

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 936**

51 Int. Cl.:

A61K 8/11 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2017 PCT/EP2017/055434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2017 WO17153468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2017 E 17708553 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3426223**

54 Título: **Una composición antitranspirante con protección frente al olor de larga duración**

30 Prioridad:

09.03.2016 EP 16382105

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

02.03.2021

73 Titular/es:

LA SUPERQUIMICA, S.A. (100.0%)

Av. Carrilet, 293-297

08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

**ERRA LOZANO, MARINA;
FLORIACH GUAL, NURIA y
RUANO ALDEA, MARTA**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 808 936 T3

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

DESCRIPCIÓN

Una composición antitranspirante con protección frente al olor de larga duración

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente europea 16382102.1 presentada el 9 de marzo de 2016.

La presente invención se refiere al campo de los antitranspirantes y desodorantes. En particular, a microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, antitranspirantes y desodorantes no irritantes, que tienen uno o más
10 agentes activos antitranspirantes encapsulados, y a composiciones que las contienen. Asimismo, se refiere a procedimiento para su preparación y a sus usos como agente antitranspirante y desodorante.

ANTECEDENTES

15 Las composiciones antitranspirantes y desodorantes son productos para cuidado personal muy populares usados para prevenir o eliminar la transpiración y el olor corporal causado por la transpiración. La mayoría de las composiciones antitranspirantes usadas comúnmente incluyen al menos un ingrediente activo antitranspirante que minimiza o previene la secreción de la transpiración mediante el bloqueo o la obstrucción de los conductos de las glándulas sudoríparas. Adicionalmente, la mayoría de las composiciones desodorantes usadas comúnmente incluyen al menos
20 un agente activo desodorante que minimiza, previene y/o elimina el mal olor asociado a la transpiración.

Estas composiciones antitranspirantes y desodorantes usadas normalmente son efectivas en mayor o menor grado, pero en su mayoría tienen un efecto que dura menos de una serie de horas, y normalmente no más de 24 horas y con frecuencia considerablemente menos.

25 Los ingredientes activos antitranspirantes usados normalmente son sales que contienen aluminio y/o sales que contienen zirconio; preferentemente sales que contienen aluminio de ácidos inorgánicos fuertes. Estas sales en contacto con la transpiración entran en los conductos sudoríparas mediante difusión o convección y reaccionan con los componentes básicos de la transpiración bloqueando la misma. Sin embargo, tales compuestos causan
30 frecuentemente irritación al contacto con la piel, produciendo en algunos casos dermatitis. Estos agentes activos antitranspirantes también atacan los tejidos celulósicos debido a la liberación de ácidos fuertes a partir de las sales. Debido a este hecho, la industria de los antitranspirantes se ha alejado del uso de estos ingredientes activos antitranspirantes.

35 Se han desarrollado ingredientes activos antitranspirantes menos o nada irritantes. Desafortunadamente, la mayoría de estas composiciones que se han usado para reducir la irritación de la piel también reducen significativamente la eficacia antitranspirante y/o el efecto antitranspirante de larga duración. En particular, se ha descrito el uso de sales que contienen aluminio de ácidos débiles como ingredientes activos antitranspirantes no irritantes. Sin embargo, estos compuestos han demostrado ser mucho menos efectivos en la inhibición de la transpiración y asimismo no previenen
40 los olores tan bien como las sales de ácidos fuertes usadas convencionalmente. El uso de microcápsulas de quitosano cargadas con ingredientes activos, como desodorantes, es conocido desde US2003/0147963.

Por tanto, de lo que se conoce del estado de la técnica se deriva que sigue existiendo la necesidad de desarrollar composiciones antitranspirantes y desodorantes no irritantes con protección antitranspirante de larga duración y
45 protección del olor.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los inventores han descubierto que una microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende
50 una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados, donde la microcápsula tiene un porcentaje de reticulación comprendido desde 20 hasta 40 % expresado en valores de absorbancia, exhibe una protección de larga duración de hasta 72 horas sin provocar irritación de la piel en el área de aplicación. Además, las microcápsulas de la presente invención que comprenden quitosano permiten tener una actividad dual como antitranspirante y desodorante; y permiten también reducir la cantidad terapéutica efectiva del agente activo
55 antitranspirante sin comprometer el efecto antitranspirante y desodorante. Esto es debido al hecho que las microcápsulas de la invención contienen una cantidad de ingredientes activos antiperspirantes encapsulados comprendido desde el 92% al 98% en peso del peso de la microcápsula.

Asimismo, las microcápsulas de la presente invención son también ventajosas ya que tienen la estabilidad apropiada
60 para ser incluidas en todos los tipos de composiciones antitranspirantes y desodorantes usadas comúnmente sin comprometer la liberación controlada del ingrediente activo antitranspirante que está encapsulado dentro de la microcápsula.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados, donde la microcápsula tiene un porcentaje de reticulación comprendido desde 20 hasta 40 % expresado en valores de absorbancia.

5

El segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se ha definido en el primer aspecto de la invención, que comprende: i) preparar una solución acuosa ácida del quitosano poniendo en contacto una solución acuosa ácida con el quitosano; ii) añadir el ingrediente activo antitranspirante encapsulado a la solución obtenida en la etapa (i) para obtener la solución A; iii) preparar una solución acuosa del alginato y la genipina para obtener la solución B; iv) añadir la solución B a la solución A y mezclar la emulsión resultante durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 6 horas para obtener una microcápsula húmeda de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados; y v) secar por pulverización la microcápsula húmeda obtenida en la etapa (iv).

15

El tercer aspecto de la invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica tópica que comprende una cantidad efectiva de microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se han definido en el primer aspecto de la invención, junto con excipientes o vehículos tópicos apropiados cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

20

El cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se han definido en el primer aspecto de la invención o, alternativamente, la composición cosmética o farmacéutica tópica, tal y como se ha definido en el tercer aspecto de la invención, como agente antitranspirante y desodorante.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1, sección A, muestra la estructura interna de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención, y la sección B muestra las reticulaciones de la genipina entre las cadenas de quitosano. Ch representa la bicapa de cadenas de quitosano que forman parte de la capa externa de las microcápsulas; G representa las reticulaciones de la genipina que une las dos capas de quitosano, y A representa las cadenas de alginato que forman parte de la capa interna de las microcápsulas.

La FIG. 2 muestra la imagen de SEM (imagen de Microscopía electrónica de barrido) a una amplificación de 500X. La Sección (A) muestra las microcápsulas intactas del Ejemplo 1 tras haber sido sometidas durante tres meses a 40 °C; y la Sección (B) muestra las microcápsulas rotas del Ejemplo Comparativo 1 tras haber sido sometidas durante tres meses a 25 °C.

La FIG. 3 muestra la imagen de microscopía electrónica a una amplificación de 3000X. La sección (A) muestra la estructura de las microcápsulas del ejemplo 1 de la presente invención donde el ingrediente activo antiperspirante encapsulado está homogéneamente distribuido en la microcápsula; y la sección (B) muestra la estructura "coraza-núcleo" ("core-shell") de la microcápsula del Ejemplo comparativo 3 donde el ingrediente activo antiperspirante encapsulado está dentro del núcleo de la microcápsula y la superficie no-homogénea de la microcápsula está enfatizada en marca blanca.

45

La FIG. 4 muestra la imagen de microscopía electrónica a una amplificación de 3000X. La sección (A) muestra la estructura de las microcápsulas del Ejemplo 1 de la presente invención que tiene desde 92% hasta 98% en peso del ingrediente activo antiperspirante en peso de la microcápsula dentro de la microcápsula; y la sección (B) muestra la estructura "coraza-núcleo" ("core-shell") de la microcápsula del ejemplo comparativo 3 donde el ingrediente activo antiperspirante no encapsulado está enfatizado en marca blanca.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los términos usados en el presente documento en esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, se han de entender en el sentido habitual conocido en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos usados en la presente solicitud se exponen a continuación y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que una definición que se exponga expresamente proporcione una definición más amplia.

Para los fines de la invención, cualquier intervalo dado incluye tanto el límite inferior como el superior del intervalo. Los intervalos dados, tales como los de temperaturas, tiempos y similares, se debe considerar que son aproximados, a menos que se indique específicamente.

El término "porcentaje (%) en peso" se refiere al porcentaje de cada ingrediente de la microcápsula o composición relativo al peso total.

El término "porcentaje (%) de reticulación" se refiere en el presente documento al porcentaje de reticulación de la genipina de las microcápsulas de la invención expresado en valores de absorbancia. Este valor se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$(\%) \text{ de reticulación} = ([A_{nx} - A_x]/A_{nx}) \times 100$$

10 donde A_{nx} es el valor de la absorbancia para los grupos amino libres en las microcápsulas sin reticulación, y A_x es el valor de la absorbancia para los grupos amino libres en la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina.

Las absorbancias ópticas se midieron a una temperatura de 25 °C y a una longitud de onda de 570 nm con un espectrofotómetro UV-Vis (Perkin Elmer) usando una solución de glicina para la curva patrón. Esta determinación se llevó a cabo a partir de mediciones de absorbancia usando la ley de Beer-Lambert (véase Schmid, F.X. "Optical spectroscopy to characterize protein conformation and conformational changes. In Protein Structure: A Practical Approach", T.E. Creighton, ed., IRL Press, Oxford, GB, 1997, págs. 261-297) en el ensayo de la ninhidrina (Mi, F. L., Tan, Y. C., Liang, H. C., Huang, R. N., & Sung, H. W. "In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin". *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2001, vol. 12(8), págs. 835-850) usando espectroscopía UV (Perkin Elmer).

El proceso para medir los valores de absorbancia comprende:

1) Preparación de una curva patrón:

25 Preparar concentraciones conocidas de una solución de glicina (0,2-1 ml). Añadir agua destilada a todos los tubos de ensayo para llevar el volumen hasta 4 ml. Añadir 1 ml de solución de ninhidrina a todos los tubos de ensayo, agitarlos con formación de vórtice y colocarlos en un baño de agua hirviendo durante 15-20 minutos. Enfriar hasta temperatura ambiente y añadir 1 ml de solución de etanol a cada tubo de ensayo. Ajustar el espectrofotómetro a 570 nm y trazar la curva de la absorbancia frente a la concentración a 570 nm. La absorbancia cero se corresponde con un blanco
30 preparado con 4 ml de agua destilada y 1 ml de ninhidrina. La determinación de la constante (K) se lleva a cabo mediante la siguiente fórmula:

$$A_{\text{glicina}} = K \cdot c_{\text{glicina}}$$

35 siendo A el valor de absorbancia de la glicina y siendo c la concentración de la glicina;

2) Preparación de la solución de ninhidrina

Preparación de la solución A: Se mezclaron 1,05 g de ácido cítrico, 10 ml de NaOH (1,0 M) y 0,04 g de $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, después se añadió H_2O desionizada hasta 25 ml;

40 Preparación de la solución B: Se añadió 1 g de ninhidrina a 25 ml de éter monometílico de etilenglicol. Se combinaron las dos soluciones A y B y se agitaron durante 45 min, y después se almacenaron en una botella oscura.

3) Determinación de las absorbancias (A_{nx} y A_x):

45 Determinación de A_{nx} : Se añadieron 10 mg de las microcápsulas de alginato-quitosano no reticulado a 4 ml de solución de ninhidrina (pH 3,5), y se mantuvieron durante 20 min a 100°C. Transcurrido este tiempo, las microcápsulas de alginato-quitosano no reticulado se separaron mediante centrifugación. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de isopropanol al 50 % v/v, y después se leyó la absorbancia óptica A_{nx} de la solución a 570 nm.

50 Determinación de A_x : Se añadieron 10 mg de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina a 4 ml de solución de ninhidrina (pH 3,5), y se mantuvieron durante 20 min a 100°C. Transcurrido este tiempo, las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina se separaron mediante centrifugación. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de isopropanol al 50 % v/v, y después se leyó la absorbancia
55 óptica de la solución a 570 nm.

El término "relación en peso" se refiere a la proporción de los pesos de los dos ingredientes necesaria para promover el efecto cosmético o terapéutico tras su aplicación. En particular, la proporción de los pesos del quitosano y el ingrediente antitranspirante; o la proporción de quitosano y alginato necesaria para promover el efecto antitranspirante
60 y desodorante de larga duración sin irritación de la piel.

El término "tamaño de partícula" se refiere al tamaño de las micropartículas medido en μm . La medición se efectuó con un aparato apropiado mediante técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, la determinación

microscópica utilizando un microscopio de barrido electrónico (SEM). En la presente invención el tamaño de partícula se midió mediante un analizador de tamaño de partícula Mastersizer 2000. Tal aparato usa una técnica de difracción láser para medir el tamaño de las partículas. Funciona midiendo la intensidad de la luz dispersada, a medida que pasa un rayo láser a través de una muestra de partículas dispersadas. Estos datos se analizan después usando el modelo de propósito general para calcular el tamaño de las partículas que han creado el patrón de difracción, asumiendo una forma esférica de las partículas.

Los términos "distribución del tamaño de partícula" o "PSD" tienen el mismo significado y se usan de modo intercambiable. Se refieren al porcentaje de las micropartículas dentro de un determinado intervalo de tamaños. El término "D90" se refiere al valor de la distribución del tamaño de partícula en el que al menos un 90 % de las micropartículas tienen un tamaño inferior o igual al valor dado. Asimismo, el término "D50" se refiere al valor de la distribución del tamaño de partícula en el que al menos un 50 % de las micropartículas tienen un tamaño inferior o igual al valor dado.

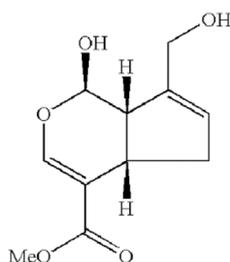
El término "farmacéuticamente aceptables" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para su uso en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones con uso médico.

Los términos "cosméricamente aceptables" o "dermatológicamente aceptable" tienen el mismo significado y se usan de modo intercambiable en el presente documento. Se refieren a aquellos excipientes o vehículos adecuados para su uso en contacto con la piel humana sin una excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad y respuesta alérgica, entre otras.

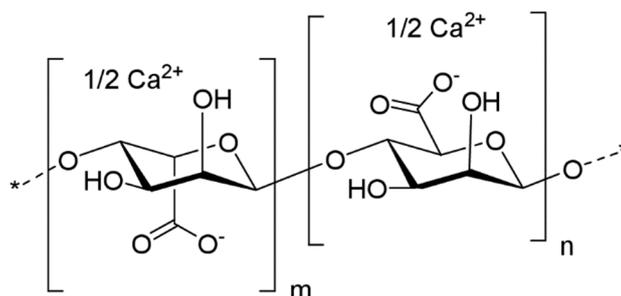
El término "cantidad efectiva del ingrediente activo antitranspirante" se refiere a la cantidad de ingrediente activo antitranspirante que proporciona el efecto terapéutico y/o cosmético tras su aplicación sobre la piel (que es un efecto antitranspirante y/o desodorante). El término "cantidad efectiva de las microcápsulas" se refiere a la cantidad de microcápsulas que incluye la cantidad efectiva del ingrediente activo antitranspirante que proporciona el efecto terapéutico o cosmético tras su aplicación sobre la piel.

Las expresiones "microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina" o "GCAC" tienen el mismo significado y se usan de modo intercambiable. Se refieren a microcápsulas compuestas por una capa externa formada por dos cadenas de quitosano reticuladas con genipina y una capa interna formada por alginato. La estructura interna de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención se muestra en la Fig. 1.

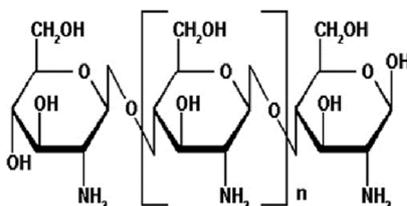
Los términos "genipina" o "genipin" tienen el mismo significado y se usan de modo intercambiable en el presente documento. Ambas son la denominación común internacional (DCI) del (1*R*,2*R*,6*S*)-2-hidroxi-9-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[4.3.0]nona-4,8-dieno-5-carboxilato de metilo que es un glucósido iridoide presente en frutos tales como la *Gardenia jasminoides Ellis*. Su estructura química se corresponde con la siguiente fórmula:



Los términos "ácido alginico", "algina" o "alginato" tienen el mismo significado y se usan de modo intercambiable. Se refieren a un copolímero lineal con bloques homopoliméricos con uniones (1-4) de β -D-manuronato (M) y residuos de su epímero C-5 α -L-guluronato (G), respectivamente, unidos covalentemente entre sí en diferentes bloques o secuencias. Los monómeros pueden aparecer en bloques homopoliméricos de residuos G (bloques G) consecutivos, residuos M (bloques M) consecutivos o residuos M y G alternantes (bloques MG). Su estructura química se corresponde con la siguiente fórmula:



El término "quitosano" se refiere a un polisacárido lineal compuesto por D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina con uniones β -(1-4) distribuidas aleatoriamente. Es biodegradable y biocompatible y es capaz de formar un complejo poliónico con polímeros aniónicos. Su estructura química se corresponde con la siguiente fórmula:



Los términos "reticulado" o "reticulación" se refieren, en el campo de la ciencia de los polímeros sintéticos, al uso de reticulaciones para promover una diferencia en las propiedades físicas de los polímeros. El término "reticulaciones" se refiere a enlaces que unen una cadena polimérica a otra o a diferentes partes del mismo polímero, y estos enlaces pueden ser covalentes o iónicos. El término "reticulador" o "agente de reticulación" se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de reticular las cadenas poliméricas. En la presente invención, el término "porcentaje de reticulación" se refiere a la cantidad de reticulaciones de la genipina que une la bicapa de quitosano expresada en porcentaje en peso respecto al peso de la microcápsula. Los enlaces que unen la genipina y el quitosano se crean mediante la reacción del grupo amino primario de las cadenas de quitosano con los átomos de oxígeno de la genipina para obtener grupos éster y anillos de 1,2,3,4-tetrahidropiridina (véase la Fig. 1).

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención es aquella que comprende un porcentaje de reticulación comprendido donde 22 % hasta 37 % expresado en valores de absorbancia. En una realización preferente, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención es aquella que comprende un porcentaje de reticulación comprendido donde 25 % hasta 35 % expresado en valores de absorbancia; más preferentemente comprendido entre un 28 % y un 31 % expresado en valores de absorbancia. Esto es ventajoso porque las microcápsulas que tienen el porcentaje de reticulación anteriormente mencionado son estables cuando se incluyen en cualquier composición antitranspirante y/o desodorante usada normalmente.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina es aquella en la que: la cantidad de genipina está comprendida desde 0,001 % hasta 5 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de alginato está comprendida desde 1 % hasta 20 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de quitosano está comprendida desde 1 % hasta 20 % en peso del peso de la microcápsula; la relación en peso entre el quitosano y la sal ingrediente activo antitranspirante encapsulada está comprendida desde 1:2 hasta 1:50; y la relación en peso entre el quitosano y el alginato está comprendida desde 1:1 hasta 4:1. En una realización preferente, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina es aquella en la que: la cantidad de genipina está comprendida desde 0,001 % hasta 3 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de alginato está comprendida desde 1 % hasta 10 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de quitosano está comprendida desde 1 % hasta 10 % en peso del peso de la microcápsula; la relación en peso entre el quitosano y la sal ingrediente activo antitranspirante encapsulada está comprendida desde 1:5 hasta 1:50; y la relación en peso entre el quitosano y el alginato está comprendida desde 1:1 hasta 4:1.

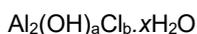
En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina es aquella en la que: la cantidad de genipina está comprendida desde 0,001 % hasta 1 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de alginato está comprendida desde 1 % hasta 3 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de quitosano está comprendida desde 1,5 % hasta 4 % en peso del peso de la microcápsula; la relación en peso entre el quitosano y la sal ingrediente activo antitranspirante encapsulada está comprendida desde 1:10 hasta 1:40; y la relación en peso entre el quitosano y el alginato está comprendida desde 1:1 hasta 2:1.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina es aquella donde: la cantidad de genipina es del 0,004 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de alginato es del 1,2 % en peso del peso de la microcápsula; la cantidad de quitosano es del 2,4 % en peso del peso de la microcápsula; la relación en peso entre el quitosano y la sal ingrediente activo antitranspirante encapsulada es de 1:40; y la relación en peso entre el quitosano y el alginato es de 2:1.

La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención comprende uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados. El término ingrediente activo "antitranspirante" se refiere a cualquier compuesto que tiene actividad antitranspirante.

Para los fines de la invención, el término ingrediente activo "antitranspirante encapsulado" se refiere a cualquier compuesto que tiene actividad antitranspirante que está en el interior de las microcápsulas de la invención. Ingredientes activos antitranspirantes apropiados para la presente invención pueden incluir sales metálicas astringentes, especialmente sales inorgánicas y orgánicas de aluminio, zirconio y zinc, y mezclas de las mismas. Incluso más específicamente, los ingredientes activos antitranspirantes pueden incluir sales o materiales que contienen aluminio y/o zirconio tales como, por ejemplo, haluros de aluminio, clorhidrato de aluminio, hidroxihaluros de aluminio, oxihaluros de zirconio, hidroxihaluros de zirconio, y mezclas de los mismos.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una sal que contiene aluminio de fórmula:



donde:

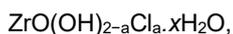
a está comprendido desde 2 hasta 5;

la suma de a y b es 6;

x está comprendido desde 1 hasta 6; y

a, b y x se seleccionan entre el grupo que consiste en un valor de número entero o no entero.

En una realización alternativa, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una sal de zirconio de fórmula:



donde:

a está comprendido desde 1,5 hasta 1,87;

x está comprendido desde 1 hasta 7; y

a y x se seleccionan entre el grupo que consiste en un valor de número entero o no entero.

Algunos ejemplos de sales que contienen aluminio apropiadas para la presente invención incluyen, si bien no se limitan a las mismas, el clorhidrato de aluminio hidratado ($[\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el sesquiclorhidrato de aluminio hidratado ($[\text{Al}_2(\text{OH})_4,5\text{Cl}_{1,5}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el diclorhidrato de aluminio hidratado ($[\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{Cl}_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el clorhidrato de aluminio hidratado (sal clorhidrex que contiene aluminio) - propilenglicol (PG) o polietilenglicol (PEG) ($[\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl}] \cdot n\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ o $\text{H}(\text{OCH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$), el sesquiclorhidrato de aluminio hidratado - PG o PEG, el diclorhidrato de aluminio hidratado - PG o PEG, y el hidróxido de aluminio hidratado ($\text{Al}(\text{OH})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), sales de hidróxido de aluminio y cloruro de zirconio hidratadas tales como el triclorosilano de zirconio y aluminio hidratado ($[\text{Al}_{3,8}\text{Zr}(\text{OH})_{12,4}\text{Cl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el hidróxido de aluminio hidratado, tetracloruro de zirconio ($[\text{Al}_3\text{Zr}(\text{OH})_{11,6}\text{Cl}_{3,2}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el hidróxido de zirconio pentaclorofenol hidratado ($[\text{Al}_3\text{Zr}(\text{OH})_{23}\text{Cl}_5] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el hidróxido de zirconio octaclorohidrato ($[\text{Al}_6\text{Zr}(\text{OH})_{20}\text{Cl}_8] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el triclorosilano de aluminio y zirconio hidratado - glicina ($[\text{Al}_{3,8}\text{Zr}(\text{OH})_{12,4}\text{Cl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$), el hidróxido de aluminio tetracloruro de zirconio hidratado - glicina, el hidróxido de aluminio pentaclorofenol zirconio hidratado - glicina, el hidróxido de aluminio, octaclorhidrato zirconio - glicina, la sal potásica de sulfato de aluminio ($\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), undecilenoil aminoácidos de colágeno de aluminio, el sulfato de aluminio + lactato de aluminio ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 + \text{Na}_2\text{HAl}(\text{OOCCHOHCH}_3)_2 \cdot (\text{OH})_6$), el bromuro de aluminio cloruro sódico ácido glicólico, el sesquiclorhidrato de aluminio, hidróxido de aluminio, hidratado ($\text{Al}_2\text{Br}(\text{OH})_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), el cloruro de aluminio hidratado ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), compuestos complejos de zinc y sodio, complejos de cerio y lantano y sales que contienen aluminio de ácidos grasos.

- En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la sal que contiene aluminio encapsulada de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos halohidrato de aluminio, halohidrato de aluminio-zirconio, nitrohidrato de aluminio y mezclas de los mismos. Preferentemente, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la sal que contiene aluminio encapsulada de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención es sesquiclorhidrato de aluminio.
- 5 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una sal que contiene aluminio encapsulada en una cantidad comprendida desde 92 % hasta 98 % en peso del peso de la microcápsula. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una sal que contiene aluminio encapsulada en una cantidad comprendida desde 92 % hasta 98 % en peso del peso de la microcápsula. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención donde el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una sal que contiene aluminio encapsulada en una cantidad comprendida desde 92 % hasta 98 % en peso del peso de la microcápsula obtenible por el procedimiento de la invención está considerada parte de la invención.
- 10 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención es aquella que tiene una distribución del tamaño de partícula D90 comprendida desde 10 μm hasta 80 μm ; preferentemente, una distribución del tamaño de partícula D90 comprendida desde un tamaño de distribución D90 comprendido desde 20 μm hasta 80 μm ; más preferentemente, comprendida desde 20 μm hasta 60 μm .
- 15 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de las microcápsulas del primer aspecto de la invención. El procedimiento para la fabricación de estas microcápsulas comprende: i) preparar una solución acuosa ácida del quitosano poniendo en contacto una solución acuosa ácida con el quitosano; ii) añadir la sal que contiene aluminio a la solución obtenida en la etapa (i) para obtener la solución A; iii) preparar una solución acuosa del alginato y la genipina para obtener la solución B; iv) añadir la solución B a la solución A y mezclar la emulsión resultante durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 6 horas para obtener una microcápsula húmeda de alginato-quitosano reticulado con genipina; y v) secar por pulverización la microcápsula húmeda obtenida en la etapa (iv). Este procedimiento permite obtener las microcápsulas estables del primer aspecto de la invención con el porcentaje de reticulación apropiado para ser estables en las composiciones antitranspirantes usadas comúnmente y permite la liberación prolongada del ingrediente activo antitranspirante encapsulado desde las microcápsulas de la invención para tener un efecto antitranspirante y desodorante de larga duración.
- 20 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la mezcla de la solución A y la solución B de la etapa (iv) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 6 horas para obtener una microcápsula húmeda de alginato-quitosano reticulado con genipina. El periodo de tiempo mencionado permite obtener las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención con un porcentaje de reticulación comprendido desde 20 % hasta 40 %. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, donde cuando la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina forma parte de una composición de pulverización, entonces la mezcla de la solución A y la solución B de la etapa (iv) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 2 horas hasta 3 horas; preferentemente desde 2,5 horas hasta 3 horas. En una realización alternativa, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, donde cuando la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina forma parte de una composición de aplicador de bola (*roll-on*), entonces la mezcla de la solución A y la solución B de la etapa (iv) se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 4 horas hasta 6 horas; preferentemente desde 4,5 horas hasta 5 horas.
- 25 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la etapa (v) se lleva a cabo mediante secado por pulverización donde la temperatura de entrada está comprendida desde 170 °C hasta 210 °C; la temperatura de salida está comprendida desde 102 °C hasta 119 °C; y el flujo de alimentación está comprendido desde 2 hasta 15 ml/min. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la etapa (v) se lleva a cabo mediante secado por pulverización donde la temperatura de entrada está comprendida desde 190 °C hasta 210 °C; la temperatura de salida está comprendida desde 102 °C hasta 110 °C; y el flujo de alimentación está comprendido desde 2 hasta 15 ml/min.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la etapa (v) se lleva a cabo mediante secado por pulverización en el que la

temperatura de entrada está comprendida desde 200 °C; la temperatura de salida está comprendida desde 104 °C; y el flujo de alimentación está comprendido desde 2 y 3 ml/min.

5 En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la solución acuosa ácida de la etapa (i) es una solución de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, y mezclas de los mismos; preferentemente, la solución acuosa ácida de la etapa (i) es una solución acuosa acética. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la solución acuosa ácida de la etapa (i) tiene una concentración comprendida desde 1 hasta 15 g/l; preferentemente comprendida desde 1 hasta 10 g/l. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la solución acuosa ácida de la etapa (i) es una solución acuosa acética con una concentración comprendida desde 2,5 hasta 3 g/l; preferentemente con una concentración de 5 g/l.

15 La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de la invención se puede definir por su procedimiento de preparación tal y como se ha definido anteriormente y, por tanto, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina obtenible mediante el procedimiento anterior se considera parte de la invención. Así pues, la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina definida anteriormente es obtenible mediante el procedimiento que comprende: i) preparar una solución acuosa ácida del quitosano poniendo en contacto una solución acuosa ácida con el quitosano; ii) añadir la sal que contiene aluminio a la solución obtenida en la etapa (i) para obtener 20 la solución A; iii) preparar una solución acuosa del alginato y la genipina para obtener la solución B; iv) añadir la solución B a la solución A y mezclar la emulsión resultante durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 6 horas para obtener una microcápsula húmeda de alginato-quitosano reticulado con genipina; y v) secar por pulverización la microcápsula obtenida en la etapa (iv), es también parte de la invención.

25 Para los fines de la invención las expresiones "obtenible", "obtenido" y expresiones equivalentes se usan de modo intercambiable y, en cualquier caso, la expresión "obtenible" engloba la expresión "obtenido".

Todas las realizaciones divulgadas anteriormente para el procedimiento del segundo aspecto de la invención se aplican también para la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina obtenible mediante este 30 procedimiento.

Las microcápsulas de la presente invención pueden formar parte de una composición cosmética o farmacéutica tópica. Por tanto, la composición cosmética o farmacéutica tópica de la presente invención comprende una cantidad efectiva de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, tal y como se han definido anteriormente, junto 35 con uno o más excipientes o vehículos tópicos apropiados cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, la composición tópica es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, tal y como se han definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o vehículos tópicos apropiados farmacéuticamente aceptables. 40

En otra realización particular, la composición tópica es una composición cosmética que comprende una cantidad efectiva de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, tal y como se han definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o vehículos tópicos apropiados cosméticamente aceptables.

45 Las composiciones tópicas de la invención se pueden formular en diversas formas que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, cremas, polvos, aplicadores de barra, aplicadores de bola, pulverizadores, sólidos blandos, geles, espumas, ungüentos y pastas; preferentemente la composición está en forma de composición para pulverizar o aplicador de bola.

50 Las composiciones tópicas de la presente invención se pueden preparar mediante procesos bien conocidos en el estado de la técnica. Los excipientes y/o vehículos apropiados, y las cantidades de los mismos, pueden ser determinados fácilmente por el experto en la materia de acuerdo con el tipo de formulación que se va a preparar.

Las composiciones tópicas definidas anteriormente comprenden excipientes o vehículos apropiados para 55 administración tópica que pueden ser excipientes cosméticos o farmacéuticos. Cuando la composición está en forma de composición para pulverizar, la composición puede incluir entonces, si bien no se limita a los mismos, un vehículo, un emoliente, un tensioactivo, un propulsor y combinaciones de los mismos. Cuando la composición está en forma de composición para aplicador de bola, la composición puede incluir entonces, si bien no se limita a los mismos, un vehículo, un emoliente, un tensioactivo, un agente regulador del pH (agente de tamponamiento), conservantes y una 60 mezcla de los mismos. Los excipientes o vehículos usados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables, y se usan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada y una fácil aplicación.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, donde cuando la composición tópica de la invención está en forma de composición para pulverizar, entonces las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, tal y como se han definido anteriormente, tienen un porcentaje de reticulación comprendido desde 20 hasta 30 % en peso; preferentemente 5 comprendido desde 25 hasta 30 % en peso.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, donde cuando la composición tópica de la invención está en forma de composición para aplicador de bola, entonces las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, tal y como se han 10 definido anteriormente, tienen un porcentaje de reticulación comprendido desde 30 hasta 40 % en peso; preferentemente comprendido desde 30 hasta 35 % en peso.

Las composiciones mencionadas anteriormente pueden incluir un vehículo. Ejemplos de vehículos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el agua, el propilenglicol, el butilenglicol, alcoholes tales como el etanol, el isoporpanol, o 15 siliconas. En una realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, cuando la composición de la invención está en forma de composición para pulverizar, el vehículo se selecciona entonces entre el grupo que consiste en el etanol, la ciclometicona y mezclas de los mismos; preferentemente la ciclometicona. En una realización de la invención, 20 opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, cuando la composición de la invención está en forma de composición para aplicador de bola, el vehículo se selecciona entonces entre el grupo que consiste en el agua, la ciclometicona y mezclas de los mismos; preferentemente el agua. La cantidad de vehículo en las composiciones de la presente invención está comprendida desde 5 hasta 20 %.

25 El término "propulsor" se refiere a uno o más gases que se usan para presurizar la composición antitranspirante a fin de facilitar la salida de la composición antitranspirante del envase. Algunos propulsores pueden ser una mezcla de gases (por ejemplo, A-46, que es una mezcla de isobutano, butano y propano). Un propulsor puede estar en forma de un líquido (es decir, un gas licuado) cuando está a presión dentro del depósito del dispositivo de pulverización. Además, un propulsor puede estar en estado gaseoso dentro del espacio de cabeza del depósito. Un propulsor puede 30 estar presente tanto en forma licuada como en estado gaseoso dentro del depósito. A menos que se indique lo contrario (por ejemplo, un propulsor líquido o un propulsor gaseoso), el término propulsor se pretende que englobe la forma licuada y el estado gaseoso individualmente y colectivamente. Ejemplos de propulsores apropiados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el aire comprimido, el nitrógeno, gases inertes, el dióxido de carbono, y mezclas de los mismos. Los propulsores pueden incluir también hidrocarburos gaseosos tales como el propano, el n-butano, el 35 isobuteno, el ciclopropano y mezclas de los mismos. Hidrocarburos halogenados tales como el 1,1-difluoroetano también se pueden usar como propulsores. Algunos ejemplos no limitantes de propulsores incluyen: el 1,1,1,2,2-pentafluoroetano, el 1,1,1,2-tetrafluoroetano, el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, el trans-1,3,3,3-tetrafluoroprop-1-eno, el dimetil éter, el diclorofluorometano (propulsor 12), el 1,1-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (propulsor 114), el 1-cloro-1,1-difluoro-2,2-trifluoroetano (propulsor 115), el 1-cloro-1,1-difluoroetileno (propulsor 142B), el 1,1-difluoroetano (propulsor 152A), el monoclorodifluorometano, y mezclas de los mismos. Algunos otros propulsores adecuados para su uso incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el A-46 (una mezcla de isobutano, butano y propano), el A-31 (isobutano), el A-17 (n-butano), el A-108 (propano), el AP70 (una mezcla de propano, isobutano y n-butano), el AP40 (una mezcla de propano, isobuteno y n-butano), AP30 (una mezcla de propano, isobutano y n-butano), y el 152A (1,1-difluoroetano). Preferentemente, el propulsor se selecciona entre el grupo que consiste en el butano, el isobutano, el 40 propano, el dimetil éter y mezclas de los mismos. La cantidad de propulsor en las composiciones de la presente invención está comprendida desde 15 hasta 90 % en peso.

El término agente "emoliente" se refiere a un material que suaviza y calma la piel a fin de corregir la sequedad y la descamación de la piel, lubricando la superficie de la piel, promoviendo la retención de agua en la piel, y modificando 50 la textura del producto. Algunos ejemplos de agentes emolientes tópicos apropiados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el propilenglicol, polipropilenglicoles (tal como el dipropilenglicol, el tripropilenglicol, etc.), el dietilenglicol, el trietilenglicol, el PEG-4, el PEG-8, el 1,2-pentanodiol, el 1,2-hexanodiol, el hexilenglicol, la glicerina, alcoholes monohídricos C2 a C20, alcoholes dihídricos o polihídricos C2 a C40, alquil éteres de alcoholes monohídricos o polihídricos, emolientes de silicona volátiles tales como el ciclopentasiloxano, emolientes de silicona no volátiles tales 55 como la dimeticona, aceites minerales, polidecenos, la vaselina, y combinaciones de los mismos. La cantidad de agente emoliente en las composiciones de la presente invención está comprendida desde 1 hasta 95 %.

El término "tensioactivo" se refiere a un material que reduce la tensión superficial de un líquido y la tensión interfacial entre dos líquidos, permitiéndoles una difusión más fácil. Los tensioactivos tienen una cabeza hidrófila que es atraída 60 hacia las moléculas de agua y una cola hidrófoba que repele el agua y simultáneamente se une al aceite y la grasa de la suciedad. Estas fuerzas opuestas desprenden la suciedad y la suspenden en el agua, teniendo la capacidad de eliminarla de superficies tales como la piel humana, textiles y otros sólidos, cuando los tensioactivos se disuelven en agua. Ejemplos de agentes tensioactivos apropiados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, tensioactivos no

iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos zwitteriónicos y mezclas de los mismos. Ejemplos de tensioactivos específicos apropiados para la presente invención incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el aceite de ricino hidrogenado, el polioxietilen-2-estearil éter, el polioxietilen-20-estearil éter, y mezclas de los mismos. Un aceite de ricino hidrogenado adecuado que se puede usar en la presente composición es aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado. La cantidad de tensioactivo en las composiciones de la presente invención está comprendida desde 0,01 hasta 5 %.

El término "conservante" se refiere a un material que previene o reduce o ralentiza el crecimiento microbiano, siempre que la estabilidad de la solución no se vea afectada. Preferentemente el conservante es cualquier material orgánico conservante que no cause daño al aspecto del tejido. Ejemplos de agentes conservantes apropiados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, conservantes solubles en agua que incluyen compuestos orgánicos de azufre, compuestos halogenados, compuestos orgánicos cíclicos de nitrógeno, aldehídos de bajo peso molecular, parabenos, materiales de propanodiol, isotiazolinonas, compuestos cuaternarios, benzoatos, alcoholes de bajo peso molecular, ácido deshidroacético, compuestos fenilo y fenoxi, o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de conservantes solubles en agua disponibles en el mercado incluyen una mezcla de aproximadamente un 77 % de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona y aproximadamente un 23 % de 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, un conservante de amplio espectro disponible en forma de una solución acuosa al 1,5 % con el nombre comercial Kathon® CG de Rohm and Haas Co.; el 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, disponible con el nombre comercial Bronidox L® de Henkel; el 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, disponible con el nombre comercial Bronopol® de Inolex; la 1,1'-hexametileno-bis(5-(p-clorofenil)biguanida), conocido comúnmente como clorhexidina, y sus sales, por ejemplo, con los ácidos acético y diglucónico; una mezcla 95:5 de 1,3-bis(hidroximetil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona y carbamato de 3-butil-2-yodopropinilo, disponible con el nombre comercial Glydant Plus® de Lonza; la N-[1,3-bis(hidroximetil)2,5-dioxo-4-imidazolidinil]-N,N'-bis(hidroximetil)urea, conocida comúnmente como diazolidinil urea, disponible con el nombre comercial Germall® II de Sutton Laboratories, Inc.; la N,N"-metileno-bis{N'-[1-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-imidazolidinil]urea}, conocida comúnmente como imidazolidinil urea, disponible, por ejemplo, con el nombre comercial Abiol® de 3V-Sigma, Uicide U-13® de Induchem, Germall 115® de Sutton Laboratories, Inc.; la polimetoxi oxazolidina bicíclica, disponible con el nombre comercial Nuosept® C de Hüls America; el formaldehído; el glutaraldehído; la poliaminopropil biguanidina, disponible con el nombre comercial Cosmocil CQ® de ICI Americas, Inc., o con el nombre comercial Mikrokil® de Brooks, Inc; el ácido deshidroacético; y la benzisotiazolinona disponible con el nombre comercial Koralone® B-119 de Rohm and Hass Corporation. La cantidad de conservante en las composiciones de la presente invención está comprendida desde 0,0001 hasta 0,5 %.

Los términos "agente de espesamiento" o "espesante" o "agente de viscosidad", que se usan de modo intercambiable en el presente documento, se refieren a un material que aumenta su viscosidad sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Espesantes adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, espesantes naturales y sintéticos o semi-sintéticos que proceden de diversas fuentes y que consisten en estructuras moleculares muy diferentes que incluyen polisacáridos, proteínas, alcoholes, siliconas o ceras. Ejemplos de espesantes apropiados incluyen el alcohol cetílico, el alcohol estearílico, la cera de carnauba y el ácido esteárico, y derivados celulósicos tales como la hidroxietilcelulosa, la goma guar, la goma de algarrobo, la goma de xantano y la gelatina.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes, tales como fragancias, y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en formulaciones tópicas.

La composición de la presente invención puede contener ingredientes activos adicionales, tales como, por ejemplo, agentes desodorantes, agentes antitranspirantes adicionales no encapsulados y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en composiciones antitranspirantes y desodorantes tópicas.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la composición comprende adicionalmente uno o más ingredientes activos desodorantes adicionales. El término ingrediente activo "desodorante" se refiere a cualquier material tópico que es conocido o de otra manera efectivo en la prevención y la eliminación del mal olor asociado a la transpiración. Agentes activos desodorantes adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en agentes antimicrobianos (por ejemplo, bactericidas, fungicidas), materiales que absorben el mal olor, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos pueden comprender el bromuro de cetil-trimetilamonio, el cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de bencetonio, el cloruro de diisobutil fenoxi etoxi etil dimetil bencil amonio, la N-lauril-sarcosina de sodio, la N-palmitil-sarcosina de sodio, la N-lauroil-sarcosina, la N-miristoil glicina, la N-lauril-sarcosina de potasio, el cloruro de trimetilamonio, el clorhidroxi-lactato de aluminio y sodio, el citrato de trietilo, el cloruro de tricetilmetil amonio, el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi difenil éter, la 3,4,4'-triclorocarbanilida, diaminoalquil amidas tales como la L-lisina hexadecil amida, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, especialmente sales de zinc, y ácidos de las mismas, sales de metales pesados de piritiona, especialmente la piritiona de zinc, el fenolsulfato de zinc, el farnesol, y mezclas de los mismos. La cantidad de ingrediente activo desodorante puede estar comprendida desde 0,001 % hasta 2 % en peso.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la composición comprende adicionalmente uno o más ingredientes activos antitranspirantes no encapsulados adicionales. Para los fines de la invención, el término ingrediente activo "antitranspirante no encapsulado" se refiere a cualquier compuesto con actividad antitranspirante que forma parte de la composición cosmética o farmacéutica y que se encuentra fuera de las microcápsulas de la invención. Todas las realizaciones descritas anteriormente para los "ingredientes activos antitranspirantes encapsulados" de la invención se aplican también para los "ingredientes activos antitranspirantes no encapsulados" adicionales. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, el ingrediente activo antitranspirante no encapsulado, tal y como se ha definido anteriormente, es una sal que contiene aluminio, una sal que contiene zirconio y mezclas de las mismas; más preferentemente, el ingrediente activo antitranspirante no encapsulado, tal y como se ha definido anteriormente, es una sal que contiene aluminio es una sal que contiene aluminio.

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la relación en peso entre la cantidad del ingrediente activo antitranspirante no encapsulado adicional y el ingrediente activo antitranspirante encapsulado está comprendida desde 4:1 hasta 1:2, preferentemente la relación en peso está comprendida desde 2:1 hasta 1:1. En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anterior o posteriormente, la cantidad del ingrediente activo antitranspirante no encapsulado adicional está comprendida desde 10 % hasta 40 % en peso del peso del ingrediente activo antitranspirante encapsulado. Estas composiciones son ventajosas ya que son composiciones no irritantes que tienen un efecto dual, un primer efecto antitranspirante inmediato debido a la presencia del ingrediente activo no encapsulado adicional, y un efecto antitranspirante de larga duración debido a las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención que comprenden el ingrediente activo antitranspirante encapsulado.

Las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se han definido anteriormente o, alternativamente, la composición farmacéutica tópica que contiene las microcápsulas de la invención, se puede usar para aplicación tópica a la piel para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o afección que transcurre a través de una transpiración anormal o excesiva. Enfermedades o afecciones que transcurren a través de una transpiración anormal o excesiva incluyen la hiperhidrosis, la cromhidrosis y la bromhidrosis. Así pues, otro aspecto de la presente invención es una microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina, o alternativamente, la composición farmacéutica tópica tal y como se ha definido anteriormente, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o afección que transcurre a través de una transpiración anormal o excesiva. Este aspecto se podría formular también como el uso de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina, o alternativamente, la composición farmacéutica tópica tal y como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o afección que transcurre a través de una transpiración anormal o excesiva. Se refiere también a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de padecer una enfermedad o afección que transcurre a través de una transpiración anormal o excesiva, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina, o alternativamente, la composición farmacéutica tópica de la presente invención. Por tanto, en una realización preferente, se proporciona la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina, o alternativamente, la composición farmacéutica tópica tal y como se ha definido anteriormente, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperhidrosis.

La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina, o alternativamente, la composición cosmética tópica de la invención, se puede usar para reducir la transpiración normal de la piel. Por tanto, otro aspecto de la presente invención es un uso de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se ha definido anteriormente, o alternativamente, la composición cosmética tópica, como agente antitranspirante y desodorante. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina tal y como se ha definido anteriormente, o alternativamente, la composición cosmética tópica de la invención, reduce el grado de sudoración, la aparición de antiestéticas marcas de sudor en la ropa así como minimiza el olor corporal. La composición cosmética tópica de la presente invención se diseña para aplicarla al cuerpo a fin de mejorar su aspecto o para embellecer, conservar, limpiar y proteger la piel. Por tanto, las composiciones cosméticas anteriores se usan adicionalmente para una aplicación no médica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones el término "comprende" y variaciones del mismo, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Asimismo, el término "comprende" engloba el caso de "consiste en". Otros objetos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o bien se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo ilustrativo y no se pretende que limiten la presente invención. Los signos de referencia relacionados con las figuras y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son solamente para tratar de aumentar la inteligibilidad de la reivindicación y no se deben interpretar como limitantes del

alcance de la reivindicación. Igualmente, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferentes descritas en el presente documento.

EJEMPLOS

5

1. Microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina

1.1. Microcápsulas de la invención

10 1.1.A. Composición

La Tabla 1 muestra la composición cuantitativa y cualitativa de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención. La cantidad de cada ingrediente se expresa en porcentaje en peso con relación al peso total de la composición.

15

Tabla 1

	Microcápsula Ejemplo 1	Microcápsula Ejemplo 2	Microcápsula Ejemplo 3
Quitosano	2,4	3,2	2,7
Alginato	1,2	1,6	1,4
Genipina	4×10^{-3}	6×10^{-3}	2×10^{-2}
Sal que contiene aluminio	96,4	95,2	95,9
% de reticulación	34,6	34,3	34,0
Relación en peso quitosano/ alginato	(2:1)	(2:1)	(2:1)
Relación en peso quitosano/sal que contiene aluminio	(1:40)	(1:30)	(1:35)
D90 (μm)	60	30	20
D50 (μm)	12	10	10

1.1.B. Procedimiento de preparación

20

Las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención descritas en la sección 1.1.A. se prepararon mediante secado por pulverización de una dispersión acuosa y el procedimiento comprende las siguientes etapas:

25 Preparación de las microcápsulas del Ejemplo 1

(a) Preparación de la solución A: En un vaso de precipitados con 100 ml de solución acuosa ácida (1 g de ácido acético en 100 ml de agua) se añadió 1 g de quitosano y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a 1000 r.p.m. en un agitador IKA con palas en forma de hélice. A la mezcla resultante se añadieron 40 g de la sal que contenía aluminio y se agitó durante una hora más a la misma velocidad (1000 r.p.m.) para obtener la solución A.

30

(b) Preparación de la solución B: En un vaso de precipitados con 100 ml de agua, se dispersaron 0,5 g de alginato y 4 ml de genipina 2 mM para obtener la solución B.

35 (c) La solución B se vertió en la solución A y la solución resultante se agitó durante 5 horas a una velocidad de 500 r.p.m. para obtener la solución C.

(d) La solución C se bombeó a una velocidad de 3 ml/min en un secador por pulverización a contracorriente (Buchi) y se atomizó usando una boquilla de dos fluidos. El secado por pulverización se llevó a cabo con un flujo de aire de 40 473 l/h, un flujo de alimentación de 3 ml/min, una temperatura del aire de entrada de 200 °C, y una temperatura del aire de salida de 104 °C. El polvo desecado obtenido (microcápsulas del Ejemplo 1) se recogió en el fondo de un ciclón.

Preparación de las microcápsulas de los Ejemplos 2 y 3

45

Las microcápsulas de los Ejemplos 2 y 3 divulgadas en la sección 1.1.A. se prepararon siguiendo el mismo procedimiento definido para las microcápsulas del Ejemplo 1 usando las siguientes cantidades de los componentes:

50 Microcápsulas del Ejemplo 2: 100 ml de solución acuosa ácida (1 g de ácido acético en 100 ml de agua); 1 g de quitosano; 30 g de la sal que contiene aluminio; 100 ml de agua; 0,5 g de alginato y 4 ml de genipina 2 mM.

Microcápsulas del Ejemplo 3: 100 ml de solución acuosa ácida (1 g de ácido acético en 100 ml de agua); 1 g de quitosano; 35 g de la sal que contiene aluminio; 100 ml de agua; 0,5 g de alginato y 14 ml de genipina 2 mM.

5 **1.2. Microcápsulas comparativas**

MATRICES MICROCÁPSULAS

10 **1.2.A. Composición**

La Tabla 2 muestra la composición cuantitativa y cualitativa de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina que tienen un porcentaje de reticulación fuera del alcance de la invención.

15 Tabla 2

	Microcápsula Ejemplo Comparativo 1	Microcápsula Ejemplo Comparativo 2
Quitosano	2,4	2,4
Alginato	1,2	1,2
Genipina	0,001	0,9
Sal que contiene aluminio	96,4	95,5
% de reticulación	10	45
Relación en peso quitosano/ alginato	(2:1)	(2:1)
Relación en peso quitosano/sal que contiene aluminio	(1:40)	(1:40)
D90 (µm)	30	30
D50 (µm)	10	5

1.2.B. Procedimiento de preparación

20 Los Ejemplos comparativos 1 y 2 de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina descritas en la sección 1.2.A. se prepararon siguiendo el mismo procedimiento definido en la sección 1.1.B. usando las siguientes cantidades de los componentes:

25 Microcápsulas del Ejemplo Comparativo 1: 100 ml de solución acuosa ácida (1 g de ácido acético en 100 ml de agua); 1 g de quitosano; 40 g de sal que contiene aluminio; 100 ml de agua; 0,5 g de alginato; y 0,5 ml de genipina 2 mM.

30 Microcápsulas del Ejemplo Comparativo 2: 100 ml de solución acuosa ácida (1 g de ácido acético en 100 ml de agua); 1 g de quitosano; 40 g de sal que contiene aluminio; 100 ml de agua; 0,5 g de alginato; y 0,8 l de genipina 2 mM.

CORAZA-NÚCLEO MICROCÁPSULAS

30 **1.2.C. Composición**

35 Tabla 2' muestra la composición cuantitativa y cualitativa de microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina que tienen una cantidad de ingrediente activo antiperspirante y un porcentaje de reticulación fuera del alcance de la presente invención.

Tabla 2'

	Microcápsula comparativa 3
Quitosano	2,4
Alginato	1,2
Genipina	0,001
Sal que contiene aluminio	21,9
Reticulación %	14
Relación en peso quitosano/alginato	(2:1)

Relación en peso quitosano/sal que contiene aluminio	(1:40)
D90 (µm)	30
D50 (µm)	12

1.2.D. Procedimiento de preparación

El ejemplo comparativo 3 de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado de genipina descrita en la sección 1.2.C fue preparada siguiendo el procedimiento definido abajo:

- a) preparar la solución A: preparar una solución acuosa ácida del quitosano contactando una solución acuosa ácida con quitosano; añadir el ingrediente activo antiperspirante a la solución obtenida en la etapa previa para obtener la solución A;
- b) preparar una solución B: preparar una solución acuosa del alginato y la genipina para obtener una solución B;
- c) la solución A se bombea a través del canal interno hasta la punta de la boquilla, donde es atomizada por el gas comprimido que fluye a través del canal externo y la solución B se bombea a través del tercer canal con una bomba adicional. Ambas bombas funcionan a la misma velocidad. Las soluciones A y B han sido contactadas en la punta de la boquilla, la reticulación se produjo dentro de una gota formada en la punta de la boquilla.

2. Composiciones antitranspirantes y desodorantes

2.1.A Composición

La Tabla 3 muestra la composición cuantitativa y cualitativa de composiciones antitranspirantes y desodorantes de la presente invención y composiciones comparativas de la invención en forma de pulverizador.

Tabla 3

Nombre INCI	Composición pulverizador Ejemplo 1	Composición pulverizador Ejemplo Comparativo 1	Composición pulverizador Ejemplo Comparativo 2
	Peso (%)		
Microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina^(a)	6 % Microcápsulas Ej. 1	6 % Microcápsulas Ej. Comparativo 1	6 % Microcápsulas Ej. Comparativo 2
Sesquiclorhidrato de aluminio	14	14	14
Hectorita diesteardimonio	20	20	20
Perfume (Fragancia)	6,67	6,67	6,67
Ciclopentasiloxano	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100

(a) La cantidad del 6 % en peso de las microcápsulas con relación al peso total de la composición se corresponde con una cantidad de sales que contienen aluminio encapsuladas del 2,8 % en peso del peso total de la composición.

c.s.: cantidad suficiente para completar 100 g de composición tópica.

La Tabla 4 muestra la composición cuantitativa y cualitativa de composiciones antitranspirantes y desodorantes de la presente invención y composiciones comparativas de la invención en forma de composición para aplicador de bola.

Tabla 4

Nombre INCI	Composición aplicador de bola Ejemplo 2	Composición aplicador de bola Ejemplo Comparativo 3	Composición aplicador de bola Ejemplo Comparativo 4

	Peso (%)		
Fase A			
PPG-15 estearil éter	2	2	2
STEARETH-21	1,5	1,5	1,5
STEARETH-2	3	3	3
Fase B			
Microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina	4,2 % Microcápsulas Ej. 1	4,2 % Microcápsulas Ej. Comparativo 1	4,2 % Microcápsulas Ej. Comparativo 2
Sesquiclorhidrato de aluminio	24,5	24,5	24,5
Perfume (Fragancia)	1,35	1,35	1,35

(a) La cantidad del 4,2 % en peso de las microcápsulas con relación al peso total de la composición se corresponde con una cantidad de sal que contiene aluminio encapsulada del 1,68 % en peso del peso total de la composición.

5 c.s.: cantidad suficiente para completar 100 g de composición tópica.

2.1.B. Procedimiento de preparación

Composiciones para pulverizar

10

Las composiciones antitranspirantes y desodorantes en forma de pulverizador (Composición del Ejemplo 1 de la presente invención y Composiciones de los Ejemplos Comparativos 1 y 2) descritas en la sección 2.1.A se prepararon siguiendo el procedimiento que comprende:

15 Se introdujo ciclopentasiloxano y 20 g de hectorita diesteardimonio en un mezclador mientras se agitaba hasta dispersión completa. A continuación, se añadieron 6,6 g de perfume y 14 g de una sal que contiene aluminio y las microcápsulas del Ejemplo 1, o del Ejemplo Comparativo 1 o del Ejemplo Comparativo 2. Se cargó un 25 % en peso de la dispersión obtenida en un envase de aerosol y este se cargó con un 85 % en peso de propulsor.

20 Composiciones en forma de aplicador de bola

Las composiciones antitranspirantes y desodorantes en forma de aplicador de bola (Composición del Ejemplo 2 de la presente invención y Composiciones de los Ejemplos Comparativos 3 y 4) descritas en la sección 2.1.A se prepararon siguiendo el procedimiento que comprende:

25

Se mezclaron todos los ingredientes de la fase A en agua calentada a 75 °C. Una vez cargados todos los ingredientes, se emulsionó la mezcla durante 5 minutos a 60 Hz. A continuación, la emulsión resultante se recogió mientras se agitaba a 30 Hz. Se enfrió la mezcla resultante hasta 45°C mientras se agitaba y se añadieron todos los ingredientes de la fase B uno detrás de otro. Después se agitó a 30 °C hasta que aumentó la viscosidad.

30

3. Ensayo de estabilidad

La presencia de microcápsulas se controló usando un microscopio vertical equipado con fluorescencia y un microscopio electrónico de barrido.

35

Para las microcápsulas, se tomaron tres mediciones de la misma muestra a tres temperaturas diferentes (es decir, 4 °C, 25 °C y 40 °C) cada mes durante tres meses. En el caso de las composiciones antitranspirantes y desodorantes, se tomaron tres mediciones de la misma muestra a tres temperaturas diferentes (es decir, 4 °C, 25 °C y 40 °C) cada mes durante tres meses para las composiciones en forma de aplicador de bola y cada mes durante seis meses para las composiciones en forma de pulverizador.

40

Métodos

A. Microscopía óptica con fluorescencia

45

La reacción del quitosano con la genipina genera un compuesto fluorescente a unas longitudes de onda de emisión-excitación de 369 y 470 nm, respectivamente.

Equipo: Leica TCS SP2, Alemania

Procedimiento: Se colocaron 0,5 mg de las microcápsulas de los Ejemplos 1 o 2 de la presente invención (véase la sección 1.1.A) o, alternativamente, 0,5 mg de las microcápsulas de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 fuera del alcance de la presente invención (véase la sección 1.2.A) en un portaobjetos de vidrio y se midieron las micropartículas en al menos tres áreas diferentes de observación.

Condiciones: Longitud de onda (λ) = 470 nm
Temperatura = 25 °C
Amplificaciones = 40X y 100X.

10

B. Microscopía electrónica de barrido

Equipo: JEOL, JSM-840.

15 Procedimiento: Se secaron 0,5 mg de las microcápsulas de los Ejemplos 1 o 2 de la presente invención (véase la sección 1.1.A) o, alternativamente, 0,5 mg de las microcápsulas de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 fuera del alcance de la presente invención (véase la sección 1.2.A) se secaron en un horno al vacío durante la noche.

Las microcápsulas secas se montaron sobre los soportes usando cintas conductoras de doble cara. Las microcápsulas secas en polvo se espolvorearon ligeramente con una espátula y se presionaron ligeramente para asentarlas. A continuación, las microcápsulas se mantuvieron boca abajo y se les dio unos golpecitos. Por último, las microcápsulas se fijaron en adaptadores usando una cinta de cobre de doble cara y se recubrieron con oro para mejorar la conductividad antes del barrido a fin de obtener un recubrimiento de 10 nm de espesor usando el dispositivo de metalizado por bombardeo Cressington 108. El procedimiento de metalizado por bombardeo incluía dos etapas: 1. Vacío de 0,1 Pa para eliminar el agua y el oxígeno molecular que pudiera dañar la superficie de la muestra y 2. Deposición del metal a esta presión y con una corriente de 20 mA.

Condiciones: vacío (en la cámara de muestras 10^{-4} Pa)
Amplificaciones = 500X, 1000X y 3000X.

30

3.1. Microcápsulas

Tal y como se muestra en la Fig. 2A, las microcápsulas del Ejemplo 1 de la presente invención, que están formadas por microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprenden una o más sales que contienen aluminio y que tienen un porcentaje de reticulación igual o superior al 20 % expresado en valores de absorbancia, eran estables incluso cuando fueron sometidas durante tres meses a 40 °C.

En comparación, tal y como se muestra en la Fig. 2B, las microcápsulas del Ejemplo Comparativo 1, que tenían un porcentaje de reticulación por debajo del intervalo reivindicado (es decir, un 10 % en peso), se rompían fácilmente incluso cuando fueron sometidas durante 1 mes a 25 °C.

3.2. Composiciones antitranspirantes y desodorantes

La composición antitranspirante y desodorante del Ejemplo 1 de la presente invención, que está en forma de composición para pulverizador y comprende las microcápsulas del Ejemplo 1, era estable incluso cuando fue sometida durante seis meses a 40 °C. Análogamente, la composición antitranspirante y desodorante del Ejemplo 2 de la presente invención, que está en forma de composición para aplicador de bola y comprende las microcápsulas del Ejemplo 1, era estable incluso cuando fue sometida durante tres meses a 40 °C.

En comparación, las composiciones antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo 1 y el Ejemplo 3 que están en forma de composición para pulverizador y aplicador de bola, respectivamente, y comprenden las microcápsulas del Ejemplo Comparativo 1 que tienen un porcentaje de reticulación por debajo del intervalo reivindicado (es decir, un 10 % en peso), se rompían fácilmente incluso cuando fueron sometidas durante 1 mes a 25 °C.

4. Ensayo de liberación y Ensayo del efecto antitranspirante de las composiciones antitranspirantes y desodorantes

Procedimiento

60 Las composiciones para pulverizar antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo 1 de la presente invención; o las composiciones en forma de aplicador de bola antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo 2; o las composiciones para pulverizador antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo Comparativo 2 fuera del alcance de la presente invención; o las composiciones en forma de aplicador de bola antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo

Comparativo 4 fuera del alcance de la presente invención; se aplicaron en una axila y la otra axila se usó como control. Se seleccionaron de forma aleatoria la axila derecha o la axila izquierda (el 50 % de los voluntarios tenía el producto en la derecha, y el otro 50 % en la izquierda). El ensayo consistía en el uso de las composiciones de ensayo durante una semana para la evaluación del efecto transpirante a las 72 horas.

5

Método

Al inicio, la evaluación se efectuó por gravimetría, mediante pesado del sudor. Después de 7 días de usar la composición de ensayo, la evaluación fue efectuada por los técnicos, a las 24, 48 y 72 horas después de una única aplicación. El parámetro evaluado fue el peso del sudor.

10

La eficacia de la composición que se ensayó en ambas axilas, tras haberla usado en las condiciones de uso normales, se evaluó mediante extrapolación de los resultados que se obtuvieron en esas condiciones experimentales particulares.

15 El estudio se llevó a cabo siguiendo las condiciones generales en un laboratorio externo, establecido para la ejecución del proyecto de estudio en humanos (Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos de la Guía Tripartita Armonizada de la ICH; Recomendaciones Internacionales ICH Topic E6, CPMP/ICH/135/95 de 1 de mayo de 1996, Directiva del Consejo y Parlamento Europeo 2001/20/CE – DOCE del 1 de mayo de 2001).

Criterios de inclusión

20 Los criterios específicos de inclusión, definidos en el protocolo, fueron los siguientes:

- Edad: 18-70 años
- Sexo: ambos
- Fototipo (Fitzpatrick): I al VI
- Todos los tipos de piel

25

Criterios de no inclusión

Los criterios específicos de no inclusión, definidos en el protocolo, fueron los siguientes:

- Heridas o infecciones en el área del experimento.
- Patologías en el área del experimento.
- 30 - Reacción eccematosa que no ha desaparecido completamente, complicaciones de pigmentación o cicatrices de estudios previos en el área del experimento.
- Intensa exposición al sol o a rayos UV durante el estudio o durante el mes previo al estudio.
- Tratamiento con cualquier medicamento para la psoriasis, el vitíligo, en un periodo de un mes antes del estudio.
- Alergias a productos cosméticos, frecuentemente.
- 35 - Hiperreactividad cutánea.
- Dermatitis atópica.
- Embarazo o lactancia materna.
- Axilas no depiladas.

Criterios para la aplicación de producto

Área del experimento: Axila (el investigador seleccionó de forma aleatoria la axila derecha o la axila izquierda).
Composición de ensayo: La composición de ensayo se aplicó directamente sobre la piel de la axila del voluntario.
Cantidad aplicada: 1 ml de la composición de ensayo.

Procedimiento experimental

- 45 El primer día del ensayo, se dieron las instrucciones del estudio a los voluntarios. Antes de comenzar el estudio, estos rellenaron el consentimiento informado y los criterios de exclusión. La composición de ensayo fue usada por los voluntarios durante una semana. El octavo día el producto fue aplicado por el investigador encargado en el centro. Durante los siguientes tres días, se dieron instrucciones a los voluntarios de no usar ningún desodorante. La evaluación se realizó midiendo el peso del sudor el primer día del estudio y después del octavo día, se midió 24 horas, 48 horas y 72 horas después de esta última aplicación.

50

Cronología del estudio

Duración del estudio: 11 días consecutivos

55 Aplicación de la composición de ensayo: En casa los días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

En el centro el día 8.

Peso del sudor: tras la aplicación de la composición de ensayo (día 8); a las 24 horas (día 9); a las 48 horas (día 10); a las 72 horas (día 11).

60 Día 1: Inicio

1. El voluntario se lavó las axilas con esponjas impregnadas con jabón neutro y sin perfume.
2. El investigador pesó discos absorbentes antes de ponerlos en contacto con las axilas limpias de cada voluntario.

3. Los voluntarios permanecieron en una habitación a 30 °C (30-40 % de humedad relativa (HR)) durante 40 minutos.
 4. Al cabo de estos 40 minutos, los discos absorbentes se colocaron en ambas axilas de cada voluntario.
 5. Los voluntarios permanecieron otros 20 minutos en una habitación a 30 °C (30-40 % HR).
 6. Los discos se pesaron de nuevo después de que hubieran sudado los voluntarios.
 - 5 7. Las axilas se lavaron de nuevo.
 8. La composición de ensayo fue aplicada sobre una axila de cada voluntario por el investigador.
 9. Se dieron instrucciones a los voluntarios de usar en casa la composición de ensayo durante 7 días, una vez al día, en la axila seleccionada por el investigador.
- 10 Día 8:
1. Se lavaron las áreas del experimento usando un jabón neutro en el centro.
 2. La composición de ensayo fue aplicada sobre la axila tratada de cada voluntario por el investigador.
 3. Se dieron instrucciones a los voluntarios de no aplicar la composición de ensayo durante las siguientes 72 horas.
- 15 Día 8 + 24, 48 y 72 horas (Evaluación antitranspirante)
1. El investigador pesó discos absorbentes antes de ponerlos en contacto con las axilas de cada voluntario.
 2. Los voluntarios permanecieron en una habitación a 30 °C (30-40 % HR) durante 40 minutos.
 3. Al cabo de estos 40 minutos, los discos absorbentes se colocaron en ambas axilas de cada voluntario.
 4. Los voluntarios permanecieron otros 20 minutos en una habitación a 30 °C (30-40 % HR).
 - 20 5. Los discos se pesaron de nuevo después de que hubieran sudado los voluntarios.

Gravimetría

Para determinar la cantidad de sudor se usó una balanza de precisión Modelo PS 750 R2 (Radwag). El procedimiento para evaluar la cantidad de sudor para cada voluntario, en los diferentes días de control, fue el siguiente:

- 25 En primer lugar, el investigador pesó los discos absorbentes. Después de los primeros 40 minutos, el disco se colocó sobre la axila del voluntario. Una vez que los voluntarios hubieron sudado durante 20 minutos, se pesaron los discos absorbentes de nuevo a fin de determinar la cantidad de sudor.

Análisis estadístico

- 30 A fin de analizar los resultados se llevó a cabo un análisis estadístico antes y después del tratamiento, que incluía el comportamiento normal de las variables, la prueba de Saphiro-Wilk, la prueba no paramétrica y la prueba de Wilcoxon: Prueba de normalidad de Saphiro-Wilk: Esta prueba usa el principio de la "hipótesis nula" para analizar la normalidad de las variables. De acuerdo con esta prueba se concluyó que las variables no provienen de una población normalmente distribuida. Por lo tanto, se aplicó una prueba no paramétrica.

- 35 Prueba de Wilcoxon: Esta prueba es una prueba de hipótesis estadística no paramétrica usada cuando se comparan dos muestras relacionadas. Se ha usado a fin de analizar el efecto del tratamiento a lo largo del tiempo, en comparación con la evolución del sudor en la axila de control. El valor de significancia establecido era de 0,05 (95 % de intervalo de confianza). El análisis estadístico permite a los presentes inventores observar si el producto reduce el sudor de la axila en comparación con el control.
- 40

Resultados

- Las composiciones definidas anteriormente que comprenden las microcápsulas de la presente invención exhiben un efecto antitranspirante a las 24 horas y a las 48 horas. Además, estas composiciones reducen también el sudor 72 horas después de su aplicación.
- 45

- Por otro lado, las composiciones antitranspirantes y desodorantes comparativas del Ejemplo 2 y el Ejemplo 4 que están en forma de pulverizador y aplicador de bola, respectivamente, y que comprenden las microcápsulas del Ejemplo 50 Comparativo 2 que tienen un porcentaje de reticulación por encima del intervalo reivindicado (es decir, de un 45 % en peso) eran estables incluso cuando fueron sometidas durante tres meses a 40 °C. Sin embargo, no exhiben la liberación apropiada de las sales que contienen aluminio a partir de las microcápsulas para ser usadas como composición antitranspirante y desodorante de larga duración. En particular, las composiciones antitranspirantes y desodorantes del Ejemplo 2 y el Ejemplo 4 comparativos no exhiben el efecto antitranspirante 24 horas después de su aplicación. Sin embargo, exhiben un efecto antitranspirante y una reducción del sudor a partir de al menos 48 horas a 72 horas.
- 55

- Por lo tanto, las composiciones de la invención que comprenden las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención que tienen un porcentaje de reticulación comprendido desde 20 hasta 40 % son estables y exhiben el efecto antitranspirante sostenido apropiado.
- 60

5. Potencial de irritación acumulativa de la piel

Ensayo de citotoxicidad

Se evaluaron el posible efecto citotóxico de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina del Ejemplo 1 de la presente invención o el efecto citotóxico de las sales de sesquiclorhidrato de aluminio no encapsuladas sobre las células de la piel.

Método

Queratinocitos epidérmicos humanos (HPEKp) se trataron repetidamente con ocho concentraciones diferentes de microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina del Ejemplo 1 y con las sales sesquiclorhidrato de aluminio no encapsuladas (desde 0,0015% hasta 0,2% en peso del peso total de la solución) durante 72 horas durante 3 días consecutivos con una aplicación de los productos de ensayo cada 24 h.

Se determinó la viabilidad celular mediante la prueba de la Resazurina al final de cada tratamiento de 24 horas (es decir, 24 horas, 48 horas y 72 horas). La concentración no citotóxica máxima de los productos de ensayo sobre las células de la piel se definió basándose en los resultados obtenidos en este estudio.

Las células se expusieron después a las siguientes concentraciones de cada uno de los productos de ensayo: 0,006 %, 0,003 % y 0,0015 %,

20 Procedimiento:

Se sembraron HEPc (queratinocitos epidérmicos humanos) en placas de cultivo de 96 pocillos y se mantuvieron en medio CnT-Prime (medio de crecimiento) hasta una confluencia celular del 75-80 % (48 - 72 h después de la siembra). A continuación, se trataron con diluciones seriadas de los productos de ensayo (0,2, 0,1, 0,05, 0,025, 0,012, 0,006, 0,003 y 0,0015 %) preparadas en medio de mantenimiento de queratinocitos (Aplicación 1). Después de 24 h de tratamiento, las soluciones de ensayo mencionadas previamente se retiraron y los cultivos se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), a fin de eliminar completamente el producto remanente. Seguidamente se evaluó la viabilidad celular mediante la prueba de la resazurina. Después de esta prueba, se prepararon de nuevo diluciones seriadas de los productos de ensayo y las células se expusieron durante 24 h adicionales (Aplicación 2). Al cabo de 24 h de la segunda aplicación, se evaluó de nuevo la viabilidad celular. Se efectuó una tercera preparación y aplicación de las diluciones seriadas de los productos de ensayo (Aplicación 3) y se evaluó de nuevo la viabilidad celular 24 h después de la tercera aplicación.

Se usaron células no tratadas y células tratadas con un 0,02 % de dodecil sulfato sódico (SDS) como controles negativo y positivo, respectivamente. Cada condición experimental se evaluó por triplicado.

Prueba de la resazurina:

Se usó la resazurina Alamar Blue® (Invitrogen) disponible en el mercado. El Alamar Blue® es un indicador fluorimétrico/colorimétrico del crecimiento basado en la detección de la actividad metabólica celular. Específicamente, este sistema es un indicador de oxidación-reducción (REDOX) que exhibe tanto fluorescencia como cambios de color en respuesta a la reducción química del medio de crecimiento resultante del crecimiento celular. La actividad metabólica innata de las células produce una reducción química del colorante Alamar Blue®. El crecimiento continuado mantiene un entorno reducido mientras que la inhibición del crecimiento mantiene un entorno oxidado. La reducción relacionada con el crecimiento provoca que el indicador REDOX cambie de su forma oxidada (azul, no fluorescente) a su forma reducida (roja, fluorescente), lo cual puede ser medido mediante análisis fluorimétrico o espectrofotométrico. Se aplicó el Alamar Blue® al cultivo celular a un 10 % (v/v) en medio de crecimiento. Después de 2 h de incubación (37 °C, 5 % de CO₂), se determinó la fluorescencia en un fluorímetro a una longitud de onda de excitación de 540 nm y a una longitud de onda de emisión de 590 nm. Los datos se recogieron adecuadamente para su posterior procesamiento.

Análisis de los datos:

Se efectuó el análisis de los datos a partir de las tres placas de cultivo ensayadas (una placa para cada periodo de exposición: 24, 48 y 72 h). Se calculó la media de las unidades relativas de fluorescencia (MRFU) y la desviación típica (d.t.) para las células tratadas y las no tratadas antes (condición inicial) y después de la aplicación de cada producto (Aplicación 1, 2 y 3). Para normalizar los valores de fluorescencia relativos a partir de las placas de aplicaciones diferentes, se calculó el promedio de los valores de todos los pocillos antes de la aplicación (condición inicial) de cada placa y de este modo se determinó un factor de corrección por pocillo, que se usó para calcular la viabilidad celular en los tres tiempos de exposición consecutivos. Este factor de corrección permitió el cálculo de la MRFU con los replicados procedentes de las diferentes placas evaluadas para cada condición experimental. Para cada tiempo de exposición evaluado, se consideró la viabilidad celular de las células no tratadas como del 100 % y se calculó la viabilidad celular de las células tratadas con respecto a este valor.

Evaluación de la liberación de IL-1 α y IL-8 en queratinocitos humanos:

Este ensayo pretende verificar que la exposición repetida a los productos no induce una respuesta inflamatoria en queratinocitos humanos. Para este fin se expusieron queratinocitos humanos a los productos de ensayo durante 3 días con una aplicación de producto cada 24 h, y después se determinó la liberación de los mediadores inflamatorios IL-1 α (citocina primaria producida constitutivamente en los queratinocitos epidérmicos, que se acumula intracelularmente y se libera en respuesta a procesos de irritación de la piel) y IL-8 (potente citocina quimiotáctica y proinflamatoria) en células tratadas y en células no tratadas (control).

Procedimiento:

Para este ensayo, se dispusieron células de la piel (queratinocitos humanos) en placas de cultivo de 24 pocillos y se mantuvieron en condiciones de crecimiento (37 °C, 5 % de CO₂), hasta una confluencia celular del 60-70 % (48-72 h después de la siembra celular). A continuación, el medio de crecimiento se sustituyó por medio de mantenimiento y los queratinocitos se mantuvieron en este medio durante 18-20 horas adicionales. Seguidamente, las células se expusieron a 3 concentraciones de los productos de ensayo (0,006 %, 0,003 % y 0,0015 %), 3 veces consecutivas con una aplicación cada 24 horas (Duración total del tratamiento: 72 h). Se recogieron los sobrenadantes del cultivo celular 22 h después de cada aplicación y se almacenaron a -80 °C para la cuantificación posterior de los mediadores inflamatorios liberados. Tras la recogida de los sobrenadantes, los cultivos se lavaron dos veces con PBS y se añadió el colorante vital Alamar Blue® para la evaluación de la viabilidad celular (véase el Ensayo de citotoxicidad).

Cuantificación de IL-1 α y IL-8:

La cuantificación de la IL-1 α y la IL-8 en los sobrenadantes celulares recogidos se efectuó mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), usando anticuerpos primarios específicos y altamente sensibles para el reconocimiento de estos mediadores inflamatorios. Este sistema requiere el uso de un kit de ELISA diferente para cada mediador que se va a cuantificar (ELH-IL1A y ELH-IL8, RayBiotech).

Células no tratadas y células tratadas con 4 μ g/ml de ácido retinoico (RA) se usaron como controles negativo y positivo, respectivamente. Puesto que el RA estaba disuelto en DMSO (dimetilsulfóxido) para su aplicación a los cultivos, se incluyó un vehículo de control en el ensayo (0,125 % de células tratadas con DMSO). Cada condición experimental se evaluó por triplicado.

Análisis de los datos:

Se evaluó una curva patrón para cada citocina (IL-1 α y IL-8 humanas) en cada ensayo ELISA realizado. La curva patrón se determinó representando los valores de absorbancia obtenidos en el eje y, y la concentración en el eje x. Después se trazó la línea recta de mejor ajuste a través de los puntos estándar (regresión lineal). La concentración de la IL-1 α y la IL-8 de los sobrenadantes celulares analizados se determinó mediante interpretación a partir de la curva patrón y se expresó en pg/ml. El aumento de la concentración de cada citocina en las células tratadas en comparación con las células no tratadas se calculó para cada tiempo de exposición y producto evaluado. Se calculó una relación IL-8/IL-1 α para cada condición experimental a partir de los valores de aumento obtenidos.

5.1. Resultados

Se calculó una relación IL-8/IL-1 α para cada producto de ensayo tal y como se ha definido anteriormente.

Los resultados indican que las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención, que comprenden sales que contienen aluminio encapsulado son menos irritantes que las sales sesquiclorhidrato de aluminio no encapsuladas.

La liberación de IL-1 α es el primer evento de la cascada de inflamación en respuesta a un compuesto irritante. La citocina estimula la producción y liberación de más IL-1 α y IL-8. Se ha observado que la relación IL-8 / IL-1 α tras la exposición a irritantes es inferior a 1 (Coquette et al., 2003, Poumay et al., 2004).

Las relaciones IL-8/IL-1 α tras la aplicación de la sal sesquiclorhidrato de aluminio no encapsulada ensayada disminuyen entre la primera y la tercera aplicación de cada concentración y entre concentraciones. A más exposiciones y mayor concentración, la relación está más próxima a los valores de los compuestos irritantes.

Sin embargo, las relaciones IL-8/IL-1 α tras la aplicación de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención, que comprenden las sales que contienen aluminio encapsulado disminuyen al aumentar la concentración. La segunda aplicación de las dos concentraciones menores aumenta la relación al aumentar la liberación de la IL-8.

Las relaciones IL8 / IL-retinoico 1 α son inferiores a 1 (productos irritantes normales) después de la segunda y la tercera aplicación. Esas relaciones de las sales que contienen aluminio no encapsuladas disminuyen al aumentar la concentración y al repetir la aplicación. Esas relaciones de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención también disminuyen al aumentar la concentración, pero están por encima de 5 aquellas de las sales que contienen aluminio no encapsuladas. Por tanto, las sales que contienen aluminio no encapsuladas exhiben un mayor perfil de respuesta irritante que las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina de la presente invención.

REFERENCIAS CITADAS EN ESTA SOLICITUD

10 1. Schmid, F.X. "Optical spectroscopy to characterize protein conformation and conformational changes. In Protein Structure: A Practical Approach", T.E. Creighton, ed., IRL Press, Oxford, GB, 1997, págs. 261-297.

2. Mi, F. L., Tan, Y. C., Liang, H. C., Huang, R. N., & Sung, H. W. "In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin". *Journal of Biomaterials Science Polymer Edición*, 2001, vol. 12(8), págs. 835-850.

15

REIVINDICACIONES

1. Una microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados comprendida desde 92% hasta 98% en peso del peso de la microcápsula, donde la microcápsula tiene un porcentaje de reticulación comprendido desde 20% hasta 40 % expresado en valores de absorbancia para grupos amino libres, de acuerdo con el test descrito aquí.
2. La microcápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el porcentaje de reticulación está comprendido donde 25% hasta 35 % expresado en valores de absorbancia.
3. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es una o más sales que contienen aluminio.
4. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde:
la cantidad de genipina está comprendida desde 0,001 % hasta 5 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de alginato está comprendida desde 1 % hasta 20 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de quitosano está comprendida desde 1 % hasta 20 % en peso del peso de la microcápsula;
la relación en peso entre el quitosano y el ingrediente activo antitranspirante encapsulado está comprendida desde 1:2 hasta 1:50; y
la relación en peso entre el quitosano y el alginato está comprendida desde 1:1 hasta 4:1.
5. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde:
la cantidad de genipina está comprendida desde 0,001 % hasta 1 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de alginato está comprendida desde 1 % hasta 3 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de quitosano está comprendida desde 1,5 % hasta 4 % en peso del peso de la microcápsula;
la relación en peso entre el quitosano y el ingrediente activo antitranspirante encapsulado está comprendida desde 1:10 hasta 1:40; y
la relación en peso entre el quitosano y el alginato está comprendida desde 1:1 hasta 2:1.
6. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde:
la cantidad de genipina es del 0,004 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de alginato es del 1,2 % en peso del peso de la microcápsula;
la cantidad de quitosano es del 2,4 % en peso del peso de la microcápsula;
la relación en peso entre el quitosano y el ingrediente activo antitranspirante encapsulado es de 1:40; y
la relación en peso entre el quitosano y el alginato es de 2:1.
7. La microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene una distribución del tamaño de partícula D90 comprendida desde 20 µm hasta 80 µm.
8. Un procedimiento para la preparación de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:
i) preparar una solución acuosa ácida del quitosano poniendo en contacto una solución acuosa ácida con el quitosano;
ii) añadir el ingrediente activo antitranspirante encapsulado a la solución obtenida en la etapa (i) para obtener la solución A;
iii) preparar una solución acuosa del alginato y la genipina para obtener la solución B;
iv) añadir la solución B a la solución A y mezclar la emulsión resultante durante un periodo de tiempo comprendido desde 1 hasta 6 horas para obtener una microcápsula húmeda de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados; y
v) secar por pulverización la microcápsula húmeda obtenida en la etapa (iv).
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, donde la etapa (v) de secado por pulverización se lleva a cabo en las siguientes condiciones:
la temperatura de entrada está comprendida desde 170 °C hasta 210 °C;
la temperatura de salida está comprendida desde 102 °C hasta 119 °C; y
el flujo de alimentación está comprendido desde 2 hasta 15 ml/min.
10. Una composición cosmética o farmacéutica tópica que comprende una cantidad efectiva de las microcápsulas de alginato-quitosano reticulado con genipina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, junto con o vehículos o excipientes tópicos apropiados cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

11. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes no encapsulados.

5 12. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el uno o más ingredientes activos antitranspirantes no encapsulados están en una cantidad comprendida desde 10 % hasta 40 % en peso del peso de los ingredientes activos antitranspirantes encapsulados.

10 13. La composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde la composición tópica está en forma de una crema, polvo, aplicador de barra, aplicador de bola, pulverizador, sólidos blandos y geles.

15 14. Uso de la microcápsula de alginato-quitosano reticulado con genipina que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos antitranspirantes encapsulados definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o, alternativamente, de la composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 10-13 como agente desodorante y antitranspirante.

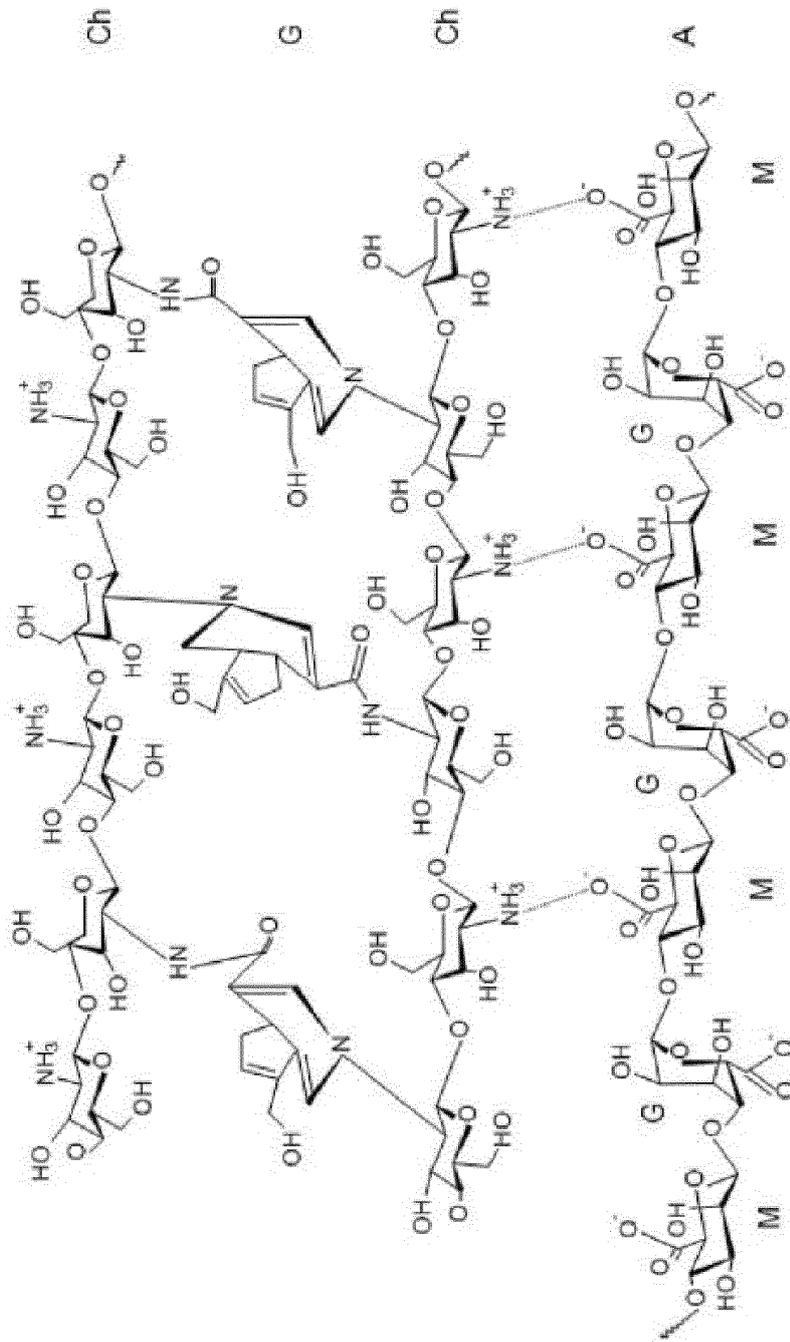


Fig. 1 (A)

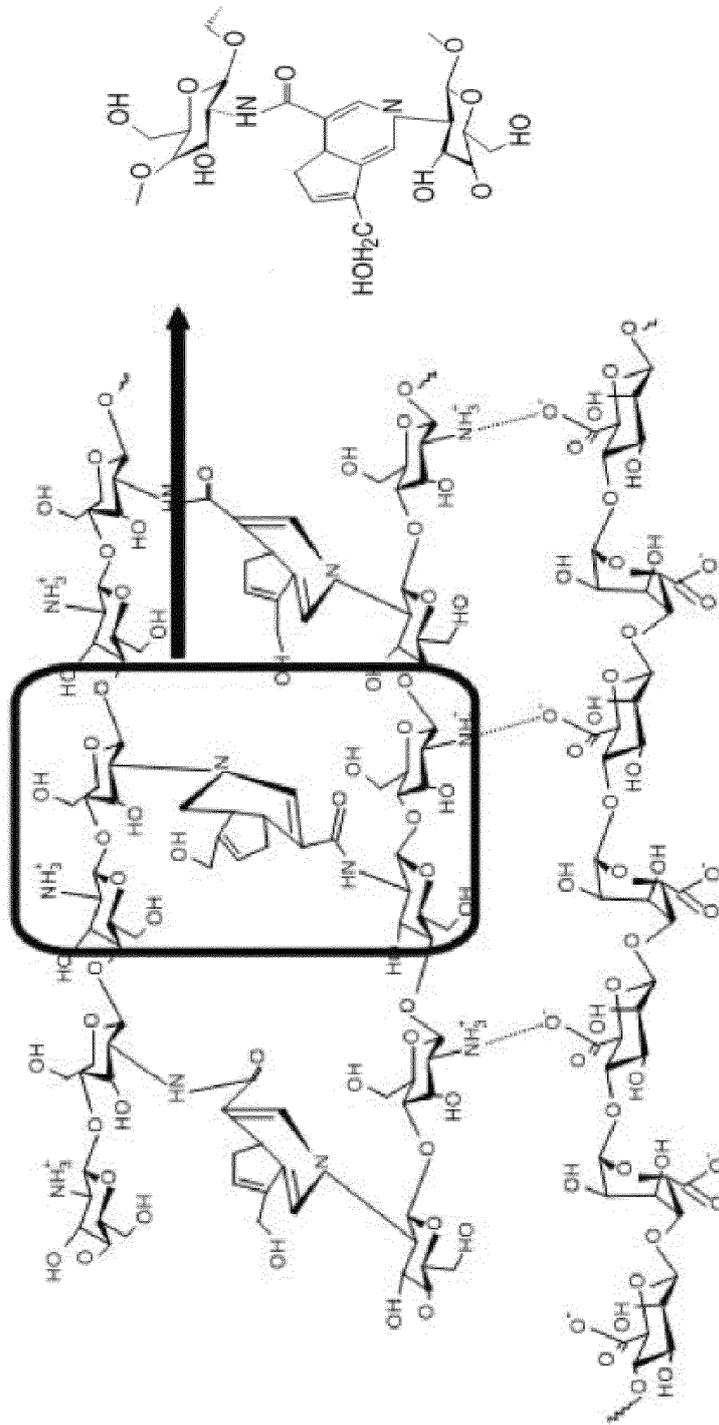
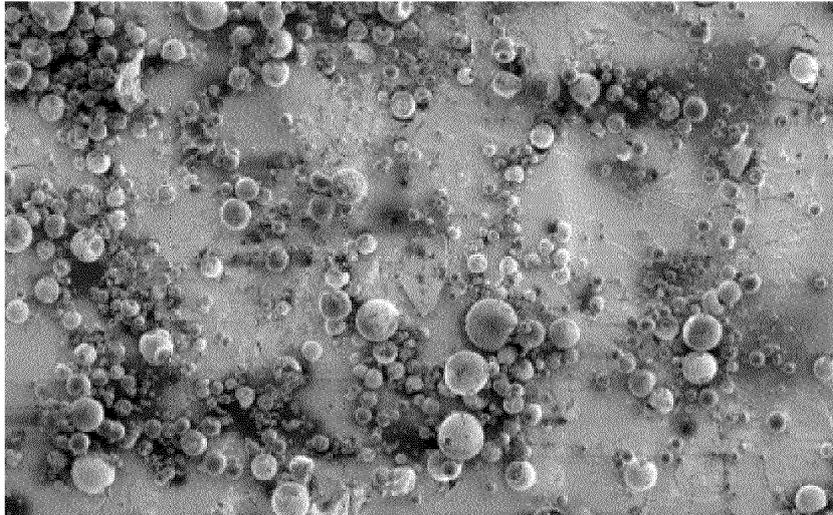
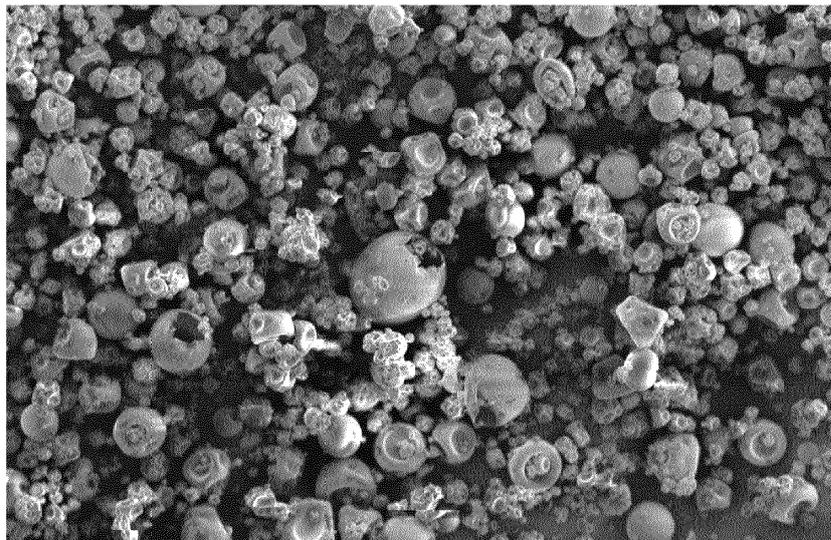


Fig. 1 (B)

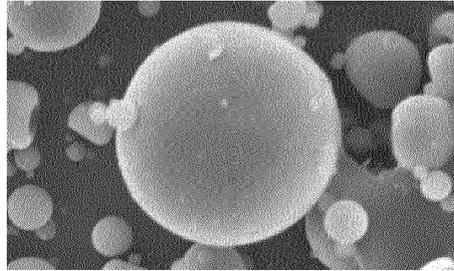


(A)

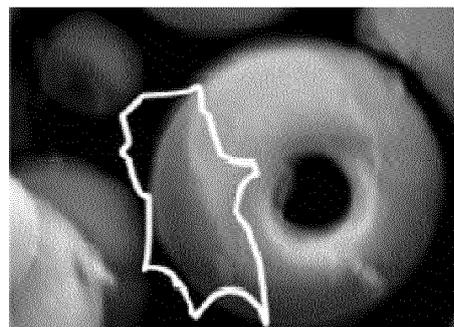


(B)

Fig.2

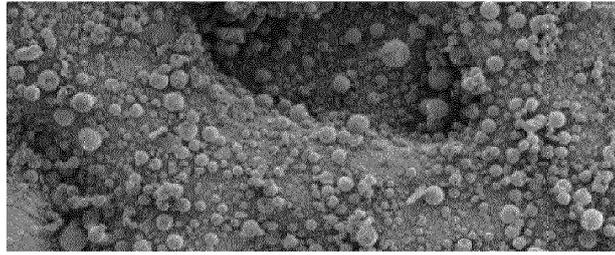


(A)

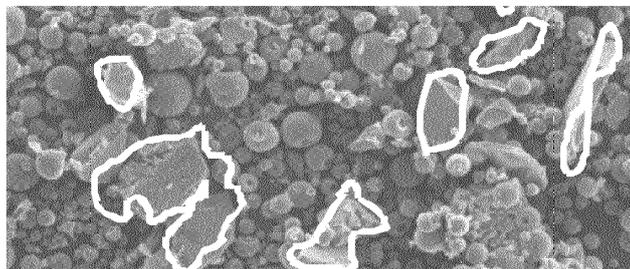


(B)

Fig.3



(A)



(B)

Fig.4

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10
- EP16382105 [0001]
 - US20030147963A [0007]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- 15
- Optical spectroscopy to characterize protein conformation and conformational changes. **SCHMID, F.X.** In Protein Structure: A Practical Approach IRL Press 1997 0000261-297 [0020] [0147]
 - **MI, F. L. TAN, Y. C. LIANG, H. C. HUANG, R. N. SUNG, H. W.** In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 2001, vol. 12, 8835-850 [0020] [0147]
- 20