial foi medido ser +37,9mV.

25 E. Segundo Revestimento

73,05 g de 4 % de solução de silicato de sódio foram adicionados lentamente a uma dispersão para obter pH = 10,00. 158,8 g de 1M de solução de HCl foi adicionada para obter pH = 2,12. 1012,9 g de 4 % de silicato de sódio foram adicionados para obter pH = 10,5. 308,1 g de 1M

de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2,02$. O pH foi ajustado a 8,55 com 5M de solução de NaOH. O potencial após o revestimento de sílica foi (-23.8)mv.

F. Envelhecimento e Lavagem

5 A dispersão foi mantida por 48h para envelhecimento sem ajuste do pH e foi separada por filtração. A torta úmida foi lavada três vezes com RO de água. A torta úmida foi recolocada em suspensão em água.

G. Segunda Adição de PDAC

1200 g de solução de PDAC a 0,2 % (mesmo tipo como acima) foram adicionados à dispersão de flocos de bronze revestido. O
10 potencial foi +29.1mV.

H. Terceiro Revestimento

O pH da dispersão foi ajustado a 7,70 usando 1M de solução de HCl. 295,7 g de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter $\text{pH} = 10,2$. 416,7 g de 1M de solução de HCl foi adicionada para obter
15 $\text{pH} = 1,8$. 1390,6 g de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionada para obter $\text{pH} = 7,80$ e 335,5 g de 1M de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2,40$. O pH foi ajustado a 7,15 usando 5M de solução de NaOH.

I. Envelhecimento e Lavagem

Após o período de envelhecimento de 72h sem ajuste do pH ,
20 uma dispersão foi separada por filtração e a torta úmida foi lavada três vezes com RO de água.

J. Produto Final

A torta úmida foi secada no forno por três dias a 120°C para obter pó amarelo de pigmento de Bronze encapsulado por sílica.

25 **Exemplo 7: Revestimento de Tiametoxam (um inseticida)**

A. Etapa de trituração

15 % de dispersão de tiametoxam em solução CTAC a 0,3 % é preparada. A dispersão é misturada inicialmente com homogeneizador de corte alto e então triturada no processador microfluidizador M-110Y

(Microfluídicos) por 18 min a 15.000 psi (103,4 MPa) para obter distribuição de tamanho de partículas de $d_{90} < 5$ micron.

B. Etapas de Revestimento

5 O processo de revestimento é realizado em uma banho de gelo em temperatura $< 10^{\circ}\text{C}$. 10 % de solução de silicato de sódio é adicionada para obter $\text{pH} = 10$. 5M de solução de HCl é adicionada para obter $\text{pH} = 2$. O processo é repetido mais uma vez usando 10 % de silicato de sódio e 1M de HCl. O pH da dispersão é ajustado a 8 usando 5M de solução de NaOH.

C. Etapa de Envelhecimento

10 A dispersão de tiametoxam é mantida para o envelhecimento por 48h. A correção de pH a 8 usando 1M de solução de NaOH é realizado após 24h.

D. Etapa de Secagem.

15 A dispersão é secada usando um secador por pulverização (Niro MOBILE MINOR) com atomizador rotativo tendo uma temperatura de entrada de 250°C e temperatura de saída de 80°C .

Exemplo 8: Revestimento de ácido Retinóico

A. Etapa de trituração

20 20 g de ácido Retinóico (Shenzhen, China) foram suspensos em 80 g de solução de CTAC a 0,3 %. A dispersão foi misturada inicialmente com homogeneizador de corte alto a 3000 rpm por cerca de 3 min e então triturada em processador microfluidizador M-110Y por 15 min a 15.000 psi (103,4 MPa).

B. Primeiro Revestimento

25 O pH da dispersão foi ajustado a 3,5. 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter $\text{pH} = 7,00$. 1M de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2,0$. Uma outra porção de 4 % de solução de silicato de sódio foi adicionado para obter $\text{pH} = 7,0$. 1M de solução de HCl foi adicionado para obter $\text{pH} = 2$. O pH foi ajustado a 6,5 usando 1M de

solução de NaOH.

C. Envelhecimento e Lavagem

O mesmo como os exemplos do formador (envelhecimento por 48h e lavagem por filtração).

5 D. Adição de Policação

Solução de Poliquatérnio-10 a 0,5 % foi adicionado à dispersão de ácido retinóico revestido por sílica. O potencial ζ foi +15,3.

Ainda, as etapas são exatamente como descrito em exemplo 1 seção F - L

10 M. Secagem

A dispersão foi secada em um secador por pulverização (Niro MOBILE MINOR) com atomizador rotativo (temperatura de entrada 150°C, temperatura de saída 60°C).

Exemplo 9: Superfície de modificação de tiametoxam revestido

15 O Pó seco de tiametoxam revestido por sílica (produzido de acordo com o exemplo 7) é secado a 110°C por 24h em um forno. O pó seco é colocado em suspensão em tolueno seco. A dispersão é agitada levemente sob atmosfera inerte e levado ao ponto de ebulição. O dimetildimetóxi silano é adicionado às gotas à dispersão em ebulição sob condições de refluxo por
20 24h. Após o refluxo, o pó é separado por filtração e lavado duas vezes com metanol e uma vez com hexano. O pó úmido é secado em um forno por várias horas. O produto resultante é altamente hidrofóbico e terá lixiviação reduzida à água.

Exemplo 10

25 Fundamentos:

Propionibacterium acnes (P. acnes) é o organismo microaerofílico gram-positivo mais comum encontrado na pele normal. Embora este não tenha patogenicidade intrínseca, acredita-se que o P. acnes desempenha um papel principal na patogênese da acne. As preparações

anti-acne tópicas Mais presentemente disponível tais como peróxidos de benzoíla e antimicrobianos tópicos exercem seus efeitos terapêuticos através de inibição de *P. acnes* in vivo como demonstrado por um 1,0 a 2,0 redução de colônia logarítmica.

5 Objetivo de Estudo:

O propósito das investigações foi avaliado e comparado um efeito inibitório tópico de duas preparações anti-acne em níveis de *P. acnes* em voluntários saudáveis. As determinações microbiológicas quantitativas de níveis de *P. acnes* foram conduzidas antes, durante e após tratamento em

10 pacientes selecionados com contagem facial alta de *P. acnes*. Segurança e tolerância dos produtos testados também foram avaliados simultaneamente.

Projeto de estudo:

Um teste em forma aleatória em que duas formulações em gel com base em água a 4,0 % tópicas de Peróxido de Benzoíla revestida de

15 acordo com o exemplo 1 (Concentração de BPO nas ambas formulações foi 4,4 %) foram examinadas em um painel de 16 pacientes que são colonizados por *P. acnes*. O projeto foi uma divisão de face em que cada paciente aplicou cada produto em um lado da face (bochecha) de acordo com um cronograma de aleatorização. A tabela abaixo descreve os ingredientes e suas

20 concentrações (em % p/p) em cada uma das formulações testadas.

Ingrediente	Formulação A	Formulação B
Água	60,23	54,23
Suspensão a 17,5 % de BPO revestido (produzido de acordo com o exemplo #1)	25,15	25,15
Suspensão a 50 % de palmitato de octila (produzido de acordo com a patente U. S. 6.303.149)	0	6
glicerol	6	6
Propileno glicol	3	3
Hidróxido de sódio a 20 %	1,75	1,75
Ácido cítrico a 20 %	1,6	1,6
Carbopol ultrez 10	0,87	0,87
Dimeticona	0,3	0,3
Álcool cetílico	1	1
D. S. EDTA	0,1	0,1

Desde então é conhecido, que o óleo pode ter um efeito na redução da irritação, palmitato de octila foi usado na formulação B para

avaliar se um óleo tem um efeito na diminuição da irritação.

Plano de tratamento:

- O tratamento foi duas vezes ao dia por 28 dias consecutivos. Aproximadamente 0,2 ml de cada um dos produtos testados foi aplicado à área da bochecha designada e esfregado por cerca de 5 segundos. A cada paciente foi dada uma amostra de ambos produtos testados para levar para casa e também foi dada um folheto de instrução de como aplicar os produtos em casa. Os tubos de produtos testados foram codificados "R" para a bochecha direita e "L" para a bochecha esquerda.

10 AVALIAÇÃO DE IRRITAÇÃO E TOLERÂNCIA FACIAL:

- Em cada visita matinal à instalações de teste durante dias úteis, e antes da aplicação dos produtos testados pelo técnico, as faces foram avaliadas clinicamente por um observador cego quanto as quaisquer reações anormais incluindo eritema, edema, escamação, erupções da pele, etc. Estas, se presentes, foram documentadas nas formas de registro de casos usando uma escala linear (0 a 3) para cada ponto final como segue:

- 0 = nenhuma reação anormal visível
1 = mínimo
2 = moderado
20 3 = grave

Bacteriologia Quantitativa:

- As Culturas bacteriológicas quantitativas foram obtidas a partir do local de teste (cada bochecha), uma linha de base (0) e de duas e quatro semanas. A densidades totais de *P. acnes* são calculadas e relatadas como $\log_{10}$ cfu por cm^2 . Os dados foram analisados e comparados por usando teste estatísticos apropriados, tal como testes em pares.

Resultados:

Reações Clínicas:

Houveram muito poucas reações clínicas . Nenhuma irritação

de pele ou eritema foi observado. Um paciente (#04) relatou queimadura/ferida branda (grau 1) nos dias 7, 8 e 9 apenas em ambas bochechas e escamação mínima (grau 1) nos dias 8 até 12 também em ambas bochechas após o que a escamação diminuiu. Essas reações foram transitórias e esporádicas, e não persistiram a despeito a aplicações de produtos continuadas. Essas reações desenvolveram igualmente ambos os produtos de teste. Ele também observou "secura" em ambas bochechas. Durante o curso do estudo, o paciente #04 também relatou a visita a um salão de bronzeamento em uma base regular, o que pode ter contribuído para a escamação. Um outro paciente (#07) desenvolveu escamação branda (grau 1) em ambas bochechas por cinco dias consecutivos apenas.

Eficácia:

A redução líquida na contagem de P. acnes comparadas a base da linha (em $\log_{10}/\text{cm}^2$) para cada tratamento como mostrada na Tabela 2. A redução de log média na semana 2 por "A" foi 2,16 e "B" 2,4. Na semana 4, a redução de log média por "A" foi 2,64 e por "B" 2,94. O número de pacientes atingindo vários graus de P. acnes de inibição é resumida na Tabela 3. Na semana 2, o número de pacientes atingindo 1,0 de redução de log com "A" foi 14 até 16 e para "B", 13 até 16. Para semana 4, a proporção de pacientes mostram vários graus de inibição foi comparado por ambos produtos com "A" produzindo $> 1,0$ de inibição de log em 87 % dos pacientes, e "B" produzindo $> 1,0$ de inibição de log em quase 94 % dos pacientes. Deste modo, ambos produtos testados produzem uma redução estatística altamente significativa de P. acnes tanto na semana 2 quanto na semana 4 (testes t- em pares, $P < 0,001$).

Conclusão e Discussão:

Ambas formulações (A e B) produzem uma rápida redução altamente significativa em P. acnes. A magnitude da redução é comparada com aquelas formulações de 5 a 10 % de peróxido de benzoíla não revestida. As formulações de 5 a 10 % de BPO não revestida são conhecidas por causar

- irritação de moderada a grave em até 25 % dos usuários e irritação branda em até 50 % dos usuários. A tolerabilidade destas formulações foi excelente; apenas um paciente teve episódios de queimadura e ardência junto com secura/escamação em ambas bochechas. Os outros participantes não
- 5 apresentaram sinais de irritação e não tiveram sintomas adversos neurossensoriais. Ainda, os resultados obtidos a partir da formulação B mostra que os efeitos colaterais reduzidos originaram-se a partir do revestimento de BPO com a camada de óxido metálico e não a partir do óleo (palmitato de octila), presente na formulação.

$$\frac{P. \text{ acnes} - \text{Log/cm}^2}{}$$

Mudança da rede da linha de base										
Linha de base			Semana 2		Semana 4		Semana 2		Semana 4	
#	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
01	6.38	6.34	3.35	3.06	3.31	3.00	-3.03	-3.28	-3.07	-3.34
02	6.71	6.71	5.36	3.55	4.93	3.33	-1.35	-3.16	-1.78	-3.38
03	6.54	6.52	4.02	4.19	3.16	3.02	-2.52	-2.33	-3.38	-3.50
04	7.03	7.04	3.11	3.25	2.87	2.87	-3.92	-3.78	-4.16	-4.16
05	6.56	6.52	3.15	3.15	2.98	2.54	-3.41	-3.37	-3.58	-3.98
06	7.07	7.05	4.16	4.24	3.54	3.39	-2.89	-2.81	-3.51	-3.66
07	6.78	6.79	2.93	3.77	2.78	3.02	-3.85	-3.02	-4.00	-3.77
08	6.65	6.67	4.95	4.18	4.78	3.90	-1.70	-2.50	-1.88	-2.77
09	6.45	6.40	5.19	3.93	3.15	2.87	-1.26	-2.47	-3.30	-3.52
10	5.23	5.26	4.22	4.32	4.16	3.93	-1.01	-0.93	-1.07	-1.33
11	6.59	6.56	4.41	4.08	3.93	3.81	-2.18	-2.48	-2.66	-2.74
12	6.45	6.41	4.15	3.22	2.93	2.85	-2.30	-3.20	-3.52	-3.57
13	5.38	5.47	5.20	4.74	4.81	4.20	-0.18	-0.73	-0.57	-1.27
14	6.34	6.34	3.41	4.08	2.84	2.74	-2.94	-2.26	-3.50	-3.60
15	7.18	7.18	6.42	6.29	6.28	6.23	-0.75	-0.89	-0.90	-0.95
16	7.33	7.33	6.10	6.15	5.95	5.81	-1.23	-1.18	-1.37	-1.51
Média	6.54	6.54	4.38	4.14	3.90	3.59	-2.16	-2.40	-2.64	-2.94
Desvio	0.56	0.55	1.07	0.94	1.14	1.07	1.14	0.97	1.19	1.07
Padrão										
A vs. B										
Testes - T										
Em par	0.6723		0.1701			0.0126		0.1736		0.0148
Estudantes	0.9852		0.4952			0.4405		0.5203		0.4569
A Prorrogado (Testes - T em par)			0.0000			0.0000				
B Prorrogado (Testes - T em par)			0.0000			0.0000				
			A = batelado #060327			B = Batelado #060328				

Tabela 3

Proporção de pacientes que mostram vários graus de inibição de P. acnes.

Semana 2		
Redução de Log	A	B
<0,5	1/16	0/16
0,5 — 0,99	1/16	3/16
1,0	14/16	13/16

Semana 4		
Redução de Log	A	B
<0,5	0/16	0/16
0,5 — 0,99	2/16	1/16
1,0	14/16	15/16

5 Exemplo 11: Revestimento de Cloreto de Paládio

PdCl_2 é um catalisador inorgânico muito versátil por lote de reações orgânicas. Esta catalisador é usado na maior parte como um catalisador homogêneo (o catalisador é miscível no meio orgânico). Revestimento de pó imiscível em sílica pode produzir um catalisador heterogêneo. Este catalisador pode ser facilmente separado a partir da mistura da reação e portanto pode ser usado para catalisar as reações em meio aquoso.

A. Etapa de Trituração

Um pó de PdCl_2 é colocado em suspensão em solução de CTAC a 0,5 % (Poliquatérnio-1). A dispersão é primeiro misturada com homogeneizador de corte alto (Polytron PT 6100 Kinematica) com agregados de dispersão PT-DA 6045/6 em 3000 rpm por cerca de 3 min. A dispersão então é triturada em processador microfluidizador M-110Y (microfluídicos) por 15 min a 15.000 psi (103,4 MPa). O potencial ζ de pó de PdCl_2 após trituração é >0 .

20 B. Primeiro Revestimento

O pH inicial é ajustado a 7. 4 % de solução de silicato de sódio é adicionada para obter pH = 10, seguido pela acidificação à dispersão por 1

M de HCl para obter $\text{pH} = 2$. A primeira etapa é repetida mais uma vez pelo uso de 4 % de solução de silicato de sódio e 1M de HCl. Então o pH é ajustado a 8 por um período de envelhecimento.

C. Envelhecimento e Lavagem

- 5 O mesmo como os exemplos do formador (envelhecimento por 48h com correção de pH a 8 e lavagem por filtração)

D. Adição de um 2º Policação

- 10 Solução de 0,5 % em uma outra de PDAC (Poliquatérnio-6) é adicionada à dispersão de cloreto de paládio de revestida por sílica. A concentração final de PDAC é ajustada a 0,2 %. O potencial ζ é >0 .

E. Segundo revestimento

É realizado como no parágrafo B.

F. Envelhecimento e Lavagem

- 15 É realizado como no parágrafo C, o produto final é obtido como a dispersão colocando-se a torta úmida em suspensão com TDW

G. Secagem

A dispersão é secada pelo secador por pulverização (Niro MOBILE MINOR) com atomizador rotativo (temperatura de entrada 250 C, temperatura de saída 80 C).

20 Exemplo 12: Revestimento de Alumina de Cristais de Benzila

Aluminato de sódio é polimerizado ao hidróxido de alumínio por acidificação da solução até o ponto isoelétrico em $\text{pH} \sim 6$.

A. Etapa de Trituração

- 25 Os cristais de benzila são triturados em solução de CTAC a 0,3 % pela primeira mistura com homogeneizador de corte alto e então trituração da dispersão em homogeneizador de alta pressão (microfluidizador).

B. Primeiro Revestimento

O pH é ajustado a 4. A porção de solução de 5 % de aluminato de sódio é adicionada para obter $\text{pH} = 10$ seguido por acidificação com 1M de

solução de HCl para obter $\text{pH} = 6$ formando espécies $\text{Al}(\text{OH})_2$ e $\text{Al}(\text{OH})_3$. O primeiro estágio é repetido por uso de aluminato de sódio e acidificação com HCl. O pH é ajustado a 8 com 1M de solução de NaOH.

C. Envelhecimento e Lavagem

- 5 A dispersão é mantida por envelhecimento por 48h mantendo o $\text{pH} = 8$. A dispersão é separada por filtração e a torta úmida é lavada por RO de água. A torta úmida é recolocada em suspensão em RO de água para obter sólidos a 20 %.

D. Adição de Policação

- 10 O pH da dispersão é ajustado a 8. Solução de PDAC a 0,6 % é preparada e é adicionada à dispersão de benzila alumina revestida para obter a concentração total de PDAC de 0,2 %.

E. Segundo Revestimento

Mesmo como a etapa B

- 15 F. Envelhecimento e Lavagem

Mesmo como a etapa C

G. Adição de Policação

Mesmo como a etapa D

H. Terceiro Revestimento

- 20 Mesmo como a etapa B

I. Envelhecimento e Preparação Final do Produto

Mesmo como a etapa C

J. Etapa adicional de secagem por pulverização da dispersão

- 25 A dispersão é secada pelo secador por pulverização para obter pó amarelo fino de cristais de benzila revestida de alumina.

Exemplo 13: Revestimento de cristais de benzila com camadas de óxidos metálicos diferentes

Neste caso as oportunidades são numerosas. As camadas misturadas, tais como sílica/alumina/sílica, alumina/alumina/sílica,

titânia/alumina/sílica etc, são praticáveis. O seguinte exemplo descreverá camadas misturadas de alumina e sílica. Neste exemplo não existe necessidade de usar polycation visto que a superfície da alumina em $\text{pH} = 4$ tendo uma carga positiva tornando a deposição de sílica na superfície de alumina espontânea.

A. Etapa de trituração

Cristais de benzila são triturados em suspensão de CTAC em 0,3 % pela primeira mistura com homogeneizador de corte alto e então a trituração da dispersão em homogeneizador de alta pressão (microfluidizador).

B. Primeiro revestimento

O pH é ajustado a 4. A porção de solução de aluminato de sódio a 5 % é adicionada para obter $\text{pH} = 10$ seguido por acidificação com 1M de solução de HCl para obter $\text{pH} = 6$ formando espécies $\text{Al}(\text{OH})_2$ e $\text{Al}(\text{OH})_3$. O primeiro estágio é repetido por uso de aluminato de sódio e acidificação com HCl. O pH é ajustado a 8 com 1M de solução de NaOH.

C. Envelhecimento e lavagem

A dispersão é mantida por envelhecimento por 48h mantendo o $\text{pH} = 8$. A dispersão é separada por filtração e a torta úmida é lavada por RO de água. A torta úmida é recolocada em suspensão em RO de água para obter sólidos a 20 %

D. Adição de Polycation

O pH da dispersão é ajustado a 8. Solução de PDAC a 0,6 % é preparada e é adicionada à dispersão de benzila revestida de alumina para obter concentração total de PDAC a 0,2 %.

E. Segundo revestimento

Mesmo como a etapa B

F. Envelhecimento e lavagem

Mesmo como a etapa C

G. Terceiro revestimento com sílica

O pH da dispersão é ajustada a pH 4 e o potencial ζ é medido ser > 0 . 4 % de solução de silicato de sódio é adicionada para obter pH = 10, seguido por acidificação a dispersão por 1 M de HCl para obter pH = 2. A primeira etapa é repetida mais uma vez usando 4 % de solução de silicato de sódio e 1 M de HCl. Então o pH é ajustado a 8 pelo período de envelhecimento.

H. Envelhecimento e preparação final do produto

Mesmo como a etapa C

10 **Exemplo 14: Mono-revestimento de ácido azeláico**

A. Etapa de trituração

50 g de cristais azeláicos são colocados em suspensão em 200 g de solução de CTAC a 0,3 %. A suspensão é triturada primeiro em homogeneizador de corte alto (politron 6100, Kinematica. 3000 rpm, por 3 min), e então por microfluidizador por 15 min. O potencial ζ da suspensão é > 0 .

B. Etapas de revestimento

A dispersão é agitada rapidamente com um agitador mecânico. 15 % de solução de silicato de sódio são adicionados à dispersão para obter pH = 7 seguido por acidificação a pH = 2 por adição 5N de solução de HCl. Esta etapa é repetida mais uma vez usando o mesmo silicato de sódio e soluções de HCl. O pH da dispersão é ajustado a 7,0 por uso de 5N de solução de NaOH.

C. Etapas de Envelhecimento

A dispersão é mantida por envelhecimento com agitação branda por 48h em que a faixa pH é mantida em 7,0.

D. Separação e preparação final do produto

A dispersão é separada por filtração. A torta úmida é lavada por algumas vezes com RO de água. A torta úmida é recolocada em

suspensão em RO de água para obter dispersão de sólidos a 20 %.

A dispersão pode ser secada pelo secador por pulverização para obter pó seco.

Exemplo 15: Medições BET das amostras

5 1. Preparação de pó de partículas de núcleo-casca (amostra A)

100 g de óleo de parafina de sílica encapsulada (produzido de acordo com a patente US 6.303.149) foram secada em um forno a 60 C. O pó seco foi suspenso em hexano para extrair o óleo a partir do núcleo seguido por filtração e recolocando-se as cápsulas em suspensão em hexano novamente.

10 Após 4 ciclos de extração e lavagem o material de núcleo, a sílica remanescente foi secada no forno a 60° C por dois dias.

2. Preparação de pó de bromobenzila revestido por sílica (amostra B)

100 g de dispersão de bromobenzila de sílica revestida (de acordo com o exemplo #4) foram filtradas em um funil de buchner. A torta úmida foi secada no forno a 60° C por dois dias.

3. Medições BET

Ambos os pós foram desgaseificados a 60° C por 30 minutos sob vácuo alto antes da medição. As medições BET foram realizadas em equipamentos de SA3100 (Coulter). A área da superfície foi calculada usando isoterma de absorção isotérmica. Os resultados são dados abaixo em m²/g:

Amostra A: 2.771

Amostra B: 91.725

Enquanto esta invenção tem sido mostrada e descrita com referência a suas formas de realização referidas, será entendido por aqueles habilitados na técnica que muitas alternativas, modificações e variações podem ser feitas a partir destes sem divergir do espírito e escopo da invenção. Conseqüentemente, é pretendido abranger todas tais alternativas, modificações e variações que estão dentro do espírito e escopo amplo das reivindicações anexas.

- Todas as publicações, patentes e aplicações de patente mencionadas neste relatório descritivo são neste incorporadas em sua totalidade por referência dentro do relatório descritivo, até o mesmo ponto como se cada publicação individual, patente ou aplicação de patente foi
- 5 especial e individualmente indicada pode ser incorporadas nestas por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para revestir um material particulado insolúvel em água, sólido, com um óxido metálico, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 (a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

(b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material
10 particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e

(c) envelhecer a dita camada de revestimento.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende submeter o material particulado revestido a uma ou mais etapas de precipitação de sal de óxido metálico, seguido pelo
15 tratamento de envelhecimento.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido, com um primeiro aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma
20 dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo;

(b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido, pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste;

(c) envelhecer a dita camada de revestimento para obter o
25 primeiro material particulado revestido;

(d) contatar o primeiro material particulado revestido com um segundo aditivo catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito primeiro material particulado revestido tendo um potencial zeta positivo e que ainda processa a dispersão através das etapas (b) e (c) para obter um

material particulado revestido processado adicional.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende repetir a etapa (d) uma ou duas vezes adicionais.

5 5. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro e o dito segundo aditivo catiônico são os mesmos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro e o dito segundo aditivo catiônico são diferentes.

- 10 7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a etapa (c) ainda, compreende, após o envelhecimento, separar o material particulado revestido do meio aquoso de dispersão e, opcionalmente, enxaguar e dispersar novamente o ingrediente ativo revestido obtido em um meio aquoso.

15 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) compreende contatar a dita dispersão obtida em (a) com um sal de óxido metálico sob condições a fim de precipitar o sal de óxido metálico na superfície do material particulado, produzindo uma camada de revestimento neste.

20 9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) compreende adicionar um sal de óxido metálico ao meio aquoso para produzir um pH de 7 a 11 e acidificar o meio aquoso para produzir um pH de 1 a 3.

25 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) compreende ajustar o pH da dispersão obtida em (a) a um valor na faixa de 5,5 a 8 antes de adicionar o sal de óxido metálico.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) é repetida pelo menos 1 a

3 vezes adicionais.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) é repetida uma vez adicional.

5 13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a etapa (c) compreende elevar o pH a um valor na faixa de 6,5 a 9,5 e misturar a suspensão neste pH por um período de pelo menos 12 h.

10 14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o dito potencial zeta positivo na etapa (a) é menor do que +150mV.

15 15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 12, caracterizado pelo fato de que o dito potencial zeta na etapa (d) é menor que +150mV.

16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o dito material particulado é um ingrediente farmacêutico, cosmético ou agroquimicamente ativo.

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o dito material particulado é um agente dermatologicamente ativo.

20 18. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o dito agente dermatologicamente ativo é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-prurífticos, agentes anti-psoriáticos, agentes anti-acne e combinações de qualquer um dos acima.

25 19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que dito agente anti-acne é peróxido de benzoíla, retinóide e misturas destes.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o dito agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o dito material particulado é um pesticida.

5 22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o dito óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

10 23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o dito sal de óxido metálico é selecionado de silicato de sódio, silicato de potássio, aluminato de sódio, aluminato de potássio, titanato de sódio, titanato de potássio, zirconato de sódio, zirconato de potássio e misturas destes.

24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o aditivo catiônico é selecionado de um tensoativo catiônico, um polímero catiônico e misturas destes.

15 25. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro aditivo catiônico é um tensoativo catiônico selecionado de sais de amônio monoalquilquaternários, sais de amônio dialquil quaternários e misturas destes.

20 26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que os ditos sais de amônio monoalquilquaternários são selecionados de cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetiltrimetilamônio (CTAC), brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), cloreto de lauriltrimetilamônio, cloreto de esteariltrimetilamônio, cloreto de cetilpiridínio e misturas destes.

25 27. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o dito sal de amônio dialquil quaternário é o cloreto de diestearildimetilamônio.

28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 6, caracterizado pelo fato de que o dito segundo aditivo catiônico é um

polímero catiônico.

29. Processo de acordo com a reivindicação 24 ou 28, caracterizado pelo fato de que dito polímero catiônico é selecionado de poli(etilenoimina), poli(cloreto de dimetildialilamônio), poli(cloreto de acrilamida-co-dialil-dimetilamônio), poli(cloreto de alilamina), Chitosan, polilisina e misturas destes.

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 6, caracterizado pelo fato de que o dito segundo aditivo catiônico é selecionado de alumina coloidal, óxido de cério coloidal (CeO_2), sílica revestida com alumina coloidal e misturas destes.

31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que ainda compreende secar o material particulado revestido obtido.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que dita secagem ocorre por um método selecionado de secagem por pulverização, liofilização, secagem em forno, secagem a vácuo, leito fluidizado.

33. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que ainda que compreende modificar quimicamente a superfície do material particulado revestido.

34. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que compreende ligar grupos hidrofóbicos à superfície da camada de óxido metálico.

35. Processo de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que a modificação da superfície química compreende reagir grupos de silanol na superfície da camada de óxido metálico com precursores selecionados de monoalotrialkil silano, dialodialquil silano, trialkil silano, monoalcotrialkil silano, dialcoxidialquil silano, trialkoxialquil silano e misturas destes.

36. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o revestimento de camada de óxido metálico do material particulado revestido tem uma largura de 0,3 a 10 micron.

5 37. Material particulado revestido, caracterizado pelo fato de que é obtido pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

10 38. Composição farmacêutica, cosmética ou cosmecêutica para a administração tópica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo e uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas compreendendo um agente dermatologicamente ativo insolúvel em água, sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

15 39. Composição de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que o dito agente dermatologicamente ativo é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-pruríticos, agentes anti-psoriáticos, agentes anti-acne e misturas destes.

20 40. Composição de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o dito agente anti-acne é selecionado de peróxido de benzoíla, um retinóide e misturas destes.

 41. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizada pelo fato de que o dito óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

25 42. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 38 a 41, caracterizada pelo fato de que o dito material particulado revestido é caracterizado por ter uma área de superfície de 20 a 400 m²/g.

 43. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 38 a 42, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do

dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 3:97 a 50:50.

44. Composição de acordo com a reivindicação 43, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de cerca de 10:90 a cerca de 20:80.

45. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 38 a 44, caracterizada pelo fato de que o dito material particulado revestido tem um diâmetro de 0,5 a 100 microns.

46. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 38 a 45, caracterizada pelo fato de que a espessura da dita camada de óxido metálico está na faixa de 0,3 a 10 microns.

47. Composição para a administração tópica, caracterizada pelo fato de que compreende:

- uma pluralidade de partículas, cada uma das ditas partículas que compreende a agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico e

- um veículo;

a dita composição tendo efeitos colaterais reduzidos pelo menos, essencialmente, o mesmo efeito terapêutico em comparação com uma composição de referência; a diferença entre a dita composição e a composição de referência estando no último é que o agente ativo não é revestido.

48. Composição de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito veículo é um veículo cosmético ou farmacêutico.

49. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 ou 48, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento de uma doença ou condição selecionada de acne, infecção, inflamação, prurite, psoríase, seborréia, dermatite de contato, rosácea e uma combinação destes.

50. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 49, caracterizada pelo fato de que dito agente ativo dermatológico é selecionado de agentes anti-fúngicos, agentes antibacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-prurícticos, agentes anti-psoriáticos e agentes anti-acne.

51. Composição de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que o dito agente anti-acne é selecionado de peróxido de benzoíla, retinóide e misturas destes.

52. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 51, caracterizada pelo fato de que o dito agente anti-acne é peróxido de benzoíla e os ditos efeitos colaterais são irritação, eritema, escamação, secura e picadas.

53. Composição de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o dito agente dermatológico é um agente anti-acne que produz um efeito terapêutico manifestado em uma redução de colônias de P. acnes.

54. Composição de acordo com a reivindicação 53, caracterizada pelo fato de o dito efeito terapêutico é pelo menos uma redução de colônia logarítmica de 0,5 de P. acnes em pelo menos 90 % dos pacientes tratados.

55. Composição de acordo com a reivindicação 53, caracterizada pelo fato de que o dito efeito terapêutico é pelo menos a redução de colônia logarítmica de 1 de P. acnes em pelo menos 60 % dos pacientes tratados.

56. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 53 a 55, caracterizada pelo fato de que o dito agente anti-acne é peróxido de benzoíla.

57. Composição de acordo com a reivindicação 56, caracterizada pelo fato de que os ditos efeitos são irritação, eritema,

escamação, secura e picadas.

58. Composição de acordo com a reivindicação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 57, caracterizada pelo fato de que o dito óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

59. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 58, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do dito óxido metálico ao dito agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, está na faixa de 3:97 a 50:50.

60. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do dito óxido metálico ao dito agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, está na faixa de 10:90 a 20:80.

61. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 60, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas tem um diâmetro de 0,5 a 100 micron.

62. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 61, caracterizada pelo fato de que a espessura da dita camada de óxido metálico é de 0,3 a 10 micron.

63. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 38 a 62, caracterizada pelo fato de que o veículo está na forma de um unguento, um creme, uma loção, um óleo, uma emulsão, um gel, uma pasta, um leite, um aerossol, um pó, uma espuma ou uma lavagem.

64. Método para o tratamento de uma condição superficial em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar topicamente à superfície, uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 38 a 63.

65. Método para o tratamento de uma condição superficial em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar

topicamente à superfície, uma composição que compreende material particulado revestido como definido na reivindicação 37.

5 66. Método de acordo com as reivindicações 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que a dita superfície é a pele ou a membrana da mucosa.

67. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que a dita condição superficial é uma doença ou distúrbio selecionados de acne, infecção, inflamação, prurite, psoríase, seborréia, dermatite de contato, rosácea e uma combinação destes.

10 68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 64 a 67, caracterizado pelo fato de que a dita camada de óxido metálico libera o material particulado seguindo a dita administração tópica.

15 69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 68, caracterizado pelo fato de que o dito material particulado insolúvel em água sólido é peróxido de benzoíla.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 68, caracterizado pelo fato de que o dito material particulado insolúvel em água sólido é um retinóide.

20 71. Uso de material particulado revestido, o material particulado sendo um sólido, agente dermatologicamente ativo, topicamente insolúvel em água, revestido por uma camada de óxido metálico, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a membrana mucosa.

25 72. Uso de material particulado revestido de acordo com a reivindicação 37, o material particulado sendo um agente dermatologicamente ativo tópico, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para a administração tópica na pele ou a membrana mucosa.

73. Uso de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a dita administração tópica é para o tratamento de uma doença ou

distúrbio selecionado de acne, psoríase, seborréia, dermatite de contato, infecção, rosácea, inflamação e uma combinação destes.

5 74. Composições para o controle de pragas, caracterizadas pelo fato de que compreendem um pesticida, o dito pesticida tendo a material particulado insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.

75. Composições para o controle de pragas, caracterizadas pelo fato de que compreendem o material particulado revestido de acordo com a reivindicação 37, o dito material particulado sendo um pesticida.

10 76. Composição de acordo com a reivindicação 74 ou 75, caracterizada pelo fato de que é para o uso na proteção de safra.

77. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 76, caracterizada pelo fato de que o dito pesticida é selecionado de um herbicida, um inseticida, um fungicida e misturas destes.

15 78. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 77, caracterizada pelo fato de que dito óxido metálico é selecionado de Sílica, Titânia, Alumina, Zircônia, ZnO e misturas destes.

20 79. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 78, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 3:97 a 50:50.

25 80. Composição de acordo com a reivindicação 79, caracterizada pelo fato de que a razão em peso do dito óxido metálico ao dito material particulado insolúvel em água sólido, está na faixa de 10:90 a cerca de 20:80.

81. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 80, caracterizada pelo fato de que o dito material particulado revestido tem um diâmetro de cerca de 0,5 a 100 microns.

82. Composição de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 74 a 81, caracterizada pelo fato de que a espessura da dita camada de óxido metálico é de cerca de 0,3 a 10 micron.

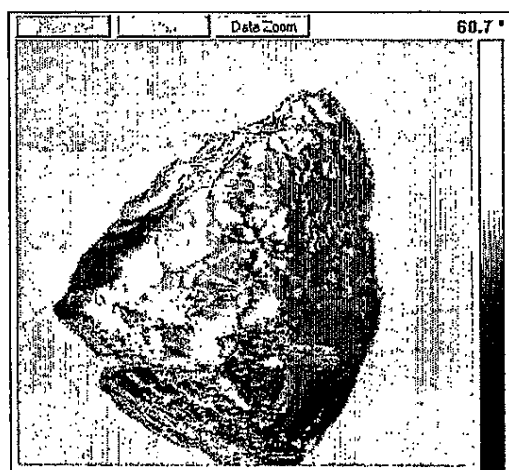
5 83. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 82, caracterizada pelo fato de que ainda compreende grupos hidrofóbicos ligados à superfície da camada de óxido metálico.

84. Composição de acordo com a reivindicação 83, caracterizada pelo fato de que os ditos grupos hidrofóbicos são selecionados de alquil silano, aril silano e misturas destes.

10 85. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 84, caracterizada pelo fato de que os ditos inseticidas são imidacloprid, tiametoxam e misturas destes.

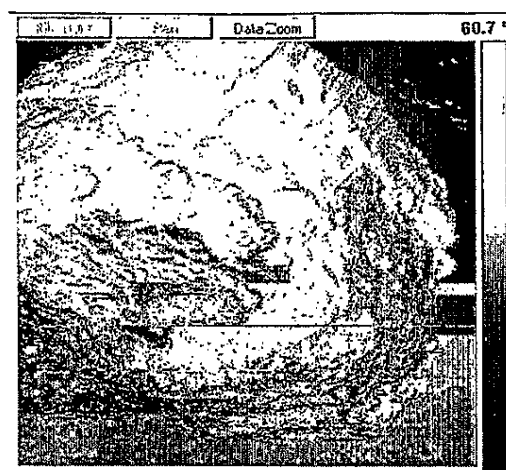
86. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 85, caracterizada pelo fato de que o dito inseticida é imidacloprid ou tiametoxam e o dito alquil silano é metil silano.

15 87. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 74 a 86, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo, em que o dito material particulado insolúvel em água revestido é dispersado no dito veículo.



0.0 5.0μm

FIG. 1a



0.0 5.0μm

FIG. 1b

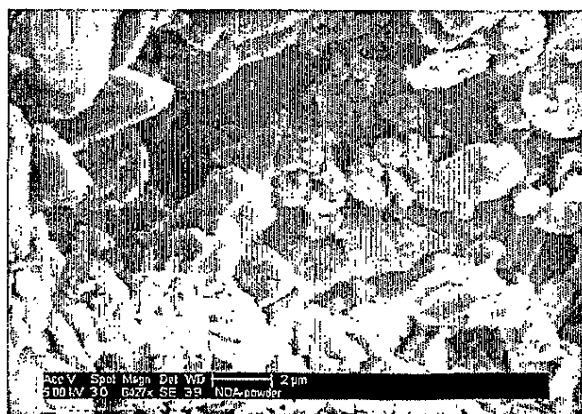


FIG. 2a

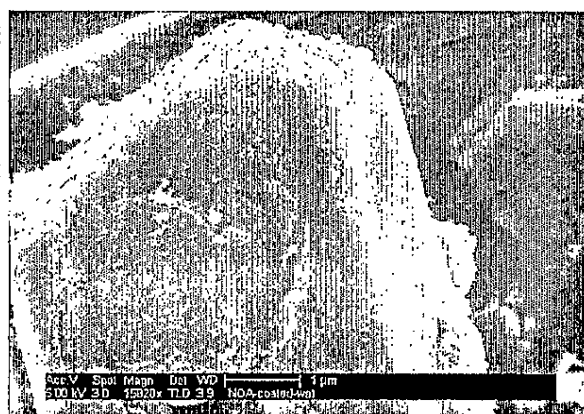


FIG. 2b

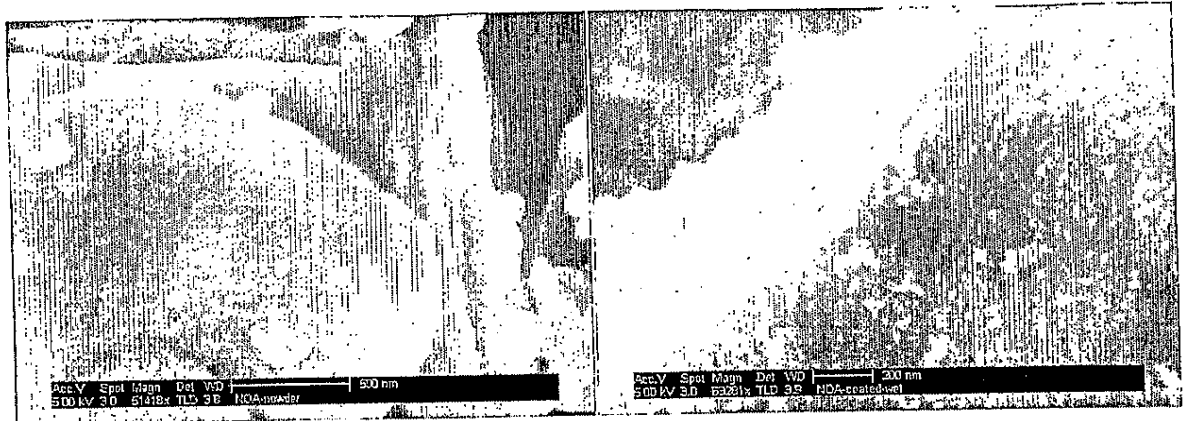


FIG. 2c

FIG. 2d



FIG. 3a

FIG. 3b

RESUMO

“PROCESSO PARA REVESTIR UM MATERIAL PARTICULADO INSOLÚVEL EM ÁGUA, SÓLIDO, COM UM ÓXIDO METÁLICO, MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO
5 PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO SUPERFICIAL EM UM INDIVÍDUO, E, USO DE MATERIAL PARTICULADO REVESTIDO”

A invenção a processo para revestir um material particulado insolúvel em água sólido, com um óxido metálico que compreende: (a) contatar o material particulado insolúvel em água sólido com um aditivo
10 catiônico em um meio aquoso para obter uma dispersão do dito material particulado tendo um potencial zeta positivo; (b) revestir o material particulado insolúvel em água sólido pela precipitação de um sal de óxido metálico na superfície do material particulado, formando uma camada de óxido metálico neste e (c) envelhecer a dita camada de revestimento. A
15 invenção ainda diz respeito ao material particulado obtido pelo processo e a composições que compreendem o material particulado insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico, o material particulado sendo um agente ou um pesticida dermatologicamente ativos. A invenção adicionalmente diz respeito a métodos de tratar uma condição superficial em
20 um paciente usando-se composições que compreendem agente dermatologicamente ativo insolúvel em água sólido, revestido por uma camada de óxido metálico.