

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 848**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2015 PCT/IL2015/050236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2015 E 15715858 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3113761**

54 Título: **Microcápsulas que contienen agente activo**

30 Prioridad:

04.03.2014 US 201461947683 P

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

09.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 810 848 T3

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

DESCRIPCIÓN

Microcápsulas que contienen agente activo

5 Campo y antecedentes de la invención

La presente invención, en algunas realizaciones de la misma, se refiere a la encapsulación y, más particularmente, pero no exclusivamente, a microcápsulas con un nuevo diseño, agentes activos encapsulantes tales como agentes farmacéutica, dermatológica y/o cosméticamente activos, y a composiciones y/o formulaciones tales como, por ejemplo, formulaciones cosméticas y otras formulaciones tópicas, que contienen los mismos.

En la técnica, se conocen composiciones para aplicaciones tópicas que comprenden diversos colorantes u otros principios activos. Los intentos anteriores de usar colorantes protegidos en aplicaciones dérmicas se centraron principalmente en cosméticos decorativos hidrófobos o sólidos, tales como el maquillaje, la barra de labios, el colorete y los productos en polvo.

Las patentes de EE.UU. n.º 5.320.835 y 5.382.433 desvelan partículas o pigmentos coloreados inactivos "activables" y formulaciones cosméticas que comprenden los mismos y que comprenden además una fase base coloreada y partículas de sustrato que atrapan los colorantes dispersas en dicha fase base. Se dice que los colorantes encapsulados se liberan en la fase base cuando se aplica una acción mecánica a la formulación cosmética, y producen un tono intenso en el color de la fase de base, mientras que las partículas de sustrato de atrapamiento del colorante atrapan los colorantes liberados y producen un tono sutil en el color de la fase base. Los pigmentos encapsulados se fabrican mediante un método de coacervación.

La patente de EE.UU. n.º 5.380.485 desvela composiciones cosméticas coloreadas, que comprenden cargas de partículas recubiertas con polímero que se combina con colorantes, y su aplicación en cosméticos decorativos.

La solicitud de patente de EE. UU. que tiene las publicaciones n.º 2005/0031558 y 2005/0276774 desvela una composición cosmética o de cuidado personal que contiene micropartículas que comprenden una mezcla irrompible de distintos colorantes microencapsulados dentro de una matriz polimérica, preferentemente, una matriz polimérica reticulada que no permite que se libere ninguno de los colorantes atrapados incluso bajo un uso prolongado. El polímero de la matriz es preferentemente transparente o translúcido de manera que la mezcla de colorantes encapsulados proporciona la coloración del propio producto cosmético y de la piel tras la aplicación de la composición cosmética. Las micropartículas descritas en el documento 2005/0276774 contienen además partículas secundarias (es decir, polímeros hidrófobos diferentes de los del polímero de la matriz) que se distribuyen por toda la matriz.

La patente de EE.UU. n.º 4.756.906 desvela composiciones cosméticas decorativas que contienen un primer colorante y microcápsulas que contienen un segundo colorante solvatado, diferente del primer colorante. Tras la ruptura de las microcápsulas, se añade la coloración del pigmento encapsulado a la composición alterando así sus características de color.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2008/81057 desvela composiciones que comprenden al menos un pigmento encapsulado y al menos un agente colorante de la piel seleccionado entre agentes autobronceadores y activadores de la melanogénesis. La composición desarrolla un lento color a largo plazo tras la aplicación en la piel debido a la acción biológica de los agentes autobronceadores o los activadores de la melanogénesis, mientras que los pigmentos encapsulados proporcionan una coloración inmediata de la piel. Se dice que los pigmentos son invisibles en la composición en virtud de su encapsulación, pero se liberan fácilmente de sus cápsulas y se hacen evidentes cuando se aplican en la piel al romperse las cápsulas por la presión ejercida durante la aplicación de la composición a la piel.

El documento WO 2004/075679 desvela microcápsulas no rompibles, rígidas, que contienen una mezcla de al menos dos agentes colorantes y composiciones que los comprenden, que no cambian de color tras su aplicación sobre la piel. Las microcápsulas son irrompibles debido al uso de una matriz polimérica reticulada que comprende polímeros que tienen una temperatura de transición vítrea (Tg) superior a 80 °C.

La patente de EE.UU. n.º 6.932.984, del presente cesionario, desvela microcápsulas de una sola capa o de doble capa y un método para la microencapsulación de sustancias mediante el método de eliminación del disolvente usando disolventes no clorados. El método se basa en procesos físicos que no causan ningún cambio en las propiedades físicas y/o químicas, la actividad biológica y la seguridad originales de las materias primas durante el proceso.

La patente de EE.UU. n.º 7.838.037, del presente cesionario, desvela microcápsulas de doble capa y/o triple capa, diseñadas para romperse por una ligera acción mecánica, tal como frotar o presionar sobre la piel, y así liberar inmediatamente su contenido encapsulado. Estas microcápsulas se preparan mediante el método de eliminación del disolvente usando disolventes no clorados. Este método proporciona estabilidad física a las microcápsulas, alta capacidad para atrapar a los agentes activos, protección de los agentes activos dentro de las microcápsulas y prevención de la difusión de los agentes activos microencapsulados a la fase acuosa externa en una preparación a

base de agua. El documento WO2007023495 desvela microcápsulas multicapa para aplicación tópica, que consisten en una microcápsula de núcleo interno que contiene un principio activo ubicado dentro de un polímero formador de la pared, y una o más cubiertas externas del mismo o diferente polímero formador de la pared que recubren la microcápsula de núcleo interno, las microcápsulas de una sola capa obtenidas están recubiertas con un polímero formador de la pared externa y un mineral en disolvente orgánico.

El documento WO 2009/138978, del presente cesionario, desvela composiciones cosméticas para aplicación dérmica/tópica que comprenden microcápsulas rompibles de doble capa que contienen uno o más colorantes microencapsulados y principios activos. Cuando se aplican en la piel, dichas composiciones producen un efecto de cambio de color inmediato que indica el suministro en la piel de los principios activos contenidos en dichas composiciones.

Sumario de la invención

En una composición o formulación cosmética es muy deseable retener un principio activo dentro de cápsulas antes de su aplicación. También es necesario proteger los principios activos encapsulados del posible efecto perjudicial causado por otras sustancias, particularmente, en una formulación combinada que comprende principios activos en combinación con colorantes.

La eficacia de la protección o del enmascaramiento mediante la microencapsulación de una sola capa depende de la estructura química, del peso molecular y de las propiedades físicas del ingrediente microencapsulado. Para algunos principios activos, los métodos conocidos de microencapsulación de una sola capa no proporcionan una protección adecuada contra fugas ni/o un efecto de enmascaramiento satisfactorio, y, por lo tanto, el uso de microcápsulas de una sola capa puede producir, por ejemplo, la coloración de la composición cosmética antes de su aplicación en la piel, en caso de que un colorante esté encapsulado, o la lixiviación o descomposición de los agentes activos antes de la aplicación de la composición.

Las microcápsulas conocidas en la actualidad no siempre proporcionan una protección adecuada contra fugas ni/o un efecto de enmascaramiento satisfactorio del agente encapsulado. Además, dichas microcápsulas suelen presentar una estabilidad inferior en gel y otras formulaciones a base de agua.

En la búsqueda de microcápsulas que no estén limitadas por la incompatibilidad con las formulaciones a base de agua, y que presenten una estabilidad sustancial en las formulaciones a base de agua y un efecto de enmascaramiento y/o protección mejorado, así como la liberación del agente encapsulado (por ejemplo, un colorante o un agente activo como se describe en el presente documento), los presentes inventores han ideado y puesto en práctica con éxito nuevas microcápsulas de múltiples capas, opacas.

La presente invención se refiere a una microcápsula multicapa que comprende una microcápsula de núcleo interno y al menos una cubierta externa que envuelve dicha microcápsula de núcleo interno, comprendiendo dicha microcápsula de núcleo interno un núcleo que comprende un agente activo, estando dicho núcleo envuelto por una cubierta que comprende un primer material formador de la pared, y comprendiendo dicha al menos una cubierta externa un segundo material formador de la pared, una sustancia opaca y una sal de ácido graso, dicha al menos una capa externa comprende además un agente dispersante, capaz de dispersar dicho agente activo tras la aplicación sobre la piel, en donde: dicho primer material formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un poliacrilato, un polimetacrilato, copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico) de bajo peso molecular (aproximadamente 15.000 Dalton), poli(acrilato de etilo)-co-(metacrilato de metilo)-co-(cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-co-(metacrilato de metilo), poli(estireno)-co-(anhídrido maleico), copolímero de octilacrilamida, éter de celulosa, éster de celulosa, poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico) y copolímero de PLGA; dicho segundo agente formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, acetato de celulosa y una combinación de los mismos; dicha sustancia opaca se selecciona del grupo que consiste en TiO_2 , óxido de zinc, alúmina, nitrato de boro, talco, caolín, mica y cualquier combinación de los mismos; y dicha sal de ácido graso comprende un acilo graso derivado de un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoláidico, ácido araquidónico, ácido miristoleico y ácido erúcico, y en donde: una cantidad de dicha sal de ácido graso varía del 0,05 % al 5 %, o del 0,1 % al 3 %, o del 0,2 % al 3 %, o del 0,5 % al 3 %, o del 0,5 % al 2,0 %, o del 1,0 % al 2,0 %, en peso, del peso total de la microcápsula; y una cantidad de dicha sustancia opaca varía del 10 % al 90 % del peso total de la microcápsula.

La presente invención se refiere a un proceso de preparación de una microcápsula multicapa que contiene agente activo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el proceso: (a) poner en contacto una primera fase orgánica que comprende dicho segundo polímero o copolímero formador de la pared, dicha sal de ácido graso, dicho agente dispersante y un primer disolvente orgánico parcialmente miscible en agua con una primera fase acuosa continua saturada con dicho disolvente orgánico y que comprende un emulsionante, obteniéndose así una primera emulsión de múltiples componentes, en donde dicha primera fase orgánica o dicha primera fase acuosa

comprende además dicha sustancia opaca y/o microcápsulas de una sola capa, comprendiendo cada una de dichas microcápsulas de una sola capa un núcleo que comprende dicho al menos un agente activo envuelto por dicha cubierta que comprende dicho primer material formador de la pared; (b) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicia la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniéndose así una microcápsula de doble capa; y (c), opcionalmente, repetir las etapas (a) y (b), usando una segunda, tercera, y así sucesivamente, fase orgánica y fases acuosas continuas, obteniéndose así una microcápsula multicapa.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la al menos una cubierta externa comprende además un plastificante.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en citrato de trietilo, tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de acetiltriétilo, aceite de parafina y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el plastificante es citrato de trietilo.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una cantidad de plastificante varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 9,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 8,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 5,5 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 5,0 %, o es aproximadamente el 4,5 % en peso, del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, El agente dispersante es un éster de un ácido graso.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una cantidad del agente dispersante varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 9,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 8,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 6 %, del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la sustancia opaca es TiO_2 , y en donde una cantidad de TiO_2 varía de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, en peso, de un peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la sal de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, oleato de magnesio, estearato de calcio, linoleato de calcio y estearato de sodio.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la sal de ácido graso es estearato de magnesio.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la microcápsula multicapa comprende estearato de magnesio en una cantidad dentro de un intervalo del 1,0 % a aproximadamente el 2,0 % en peso, TiO_2 en una cantidad dentro de un intervalo de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 75 % en peso y un agente dispersante en una cantidad dentro de un intervalo de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 6 % en peso, del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una cantidad de microcápsulas de núcleo interno varía de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, cada uno del primer y segundo material formador de la pared comprende independientemente un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en poliácido, un polimetacrilato, un éter de celulosa, un éster de celulosa y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una cantidad del segundo material formador de la pared varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %, en peso, del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la microcápsula multicapa comprende las microcápsulas de núcleo interno en una cantidad que varía de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso, el segundo polímero o copolímero formador de la pared en una cantidad que varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, estearato de magnesio en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 % al 1 % en peso, TiO_2 en una cantidad que varía de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % en peso y un agente dispersante en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 6 %, en peso, del peso total de la microcápsula.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, La microcápsula multicapa es una microcápsula de doble capa.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la microcápsula multicapa se caracteriza por valores de luminosidad (L^*) en el intervalo de 60-100 en una escala de luminosidad de un sistema de medición de X-Rite.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la microcápsula multicapa es estable tras la incubación en una formulación de gel durante al menos 3 meses a 40 °C, mientras se agita.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas multicapa, comprendiendo al menos una porción de las microcápsulas multicapa una pluralidad de microcápsulas que contienen agente activo como se describe en el presente documento en cualquiera de las respectivas realizaciones y cualquier combinación de las mismas.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, las microcápsulas multicapa de la pluralidad de microcápsulas que contienen agente activo son iguales o diferentes.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la pluralidad de microcápsulas multicapa tienen un tamaño medio dentro de un intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 350 μm .

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el disolvente orgánico se selecciona entre acetato de etilo, etanol, formiato de etilo, o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el plastificante se selecciona entre tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de parafina o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el polímero formador de la pared comprende copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, etilcelulosa o una combinación de los mismos; el disolvente orgánico parcialmente miscible con agua es acetato de etilo; el agente dispersante es un éster de un ácido graso; la sal de ácido graso es estearato de magnesio, y la sustancia opaca comprende dióxido de titanio.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, las microcápsulas multicapa que contienen agente activo obtenidas mediante el proceso son como se define en cualquiera de las respectivas realizaciones. En concreto, el proceso es para preparar microcápsulas como se describe en el presente documento.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la pluralidad de microcápsulas multicapa que contienen agente activo descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una formulación cosmética o cosmeceútica que comprende la composición que comprende las microcápsulas como se describe en el presente documento.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la formulación comprende además un vehículo cosmética o cosmeceúticamente aceptable.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, solo a modo de ejemplo, con referencia

a los dibujos adjuntos. Con referencia concreta ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles que se muestran son a modo de ejemplo y con fines de análisis ilustrativo de realizaciones de la invención. En este sentido, la descripción tomada junto con los dibujos hace evidente a los expertos en la materia cómo pueden ponerse en práctica las realizaciones de la invención.

En los dibujos:

la FIG. 1 es una imagen que presenta 3 placas que contienen polvo que comprende microcápsulas comerciales que encapsulan colorante rojo, negro o amarillo (placas superiores) y tres placas que contienen polvos que comprenden microcápsulas ilustrativas de algunas realizaciones de la invención, que encapsulan el mismo colorante rojo, negro o amarillo (placas inferiores), como se describe en los Ejemplos 5, 6 y 7, respectivamente.

La FIG. 2 presenta imágenes de tres pares de viales, conteniendo el vial de la izquierda de cada par una crema de loción corporal básica que comprende microcápsulas ilustrativas que contienen color de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (RedCap nuevas, BlackCap nuevas y YellowCap), como se describe en los Ejemplos 8, 9 y 10, y conteniendo el vial de la derecha de cada par microcápsulas comerciales (RedCap 1, BlackCap 1 y YellowCap 1).

la FIG. 3 es una imagen que presenta 3 placas que contienen polvo que comprende microcápsulas comerciales que encapsulan colorante rojo, negro o amarillo (placas inferiores) y tres placas que contienen polvos que comprenden microcápsulas ilustrativas de algunas realizaciones de la invención, que encapsulan el mismo colorante negro, rojo o amarillo (placas superiores), como se describe en los Ejemplos 8, 9 y 10.

La FIG. 4 presenta imágenes de tres pares de viales, conteniendo el vial de la derecha de cada par una crema de loción corporal básica que comprende microcápsulas ilustrativas que contienen color de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (CameleonYellow), CameleonRed, CameleonBlack), y conteniendo el vial de la izquierda de cada par microcápsulas comerciales (RedCap 1, BlackCap 1 y YellowCap 1).

Las FIG. 5A-B presentan datos obtenidos en mediciones de X-rite para microcápsulas ilustrativas que contienen colorante rojo de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (CameleonRed, Ejemplo 8), en comparación con microcápsulas comerciales (RedCap 1), y muestran imágenes comparativas tomadas en las mismas condiciones fotográficas (FIG. 5A) y gráficos comparativos que muestran el porcentaje de reflectancia en función de la longitud de onda (FIG. 5B).

Las FIG. 6A-B presentan datos obtenidos en mediciones de X-rite para microcápsulas ilustrativas que contienen colorante negro de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (CameleonBlack, Ejemplo 9), en comparación con microcápsulas comerciales (BlackCap 1), y muestran imágenes comparativas tomadas en las mismas condiciones fotográficas (FIG. 6A) y gráficos comparativos que muestran el porcentaje de reflectancia en función de la longitud de onda (FIG. 6B).

Las FIG. 7A-B presentan datos obtenidos en mediciones de X-rite para microcápsulas ilustrativas que contienen colorante amarillo de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (CameleonYellow, Ejemplo 10), en comparación con microcápsulas comerciales (YellowCap 1), y muestran imágenes comparativas tomadas en las mismas condiciones fotográficas (FIG. 7A) y gráficos comparativos que muestran el porcentaje de reflectancia en función de la longitud de onda (FIG. 7B).

Descripción de realizaciones específicas de la invención

La presente invención, en algunas realizaciones de la misma, se refiere a la encapsulación y, más particularmente, pero no exclusivamente, a microcápsulas con un nuevo diseño, agentes activos encapsulantes tales como agentes farmacéutica, dermatológica y/o cosméticamente activos, y a composiciones y/o formulaciones tales como, por ejemplo, formulaciones cosméticas y otras formulaciones tópicas, que contienen los mismos.

Una microcápsula multicapa que comprende una microcápsula de núcleo interno y al menos una cubierta externa que envuelve dicha microcápsula de núcleo interno, comprendiendo dicha microcápsula de núcleo interno un núcleo que comprende un agente activo, estando dicho núcleo envuelto por una cubierta que comprende un primer material formador de la pared, y comprendiendo dicha al menos una cubierta externa un segundo material formador de la pared, una sustancia opaca y una sal de ácido graso, dicha al menos una capa externa comprende además un agente dispersante, capaz de dispersar dicho agente activo tras la aplicación sobre la piel, en donde: dicho primer material formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un poliácido, un polimetacrilato, copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico) de bajo peso molecular (aproximadamente 15.000 Dalton), poli(acrilato de etilo)-co-(metacrilato de metilo)-co-(cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-co-(metacrilato de metilo), poli(estireno)-co-(anhídrido maleico), copolímero de octilacrilamida, éter de celulosa, éster de celulosa, poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico) y copolímero de PLGA; dicho segundo agente formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, acetato de celulosa y una combinación de los mismos; dicha sustancia opaca se selecciona del grupo que consiste en TiO₂, óxido de zinc, alúmina, nitrato de boro, talco, caolín, mica y cualquier combinación de los mismos; y dicha sal de ácido graso comprende un ácido graso derivado de un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido araquidónico, ácido miristoleico y ácido erúrico, y en donde: una cantidad de dicha

sal de ácido graso varía del 0,05 % al 5 %, o del 0,1 % al 3 %, o del 0,2 % al 3 %, o del 0,5 % al 3 %, o del 0,5 % al 2,0 %, o del 1,0 % al 2,0 %, en peso, del peso total de la microcápsula; y una cantidad de dicha sustancia opaca varía del 10 % al 90 % del peso total de la microcápsula.

5 En busca del cuidado de la piel, en particular, de productos cosméticos que contienen agentes activos encapsulados que proporcionan mejores propiedades de las cápsulas, tales como una mejor estabilidad, incluyendo estabilidad en formulaciones acuosas, y enmascaramiento y liberación mejorados de agentes activos, los presentes inventores han ideado y puesto en práctica con éxito nuevas microcápsulas de múltiples capas.

10 Los presentes inventores han modificado la técnica conocida de microencapsulación mediante eliminación del disolvente para encapsular agentes activos dentro de microcápsulas multicapa opacas que, por un lado, presentaron una estabilidad inesperada cuando se usaron para preparar compuestos en procesos industriales y cuando se mantuvieron en un entorno acuoso, potenciaron significativamente el enmascaramiento o la protección de los agentes encapsulados en las mismas y proporcionaron una protección adecuada contra un efecto de lixiviación dentro de la
15 formulación cosmética y, por otro lado, resultaron ser fácilmente rompibles con la mera aplicación de una presión mecánica/fuerza de cizalla tal como la acción de frotar una formulación en la piel, liberando así el agente encapsulado.

El método de eliminación del disolvente modificado se basa en procesos físicos que no causan ningún cambio en las propiedades físicas ni/o químicas originales ni en la seguridad de las materias primas durante el proceso. Este método
20 proporciona la estabilidad física de las microcápsulas, alta capacidad para atrapar a los agentes activos, protección de los agentes activos dentro de las microcápsulas y prevención de la difusión de los agentes microencapsulados al medio exterior tanto en preparaciones a base de aceite como a base de agua (antes de la aplicación).

Por lo tanto, los presentes inventores han diseñado y puesto en práctica con éxito una metodología novedosa para
25 obtener formulaciones estables, ocultar eficazmente el agente microencapsulado contenido en las mismas y presentar una estabilidad excepcional a largo plazo antes de su aplicación, difusión sin grumos y agradable de las microcápsulas tras su aplicación y liberación inmediata del agente encapsulado simplemente frotando las formulaciones sobre la piel.

Por ejemplo, los presentes inventores han demostrado que las formulaciones de lociones corporales básicas, así como
30 de polvos prensados, que comprenden microcápsulas que contienen color preparadas usando la metodología descrita en el presente documento, fueron de color significativamente más claro y brillante que las formulaciones correspondientes que comprenden microcápsulas que contienen colorantes fabricadas mediante un método de eliminación del disolvente como se ha descrito previamente. Además, los presentes inventores han demostrado que las microcápsulas que contienen color proporcionadas en el presente documento fueron estables en formulaciones de
35 gel hasta por lo menos tres meses cuando se mantuvieron a 40 °C con agitación continua.

Las microcápsulas proporcionadas por las presentes realizaciones consisten en partículas (por ejemplo, partículas generalmente esféricas), que, en general, son estructuras cerradas que contienen un agente encapsulado (envuelto, atrapado) o una mezcla de agentes. Las partículas generalmente tienen una característica estructural de núcleo-
40 cubierta, en concreto, comprende al menos dos cubiertas poliméricas y un núcleo que comprende un agente activo o puede consistir en el agente activo, envuelto por estas cubiertas. Más particularmente, la microcápsula multicapa se presenta como aquella que comprende una microcápsula de núcleo interno que comprende un núcleo que comprende un agente activo, estando envuelto por una cubierta que comprende un primer material formador de la pared, y al menos una cubierta externa adicional que comprende un segundo material formador de la pared que envuelve dicha
45 microcápsula de núcleo interno (que comprende el núcleo que contiene agente activo y una cubierta de un primer material formador de la pared).

Cada cubierta de las microcápsulas de múltiples capas normalmente se aplica independientemente como un material formador de la pared (por ejemplo, un primer, segundo, tercer, y así sucesivamente, material formador de la pared que
50 forma la primera, segunda, tercera, y así sucesivamente, cubierta externa, respectivamente), y sirve como membrana para la sustancia encapsulada. Una o más de las cubiertas externas de las microcápsulas que contienen colorante proporcionadas por las presentes realizaciones son opacas en virtud de una sustancia opaca comprendida en las mismas, y además, contienen una sal de ácido graso.

55 Las cubiertas externas pueden contener además un plastificante para controlar su dureza y/o un agente dispersante que facilite la difusión sin grumos de los agentes activos en la piel, y están diseñadas de manera que las microcápsulas se puedan romper al frotar o presionar la piel.

Las microcápsulas de las presentes realizaciones, entre otros usos, son adecuadas para su inclusión en aplicaciones
60 tópicas, por ejemplo, cosmeceúticas y farmacéuticas (por ejemplo, dermatológicas). Mientras se aplican en la piel, las microcápsulas pueden romperse al aplicarse fuerzas de cizalla, tales como frotar y presionar la piel, pero permanecen intactas en la propia formulación antes de su aplicación, y presentan una estabilidad excepcional en formulaciones a base de agua, así como en otras formulaciones. Las microcápsulas son lo suficientemente duras como para evitar la destrucción de las cubiertas y la realización del contenido durante los procesos de producción, tales como el
65 aislamiento, secado, tamizado, etc.

Las microcápsulas:

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una microcápsula multicapa que comprende una microcápsula de núcleo interno que comprende un núcleo que comprende un agente activo como se describe en el presente documento y que está envuelto por una primera cubierta que comprende un primer material formador de la pared; y al menos una cubierta externa que comprende un segundo material formador de la pared que envuelve la microcápsula de núcleo interno. Dichas microcápsulas multicapa también se denominan en el presente documento microcápsulas que contienen agente activo.

Un núcleo de una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento comprende una microcápsula de núcleo-cubierta, que se denomina en el presente documento una microcápsula de núcleo interno o una microcápsula de núcleo interno-cubierta. La microcápsula de núcleo interno comprende un núcleo, que comprende, o consiste en, un agente activo o una mezcla de agentes activos, como se describe en el presente documento, y una cubierta que envuelve el núcleo, que se denomina en el presente documento una primera cubierta o una primera cubierta externa. La cubierta de la microcápsula de núcleo interno comprende un primer polímero formador de la pared, como se describe en el presente documento, y opcionalmente, puede comprender además un plastificante, como se describe en el presente documento. La microcápsula de núcleo interno-cubierta está envuelta por una segunda cubierta externa y, opcionalmente, por una tercera, cuarta, y así sucesivamente, cubierta externa, cada una envolviendo la cubierta anterior.

En algunas realizaciones, una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento comprende una cubierta externa que envuelve una microcápsula de núcleo interno-cubierta, formando así una microcápsula bicapa (o de doble capa) o puede comprender dos capas externas, formando así tricapa (o de tres capas), o tres o más cubiertas externas, denominadas en conjunto microcápsulas de multicapa (o de múltiples capas). Las microcápsulas de doble capa comprenden una cubierta externa que envuelve las microcápsulas de núcleo interno, mientras que las microcápsulas de triple capa comprenden dos capas externas secuenciales que envuelven las microcápsulas de núcleo interno.

En algunas realizaciones, las microcápsulas multicapa que contienen los agentes activos como se describe en el presente documento se preparan mediante un método de eliminación del disolvente modificado, como se describe en la sección de Ejemplos que figura a continuación.

En algunas realizaciones, un tamaño medio de las microcápsulas como se describe en el presente documento está dentro de un intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 350 μm , o de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 150 μm , incluyendo cualquier valor intermedio o subintervalos entre los mismos.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, una o más de las cubiertas externas comprende, además del material formador de la pared, una sal de ácido graso y una sustancia opaca, como se describe en el presente documento.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones de la presente invención, uno o más de los agentes encapsulados es un agente de color, como se describe en el presente documento, y las microcápsulas de múltiples capas se caracterizan por un color significativamente más claro en comparación con las microcápsulas descritas anteriormente, que difieren de las microcápsulas proporcionadas en el presente documento en la ausencia de una sal de ácido graso en su material formador de la pared y/o en el proceso de preparación de las mismas.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, se mide la luminosidad de dichas microcápsulas usando la técnica de medición de X-Rite, y se expresa mediante valores $L^*a^*b^*$ o, como alternativa, mediante valores DL^* comparativos en la escala de luminosidad (L^*), como la diferencia de luminosidad en comparación con microcápsulas similares, que contienen el mismo colorante, pero que no contienen sales de ácidos grasos, y que se preparan usando un método de eliminación del disolvente descrito previamente.

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, se mide la luminosidad de las microcápsulas usando la técnica de medición de X-Rite, se expresa mediante la escala de luminosidad (L^*), y es superior a 60, superior a 70, superior a 80 o superior a 90. En algunas realizaciones, la luminosidad está en los intervalos de 60-100 en la escala de luminosidad L^* .

En realizaciones ilustrativas, se midió la luminosidad de las microcápsulas de algunas realizaciones ilustrativas que contenían colorante rojo, amarillo o negro usando la técnica de medición de X-Rite, y se observó, como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 13 del presente documento, que los valores de luminosidad de la escala de luminosidad (L^*) fueron superiores en 4-25 (como lo reflejan los valores medidos de DL^* s, en relación con la luminosidad de microcápsulas comerciales similares ilustrativas que contenían los mismos colorantes, pero que no contenían sales de ácidos grasos y que se prepararon usando un método de eliminación del disolvente diferente.

En realizaciones ilustrativas adicionales, descritas en el Ejemplo 13 y presentadas en las Figuras 1-4, se han realizado mediciones comparativas cualitativas, visuales, de la luminosidad del color de las formulaciones que contienen bien

microcápsulas de acuerdo con realizaciones ilustrativas de la invención o microcápsulas comerciales como se describe en el presente documento, ambas conteniendo los mismos colorantes. Se muestra que los polvos (Figuras 1 y 3) y las lociones corporales básicas (Figuras 2 y 4) que comprendían las microcápsulas de las realizaciones ilustrativas de la presente invención eran significativamente más claras y brillantes que los polvos y las lociones que contenían microcápsulas comerciales que encapsulaban el mismo colorante negro, rojo o amarillo.

Las microcápsulas de estas realizaciones ilustrativas comprenden TiO_2 en su material formador de la pared externa, y se supone que el TiO_2 envuelve de manera uniforme la cubierta polimérica (primera cubierta externa) de la microcápsula de núcleo interno y que, sin quedar ligados a ninguna teoría en particular, esto explica el color más claro.

Sin quedar ligados a ninguna teoría en particular, se supone que el uso de una sal de ácido graso explica la adhesión potenciada de la sustancia opaca y, opcionalmente, de las cubiertas poliméricas externas a la microcápsula de núcleo interno, explicando además el color más claro y/o la estabilidad mejorada de las microcápsulas.

El color más claro presentado por dichas microcápsulas demuestra un efecto de enmascaramiento/protección mejorado del agente encapsulado.

De acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones de la invención, una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento es rompible cuando se aplica en la piel; es decir, una microcápsula como se describe en el presente documento permanece intacta en la formulación, incluyendo la formulación a base de agua, y durante procesos industriales, pero se rompe fácilmente cuando se presiona o se frota sobre la piel. La capacidad de no romperse de las microcápsulas antes de la aplicación tópica de las mismas se evalúa de forma habitual mediante el control (por ejemplo, usando un microscopio óptico) de la capacidad de las microcápsulas en una crema o loción básica para mantener su tamaño y forma cuando se someten a una mezcla de baja cizalla, por ejemplo, 40-600 (u 80-100) rpm durante 5-10 minutos a temperatura ambiente y a 40 °C. Un cambio de menos del 10 % en el tamaño de la microcápsula es indicativo de la capacidad de no romperse de las microcápsulas en los procesos industriales habituales.

Las microcápsulas multicapa proporcionadas en el presente documento han mostrado una estabilidad excepcional en formulaciones a base de agua, en general, y en formulación de gel en particular.

En realizaciones ilustrativas, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 14 del presente documento, se probó la durabilidad de las microcápsulas multicapa proporcionadas en realizaciones ilustrativas de la presente invención en formulación de gel. Se observó que una formulación de gel de carbómero que contenía aproximadamente el 3 % en peso de microcápsulas ilustrativas de las presentes realizaciones que contenían rojo, amarillo o negro se incubaron a 40 °C durante al menos 3 meses, con agitación continua, sin que cambiara el color del gel, en concreto, no se fugó el color de las microcápsulas al gel, y al menos el 90 % de las microcápsulas mantuvieron su forma y tamaño durante la larga incubación. Esto es indicativo de la estabilidad de las microcápsulas que contienen el agente activo.

El material formador de la pared:

El material formador de la pared forma las cubiertas de las microcápsulas multicapa de las presentes realizaciones, y sirve como una membrana para la sustancia encapsulada (por ejemplo, colorante y/o agente activo). De acuerdo con realizaciones de la presente invención, cada uno de los materiales formadores de la pared que constituyen las cubiertas comprende un polímero o copolímero formador de la pared. En alguna cualquiera de las realizaciones de la presente invención, una o más de las cubiertas externas comprende además una sustancia opaca y una sal de ácido graso, y opcionalmente, puede comprender además un plastificante y/o un agente dispersante.

La expresión "polímero formador de la pared", que también se denomina en el presente documento "material polimérico formador de la pared", se refiere a un material polimérico (por ejemplo, un polímero o copolímero) o una combinación de dos o más materiales poliméricos diferentes, como se define en el presente documento, que forman un componente de la pared externa o capa o cubierta de las microcápsulas. La expresión "cubierta polimérica" se refiere a una capa polimérica que comprende el/los polímero/s formador/es de la pared.

En algunas realizaciones, el polímero formador de la pared se selecciona para mantener las fuerzas de cizalla aplicadas mientras se usa para preparar compuestos en procesos industriales, pero, no obstante, para proporcionar microcápsulas que puedan romperse cuando se apliquen (por ejemplo, se froten o se presionen) sobre la piel.

En algunas realizaciones, cada uno de los materiales poliméricos formadores de la pared comprende independientemente un polímero que contiene una cantidad suficiente de grupos funcionales que son capaces de formar enlaces de hidrógeno.

En algunas realizaciones, uno o más, o cada uno, de los materiales poliméricos que forman las dos o más cubiertas comprende grupos funcionales formadores de enlaces de hidrógeno que representan el 4-40 por ciento en peso del peso total del polímero. Los grupos funcionales formadores de enlaces de hidrógeno incluyen, pero sin limitación, grupos funcionales que comprenden uno o más átomos que donan electrones tales como el oxígeno, azufre y/o

nitrógeno.

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

En algunas realizaciones, uno o más, o cada uno, de los materiales poliméricos formadores de la pared que forman las dos o más cubiertas comprende un poliácrlato, un polimetacrilato, un éter o éster de celulosa, o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de materiales poliméricos formadores de la pared incluyen, pero sin limitación, poliácrlato, un polimetacrilato, poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico) de bajo peso molecular (por ejemplo, 1:0,16), poli(ácrlato de etilo)-co-(metacrilato de metilo)-co-(cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo) (por ejemplo, 1:2:0,1) (también conocido como Eudragit® RSPO), poli(metacrilato de butilo)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-co-(metacrilato de metilo) (por ejemplo, 1: 2:1), poli(estireno)-co-(anhídrido maleico), copolímero de octilacrilamida, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, poli(etilenglicol)-*bloque*-poli(propilenglicol)-*bloque*-poli(etilenglicol), PLA (poli(ácido láctico)), PGA (poli(glicólido)), PLGA (poli(láctida)-co-poli(glicólido) o cualquier combinación de los mismos.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el material formador de la pared de una o más de la segunda, tercera, y así sucesivamente, cubierta externa, comprende un copolímero de acrlato/metacrilato de amonio tal como, por ejemplo, Eudragit® RSPO. En alguna cualquier otra de las realizaciones de la presente invención, el material formador de la pared de una o más de la segunda, tercera, y así sucesivamente, cubierta externa, comprende una combinación de los polímeros mencionados anteriormente tales como, pero sin limitación, combinaciones de copolímero de acrlato/metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit® RSPO) bien con poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico) o acetato de celulosa.

En algunas realizaciones, el material formador de la pared de una o más de la segunda, tercera, y así sucesivamente, cubierta externa, comprende éster de celulosa tal como acetato de celulosa. En alguna cualquier otra de las realizaciones de la presente invención, el material formador de la pared de una o más de la segunda, tercera, y así sucesivamente, cubierta externa, comprende una combinación de acetato de celulosa y copolímero de acrlato/metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit® RSPO) o poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico).

Cuando se usan dos materiales poliméricos como material formador de la pared, una proporción en peso entre los mismos puede variar de 10:1 a 1:1, y puede ser, por ejemplo, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 o 3:2, incluyendo cualquier valor intermedio y subintervalos entre los mismos.

El material formador de la pared de cada una de las cubiertas externas de las microcápsulas descritas en el presente documento (por ejemplo, un primer material formador de la pared de la microcápsula interna, un segundo material formador de la pared de una primera cubierta externa que envuelve la microcápsula interna, y opcionalmente, un tercer material formador de la pared de una segunda cubierta externa que envuelve la primera cubierta externa, y así sucesivamente) puede ser igual o diferente.

En algunas realizaciones, en las microcápsulas de doble capa, el material formador de la pared de la primera y segunda cubierta externa es diferente. En algunas de estas realizaciones, el segundo material formador de la pared comprende acetato de celulosa, copolímero de acrlato/metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit® RSPO) o una combinación de los mismos.

La cantidad total (peso/peso) de los materiales poliméricos formadores de la pared de las cubiertas externas (excluyendo las cápsulas internas) en el peso total de la microcápsula puede estar dentro de un intervalo seleccionado de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 21 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

En realizaciones donde el material formador de la pared comprende acetato de celulosa, una cantidad de los materiales poliméricos formadores de la pared de las cubiertas externas (excluyendo las cápsulas internas) del peso total de la microcápsula puede estar dentro de un intervalo del 5 % al 20 % o del 5 % al 20 % en peso.

Una sustancia opaca:

Las cubiertas de las microcápsulas pueden ser independientemente opacas, semiopacas o no opacas (transparentes). En algunas realizaciones, al menos una de las cubiertas externas, por ejemplo, la cubierta más externa, es opaca.

En algunas realizaciones de la presente invención, la opacidad de la cubierta externa de las microcápsulas multicapa se obtiene mediante una sustancia opaca.

Como se usa en el presente documento, una "sustancia opaca" es una sustancia que no es transparente y que bloquea

al menos el 70 % de la luz que pasa a través de la misma.

Por lo tanto, la cubierta externa opaca bloquea del 70 % al 100 % de la luz. La cubierta externa semiopaca bloquea hasta el 50 % de la luz. La cubierta externa no opaca o transparente bloquea no más del 30 % de la luz que pasa a través de la misma.

Los términos "opacidad" y "opaco/a" se refieren en el presente documento a la luz UV-visible, tal como, por ejemplo, la luz diurna.

Las sustancias opacas ilustrativas incluyen, pero sin limitación, TiO_2 , óxido de zinc, alúmina, nitruro de boro, talco, caolín, mica y cualquier combinación de los mismos.

La cantidad total de sustancias opacas en al menos una cubierta externa está dentro de un intervalo del 10 % a aproximadamente el 90 %, en peso, del peso total de la microcápsula, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la sustancia opaca es, o comprende, TiO_2 , y en algunas realizaciones, una cantidad de TiO_2 está dentro de un intervalo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 85 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 75 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, en peso, del peso total de la microcápsula, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

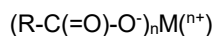
En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la sustancia opaca comprende TiO_2 en combinación con nitruro de boro.

Una sal de ácido graso:

Una característica técnica de las microcápsulas multicapa de las presentes realizaciones, que se supone que explica su capacidad para mantener la opacidad y permanecer estable en un entorno a base de agua, es que una o más de las cubiertas externas comprenden una sal de ácido graso.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la cubierta externa que comprende una sustancia opaca como se describe en el presente documento en cualquiera de las respectivas realizaciones comprende además una sal de ácido graso como se describe en el presente documento en cualquiera de las respectivas realizaciones.

Una sal de ácido graso comprende un anión carboxilato de cadena larga de hidrocarburo hidrófobo (por ejemplo, de 4 a 30 átomos de carbono de longitud) (un acilo graso) y un catión, como se muestra en la siguiente fórmula:



en donde R es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, de 4 a 30 átomos de carbono, M^+ es un catión, preferentemente, un catión metálico, y n es un número entero que representa el número de acilos grasos que interactúan con el catión, y también representa el número de carga del catión (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.).

Las sales de ácidos grasos que se usan en alguna cualquiera de las realizaciones de la presente invención pueden contener de 1 a 3 cadenas de acilo graso, comprendiendo cada cadena, independientemente, de 4 a 30 o de 8 a 24 átomos de carbono ($\text{C}_8\text{-C}_{24}$) de longitud. Por lo tanto, la sal de ácido graso puede ser una sal de un ion metálico monovalente, divalente o trivalente, o una sal de un catión orgánico.

Un ion metálico monovalente puede ser, por ejemplo, Na^+ , K^+ , Cs^+ , Li^+ ; un ion metálico divalente se selecciona entre Mg^{2+} , Ca^{2+} , $\text{Fe}(\text{II})$, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Sr^{2+} o Zn^{2+} ; un ion metálico trivalente puede ser, por ejemplo, $\text{Fe}(\text{III})$, La^{3+} , Eu^{3+} o Gd^{3+} ; un catión orgánico puede ser, por ejemplo, amonio, sulfonio, fosfonio o arsonio.

El acilo graso puede derivarse de ácidos grasos tales como, pero sin limitación, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoláidico, ácido araquidónico, ácido miristoleico y ácido erúrico.

Sin quedar ligados a ninguna teoría en particular, se supone que la cadena de hidrocarburo minimiza el contacto con el medio acuoso, mientras que la cabeza del catión iónico forma interacciones iónicas con moléculas de agua y sustancias aniónicas. Por lo tanto, en algunas realizaciones del proceso de preparación de las microcápsulas multicapa de la invención, cuando las microcápsulas del núcleo interno y la sustancia opaca se ponen en contacto con una sal de un ácido graso y un polímero formador de la pared, Las cadenas hidrófobas largas del carboxilato de ácido graso se envuelven espontáneamente alrededor de la cubierta externa hidrófoba de las microcápsulas del núcleo interno mientras apuntan sus cabezas iónicas hacia el entorno acuoso, bien siendo, de este modo, solvatadas por moléculas de agua o, lo que es más habitual, atrayendo compuestos aniónicos o compuestos con carga parcialmente negativa. Por lo tanto, el catión de las sales de ácidos grasos probablemente atrae las partículas de una sustancia

opaca y, opcionalmente, los grupos carboxílicos y/o hidroxilos libres del polímero formador de la pared disperso en la emulsión acuosa, produciendo una mejor adhesión tanto de la sustancia opaca como del material polimérico a la cubierta externa de las microcápsulas de núcleo interno y, por lo tanto, proporciona una protección o un enmascaramiento eficaz del agente activo en las microcápsulas de núcleo interno, mientras produce microcápsulas multicapa.

Las sales de ácidos grasos pueden usarse en la preparación de microcápsulas de una sola capa mientras se añaden a la fase orgánica junto con el material encapsulado y el polímero formador de la pared, con o sin la sustancia opaca. Al poner en contacto la fase orgánica con una fase acuosa, las cadenas grasas envolverán espontáneamente la sustancia encapsulada y sus cabezas polares/iónicas interactuarán con la sustancia opaca con carga opuesta, así como con grupos con carga opuesta en el polímero, mejorando así la formación de una envoltura polimérica opaca que rodee un núcleo que comprenda el material encapsulado.

Los ejemplos de sales de ácidos grasos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, oleato de magnesio, estearato de calcio, linoleato de calcio, estearato de sodio, araquidonato de magnesio, palmitato de magnesio, linoleato de magnesio, araquidonato de calcio, miristoleato de calcio, linoleato de sodio, linoleato de calcio, estearato de sodio, estearato de potasio, miristato sódico, palmitato sódico, laurato de potasio, miristato de potasio, palmitato de potasio, laurato de calcio, miristato de calcio, palmitato de calcio, miristato de zinc, palmitato de zinc, estearato de zinc y miristato de magnesio.

En algunas realizaciones, la sal de ácido graso es estearato de magnesio.

La sal de ácido graso habitualmente está en una cantidad dentro de un intervalo de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 %, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 45 %, o de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 4 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 3,0 %, o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 3,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 3,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 2,0 %, o es aproximadamente el 1,0 % o aproximadamente el 2,0 %, en peso, del peso total de la microcápsula, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

Un agente dispersante y/o plastificante:

En algunas realizaciones, la una o más de las cubiertas externas de la microcápsula multicapa comprende un agente dispersante, preferentemente, un éster de ácido graso de alquilo inferior tal como, pero sin limitación, miristato de isopropilo, butilmiristato de isopropilo, estearato de propilenglicol, cocoato de butilenglicol, lecitina hidrogenada y aceite de jojoba.

En algunas realizaciones, el agente dispersante es el miristato de isopropilo (IPM), estearato de propilenglicol o una combinación de los mismos. Se observó que, cuando se incluyó un agente dispersante tal como IPM o estearato de propilenglicol, en la cubierta externa de las microcápsulas de doble capa, se obtuvieron microcápsulas más blandas y más fáciles de difundir. Se supone que, cuando las microcápsulas se rompen, el agente encapsulado se libera y se recubre con el agente dispersante oleoso, lo que explica una difusión con menos grumos y uniforme del agente activo sobre la piel. Se puede considerar que dichos agentes grasos actúan tanto como un plastificante como un agente dispersante.

La cantidad de un agente dispersante está habitualmente dentro de un intervalo de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 9,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 8,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 4,0 % a aproximadamente el 6,0 %, en peso, del peso total de la microcápsula multicapa, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, una o más de las cubiertas externas (por ejemplo, una primera y/o segunda cubierta externa de una microcápsula de doble capa) comprende además un plastificante.

En el presente documento y en la técnica, un "plastificante" describe una sustancia que aumenta la plasticidad o fluidez de una composición. En el contexto de las presentes realizaciones, se añade un plastificante al material formador de la pared para controlar las propiedades físicas y el nivel de elasticidad de las capas externas de la microcápsula.

Los plastificantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, citrato de trietilo, tricaprilinea, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de acetiltriethyl, aceite de parafina y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones ilustrativas, el plastificante es citrato de trietilo.

La cantidad de plastificante puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 9,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 8,0 %, o de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 7,0 %, o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,0 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 6,0 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 5,5 %, o de aproximadamente el 3,5 % a aproximadamente el 5,0 %, o es aproximadamente el 4,5 % en peso, del peso total de la microcápsula, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos.

El agente activo:

El agente activo (también denominado en el presente documento principio activo) que se va a encapsular puede ser un agente que tenga actividad biológica (por ejemplo, un agente farmacéutica o dermatológicamente activo, un agente cosmético), un agente de olor tal como fragancias, un agente de color tal como un pigmento y un colorante, y compuestos naturales y sintéticos volátiles.

El agente que tiene actividad biológica puede seleccionarse entre vitaminas, extractos naturales, compuestos individuales aislados de fuentes naturales o preparados sintéticamente, aceites esenciales y agentes farmacéuticamente activos para aplicaciones tópicas o transdérmicas, como se describe en el presente documento.

Los ejemplos no limitantes de vitaminas incluyen la vitamina A, y sus análogos y derivados: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, iso-tretinoína (conocida colectivamente como retinoides), vitamina E (tocoferol y sus derivados), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), vitamina B₃ (niacinamida y sus derivados), alfa-hidroxiácidos (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y beta-hidroxiácidos (tales como ácido salicílico y similares) y vitaminas D, E, F, K, P o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina A, bien en su forma libre como el Retinol o en su forma de éster como el Palmitato de retinol. La forma más útil de la vitamina es el Retinol, la forma activa en el organismo. El Retinol es una vitamina antioxidante usada como factor nutricional y también como principio activo de productos tópicos/dentales. La actividad de una UI (Unidad Internacional) de vitamina A₁ (equivalente a una unidad USP) es 0,3 µg de Retinol todo *trans*. El Retinol puede usarse para el tratamiento tópico de *Ichthyosis vulgaris* (un trastorno cutáneo hereditario caracterizado por la cornificación de la piel) y el acné común, y en formulaciones antienvjecimiento y rejuvenecimiento. Sin embargo, el Retinol (un alcohol insaturado) es una molécula pequeña e inestable, y sufre degradación química/oxidación debido a su alto potencial de reacciones químicas con otras moléculas, y debe estabilizarse antes de usarse como principio activo en las composiciones. Para disfrutar de los efectos beneficiosos del Retinol y cumplir con la vida útil necesaria para las composiciones tópicos/dentales, este principio activo debe protegerse de la oxidación. La encapsulación del Retinol mediante el método de encapsulación de una sola capa o de doble capa de la invención con una cubierta apropiada proporciona una solución eficaz para su estabilización y protección. Las microcápsulas de Retinol de la invención son muy compatibles con todos los tipos de formulaciones tópicos/dentales, y pueden usarse en diversas aplicaciones que incluyen, sin limitación, productos dentales, productos antienvjecimiento (cremas, lociones, sueros y máscaras), formulaciones de regeneración de la piel, cremas nutritivas e hidratantes y productos antiacné.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina C (ácido ascórbico), usada en los últimos años como principio activo de los productos cosméticos. Debido a sus propiedades antioxidantes, se considera que confiere antioxidante y fotoprotección a la piel contra el ataque de los radicales libres y el daño de la radiación UV. Sin embargo, la vitamina C se oxida fácilmente y, tras el almacenamiento, la exposición a la luz, al oxígeno, a la humedad y/o a alta temperatura, sufre una degradación rápida. Es inestable en solución acuosa, incluso a pH neutro y a temperatura ambiente. La microencapsulación de vitamina C de acuerdo con la presente invención permite su uso como principio activo en la composición cosmética para usar como crema hidratante, crema antienvjecimiento, crema antiarrugas, crema de protección solar, y para estimular la producción de colágeno.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina E, preferentemente, en forma de α -tocoferol. Los tocoferoles (vitamina E) son conocidos por sus propiedades antioxidantes que hacen de la vitamina E una de las vitaminas más consumidas. Sin embargo, la vitamina E en su forma de éster (por ejemplo, acetato de tocoferol) solo es eficaz como antioxidante para la formulación, pero no para la piel. Para ser eficaz como antioxidante para la piel, se debe usar un tocoferol, pero es inherentemente inestable. Las microcápsulas de la invención contienen preferentemente el 25 $\pm$ 1 % de α -tocoferol estable, y se pueden usar en varios tipos de formulaciones cosméticas tales como productos de protección solar, champús, acondicionadores, geles capilares, maquillaje líquido y desmaquillante de tejidos, y liberan aproximadamente el 95-97 % de vitamina E directamente sobre la piel/el cuero cabelludo tras la aplicación.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina F, una mezcla de ácidos grasos insaturados esenciales para la salud y funcionalidad de la piel, también conocida como ácidos grasos esenciales (AGE; ácido linoleico y ácido alfa-linolénico). La vitamina F se oxida rápidamente cuando se incorpora a la formulación cosmética. La microencapsulación de acuerdo con la invención ofrece un sistema estable, activo e inodoro de vitamina F adecuado

para su incorporación en cremas hidratantes, agentes antienvjecimiento y sueros antisequedad. Las microcápsulas de la invención contienen preferentemente el $14 \pm 0,2$ % de α -tocoferol de ácidos grasos linolénicos y linoleicos libres.

En algunas realizaciones, la vitamina es la Rutina (quercetin-3-rutinósido o vitamina PI), uno de los flavonoides naturales más activos, muy eficaz como antioxidante y neutralizador de radicales libres, y en el tratamiento de la celulitis debido a su capacidad para controlar la reticulación de la síntesis de colágeno. La Rutina se aplica ampliamente en productos dermatológicos y cosméticos debido a sus efectos beneficiosos sobre el aspecto de una piel sana, y es bien conocida por sus potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y su capacidad para fortalecer y modular la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos, incluidos los capilares. Sin embargo, cuando se incorpora a formulaciones cosméticas en su forma no encapsulada, la Rutina tiende a reaccionar con otros ingredientes y se oxida rápidamente, produciendo un cambio del color original de la formulación y la pérdida de su actividad biológica original. Para mantener su potente actividad biológica y evitar su oxidación en las formulaciones cosméticas, la Rutina debe ser estabilizada. Las microcápsulas de Rutina de la presente invención, desarrolladas específicamente para la aplicación tópica con el fin de estabilizar la Rutina, preferentemente contienen una alta concentración (aproximadamente el 7 %) de Hidrato de rutina puro de origen vegetal.

En algunas realizaciones, el principio activo que tiene actividad biológica es un extracto natural. En cosmética, se supone que un extracto natural significa ingredientes de origen botánico. Para ser verdaderamente natural, debe extraerse de la parte pertinente de la planta sin sufrir ningún cambio químico significativo.

Esta definición incluye aceites vegetales. Cualquier extracto de hierbas o aceite vegetal usado para la aplicación tópica, por ejemplo, en la industria cosmética, puede usarse de acuerdo con la invención, pero los extractos de hierbas y aceites vegetales preferidos para la encapsulación de acuerdo con la invención incluyen extracto de raíz de regaliz, extracto de semilla de uva, aceite de borraja, aceite de onagra y aceite de Hippophae.

En algunas realizaciones, el extracto natural es extracto de semilla de uva (GSE, *Grape Seed Extract*). El GSE contiene un alto contenido de proantocianidinas (también conocidas como complejos de proantocianidinas oligoméricas u OPC [*Oligomeric Proanthocyanidin Complexes*]), una clase de nutrientes que pertenecen a la familia de los flavonoides y que son potentes antioxidantes y neutralizadores de radicales libres, que reducen los efectos nocivos de la radiación UV. En uso tópico, una gran ventaja de los OPC es un aumento sustancial en la circulación sanguínea a nivel subepitópico y una mejora del intercambio de micronutrientes en la membrana intracelular. Las proantocianidinas (OPC), sin embargo, no son estables y se oxidan rápidamente debido a la influencia de la temperatura y la luz o a reacciones cruzadas con otros ingredientes de la formulación tópica. El color marrón desarrollado en el producto final es el resultado de la oxidación de los OPC. La encapsulación de GSE de acuerdo con la presente invención evita la degradación oxidativa y el desarrollo del color marrón, dado que las paredes de las microcápsulas poliméricas evitan la interacción del extracto de semilla de uva con otros ingredientes de la formulación, así como garantiza la máxima liberación de los OPC de las cápsulas en la piel tras la aplicación con el máximo efecto biológico. Las microcápsulas de la presente invención contienen proantocianidinas ricas en GSE naturales (mín. 95 % de OPC), preferentemente aproximadamente el 6 % de GSE, tienen una forma esférica uniforme con un tamaño medio de aproximadamente 40 micrómetros, y aumentan la estabilidad y la vida útil de los OPC, mantienen su actividad original, y evitan la oxidación y el desarrollo del color en la formulación cosmética. Por lo tanto, están indicadas como principio activo para su incorporación en cremas antienvjecimiento, en cremas para después del sol para la reducción del eritema de la piel, en productos hidratantes y revitalizantes, y en protectores solares faciales para la prevención de la oxidación lipídica inducida por la radiación UV en la piel.

En algunas realizaciones, el extracto natural es extracto de raíz de regaliz rico en glabridina, un flavonoide conocido por sus efectos beneficiosos sobre la piel debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, la glabridina tiene propiedades de blanqueamiento/aclaramiento y antimanchas, probablemente, debido a la inhibición de la síntesis de la tirosinasa y la melanina. Sin embargo, este extracto tiende a oxidarse fácilmente, produciendo una pérdida de la actividad de blanqueamiento original de la glabridina. Además, la glabridina, como flavonoide, es sensible a los cambios del pH, y este factor es la razón de la extrema inestabilidad de la glabridina en las formulaciones tópicas, produciendo la pérdida de su actividad original y el desarrollo de un color marrón oscuro en las formulaciones. Las microcápsulas de la presente invención contienen extracto de raíz de regaliz rico en glabridina. El producto está estandarizado por un contenido del 4 % de glabridina, que está protegida por las microcápsulas. Estas microcápsulas proporcionan un agente de blanqueamiento y aclaramiento estable, previenen la oxidación de la glabridina, garantizando así la actividad original de la glabridina y proporcionando una vida útil más larga del producto final; previenen el desarrollo del color marrón en las formulaciones; son altamente estables en un amplio intervalo de pH; son libremente dispersables en todo tipo de formulaciones cosméticas; y proporcionan una liberación de control única del extracto solo tras la aplicación sobre la piel. Las microcápsulas de extracto de regaliz de la invención están, por lo tanto, indicadas como principio activo en cremas y lociones de blanqueamiento, cremas y sueros antienvjecimiento, formulaciones de tratamiento antimanchas y cremas de aclaramiento para las manos.

En algunas realizaciones, el extracto natural es aceite de borraja, rico en ácidos grasos esenciales tales como el ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA, *Gamma-Linolenic Acid*), ácido oleico y otros, en su forma de triglicérido, y una de las formas naturales más concentradas de GLA. El aceite de borraja no es estable, y sus componentes activos sufren degradación. Las microcápsulas de la invención contienen aproximadamente el 25 % de aceite de borraja

encapsulado inodoro con mayor estabilidad y vida útil, mantienen el GLA en su forma activa no degradada, previenen el desarrollo de un inconfundible hedor durante el almacenamiento del producto, previenen la irritación de la piel y permiten la liberación controlada de un alto porcentaje de aceite de borraja directamente en la piel. Estas microcápsulas están indicadas como principio activo para su incorporación en cremas hidratantes (especialmente, para pieles secas), cremas antienviejecimiento, formulaciones reparadoras, cremas para manos, y productos de brillo y protección labial.

En algunas realizaciones, el extracto natural es aceite de onagra (EPO, *Evening Primrose Oil*), rico en ácidos grasos esenciales tales como el ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA, *Gamma-Linolenic Acid*), ácido oleico y otros, en su forma de triglicérido. El EPO no es estable, y sus componentes activos sufren degradación. Las microcápsulas de la invención contienen aproximadamente el 25 % de EPO encapsulado inodoro con mayor estabilidad y vida útil, mantienen el GLA en su forma activa no degradada, previenen el desarrollo de un inconfundible hedor durante el almacenamiento del producto, previenen la irritación de la piel y permiten la liberación controlada de un alto porcentaje de EPO directamente en la piel. Estas microcápsulas están indicadas como principio activo para su incorporación en cremas hidratantes (especialmente, para pieles secas), formulación antiarrugas, formulaciones reparadoras, cremas de manos, productos de blanqueamiento, brillo labial y productos protectores labiales.

En algunas realizaciones, el extracto natural es el aceite de espiño amarillo (*Hippophae rhamnoides*). Este aceite contiene una mezcla única de ingredientes funcionales que incluye una alta concentración de carotenoides, ácido palmítico, sito-esteres y derivados de vitaminas A y E, y no es estable. Las microcápsulas de la invención contienen aproximadamente un 25 % de aceite natural de *Hippophae* encapsulado con mayor estabilidad y están indicadas para su incorporación como principio activo en productos antienviejecimiento, formulaciones para el tratamiento de la piel, por ejemplo, tras un peeling, afeitado, quemaduras, etc., productos de protección solar, formulaciones para la zona ocular y productos para después del sol.

En algunas realizaciones, el principio activo encapsulado es un compuesto individual aislado de una fuente natural tal como, pero sin limitación, una cumarina, una chalcona o un flavonoide seleccionado del grupo que consiste en flavanos, flavanoles, flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas y proantocianidinas.

Debe entenderse que un principio activo usado en las presentes realizaciones puede pertenecer a más de una categoría como se define en el presente documento. Por lo tanto, La rutina, definida anteriormente como vitamina P, es un flavonoide así como la glabridina del extracto de raíz de regaliz y las proantocianidinas del extracto de semilla de uva.

En algunas realizaciones, el principio activo encapsulado es un aceite esencial. Los aceites esenciales son una clase de aceites volátiles extraídos de plantas, frutas o flores mediante vapor, destilación o extracción con disolvente. Los ejemplos de aceites esenciales que se pueden encapsular de acuerdo con la invención incluyen aceite esencial de albahaca, aceite esencial de eucalipto, aceite esencial de geranio, aceite esencial de pomelo, aceite esencial de limón, aceite esencial de menta, aceite del árbol del té o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el aceite esencial es el aceite del árbol del té, un aceite esencial con un olor alcanforado fresco, extraído de las hojas del árbol *Melaleuca alternifolia*. El aceite tiene propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antifúngicas, antivíricas y antiparasitarias. El aceite del árbol del té es beneficioso para suavizar, regenerar y purificar la piel y el cuero cabelludo, para curar quemaduras, desinfectar heridas, y para tratar manchas y picaduras de insectos. Es eficaz contra infecciones fúngicas tales como la candidiasis, infecciones vaginales, infecciones fúngicas en las uñas y para las hemorroides. Como aditivo de baño, puede controlar las bacterias en balnearios y piscinas. También se sabe que reduce las cicatrices hipertroóficas y la caspa del cabello. Los componentes del aceite del árbol del té incluyen 1-terpinen-ol, responsable de la mayoría de las acciones antimicrobianas, 1,8-cineol, gamma-terpineno, p-cimeno y otros terpenos. El aceite del árbol del té no es estable, y se oxida y pierde su actividad original cuando se incorpora a formulaciones cosméticas en su forma desprotegida, puede causar irritación en la piel y tiene un olor original muy fuerte debido a su volatilidad. Las microcápsulas de las presentes realizaciones pueden contener aproximadamente el 5 % de aceite del árbol del té encapsulado inodoro con mayor estabilidad y vida útil, previniendo la oxidación de los compuestos inestables y el desarrollo del fuerte hedor del aceite del árbol del té en la formulación, y permite la liberación controlada de un alto porcentaje de aceite del árbol del té directamente en la piel/el cuero cabelludo. Estas microcápsulas pueden estar indicadas como un principio activo para su incorporación en formulaciones de cuidado facial para pieles sensibles y delicadas, productos de higiene personal y champús para cabello dañado y delicado, así como champús anticaspa.

En algunas realizaciones, el principio activo encapsulado es un agente de olor (generalmente, un olor agradable) tal como fragancias, perfumes, aceites esenciales y compuestos extraídos a partir de los mismos, y compuestos volátiles naturales y sintéticos. Estos agentes pueden usarse para conferir un olor agradable a la formulación cosmética y/o para enmascarar un olor no deseado de otros componentes de la formulación.

Los agentes con propiedades de olor son ampliamente usados en los productos tópicos. Por lo general, estos agentes tales como fragancias, perfumes y otros materiales volátiles adolecen de inestabilidad en condiciones específicas tales como el pH de la formulación o su reacción cruzada con otros ingredientes de la formulación. Por estas razones, es

necesario encapsular este tipo de ingredientes.

En algunas realizaciones, el compuesto volátil es el mentol, un alcohol terpénico monocíclico obtenido del aceite de menta u otros aceites mentolados, o preparado sintéticamente mediante la hidrogenación de timol. El mentol es un cristal blanco con un característico y refrescante olor a menta, que proporciona formulaciones cosméticas con una sensación fresca, un efecto refrescante, cualidades calmantes y alivio a corto plazo. Sin embargo, el mentol, como ingrediente volátil, tiene tendencia a evaporarse y a cambiar el contenido/olor original de la formulación. Además, es difícil de dispersar. El mentol es homogéneo en las formulaciones cosméticas y, en general, requiere una dispersión previa con etanol. La precipitación del mentol de las formulaciones, su fuerte olor característico original y su posible reticulación con otros ingredientes, son razones que dificultan su uso en los productos tópicos/dentales. Las microcápsulas de mentol inodoras pueden contener aproximadamente el 10 % de mentol. Las microcápsulas protegen al mentol de la oxidación y mantienen su actividad original tras su incorporación a las formulaciones cosméticas. Enmascaran el olor característico de mentol mientras mantienen el olor original, evitando que reaccione con otros ingredientes en la formulación y proporcionando una sensación duradera/un efecto refrescante tras la aplicación sobre la piel. Estas microcápsulas se pueden dispersar homogéneamente en las formulaciones cosméticas sin requerir el uso de alcohol y están, por lo tanto, indicadas como ingrediente para el cuidado de la higiene bucal, por ejemplo, pastas de dientes, enjuagues bucales, productos de protección solar, lociones refrescantes para después del sol, cremas calmantes y productos refrescantes para antes y después del afeitado.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el principio activo encapsulado es un colorante.

Los términos "colorante", "agente de color" y "pigmento" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a pigmentos orgánicos tales como colorantes sintéticos o naturales seleccionados de cualquiera de los colorantes FD&C o D&C bien conocidos, pigmentos inorgánicos tales como óxidos metálicos o lacas y cualquier combinación (mezcla) de los mismos. En algunas realizaciones ilustrativas, el agente de color es un pigmento inorgánico, tal como, por ejemplo, un óxido de metal.

El colorante puede ser soluble en aceite o dispersable en aceite, o tener una solubilidad limitada en el agua. Los colorantes normalmente adecuados para la microencapsulación de acuerdo con alguna cualquiera de las realizaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, pigmentos orgánicos e inorgánicos, lacas, colorantes naturales y sintéticos, y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los agentes de color son pigmentos inorgánicos tales como, pero sin limitación, óxidos metálicos tales como óxidos de hierro, dióxido de titanio (TiO₂), óxidos inferiores de titanio, óxido de aluminio, óxidos de circonio, óxidos de cobalto, óxidos de cerio, óxidos de níquel, óxido de cromo (verde de cromo), óxido de zinc y óxidos de metales compuestos; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de calcio, hidróxidos de hierro, hidróxido de aluminio, hidróxido de cromo, hidróxido de magnesio e hidróxidos de metales compuestos; otros colorantes tales como el ferrocianuro de amonio férrico, azul de Prusia, sulfuros de hierro, violeta de manganeso, negro de carbono, mica, caolín, y cualquier combinación de los mismos.

En alguna cualquiera de estas realizaciones, los pigmentos inorgánicos se seleccionan de óxidos de hierro, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxido/hidróxido de cromo, y sus mezclas. En una realización más preferida, el agente de color es óxido de hierro de uno cualquiera de los tres colores primarios: rojo, amarillo o negro, o más preferentemente, una mezcla de los mismos. Opcionalmente, el colorante puede comprender, además de la mezcla de óxidos de hierro, dióxido de titanio, con el fin de proporcionar cualquier color final deseado o tono de color a la composición. Preferentemente, cuando se encapsula dentro de las microcápsulas de núcleo interno, el dióxido de titanio se usa en una cualquiera de sus formas minerales, tales como, pero sin limitación, anatasa, brookita o rutilo, o cualquier combinación de los mismos.

En alguna otra realización, los colorantes son pigmentos orgánicos lacados producidos mediante la precipitación de un tinte natural o sintético con una sal metálica tal como el aluminio, sales de calcio o bario. Dichos colorantes normalmente son dispersables en aceite y se usan ampliamente en los cosméticos. Los ejemplos de pigmentos lacados incluyen, pero sin limitación, lacas índigo, lacas carmín, lacas de la serie de los conocidos tintes FD&C y D&C, tales como la Laca de aluminio D&C rojo 21, laca de calcio D&C rojo 7.

Los agentes activos adicionales ilustrativos de acuerdo con esta realización de la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más, o cualquier combinación de un agente antibiótico, un agente antimicrobiano, un agente antiacné, un agente antienvjecimiento, un agente reductor de arrugas, un agente de blanqueamiento de la piel, un agente reductor del sebo, un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente anestésico, un agente antipruriginoso, un agente antiprotzoario, un antioxidante, un agente antineoplásico, un inmunomodulador, un interferón, un antidepresivo, un antihistamínico, una hormona y un agente anticapa.

Los ejemplos de estos incluyen alfa-hidroxiácidos y ésteres, beta-hidroxiácidos y éster, polihidroxiácidos y ésteres, ácido kójico y ésteres, ácido ferúlico y derivados ferulados, ácido vanílico y ésteres, ácidos dioicos (tales como ácidos

sebácidos y azoleicos) y ésteres, retinol, retinal, ésteres de retinilo, hidroquinona, hidroquinona *t*-butilica, extracto de morera, extracto de regaliz y derivados de resorcinol.

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

Los antibióticos adecuados para usar en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, peróxido de benzoílo, octopirox, eritromicina, zinc, tetraciclina, triclosán, ácido azelaico y sus derivados, fenoxi-etanol y fenoxi-proponol, acetato de etilo, clindamicina y meclociclina; seboatos tales como flavonoides; alfa- y beta-hidroxiácidos; y sales biliares tales como sulfato de escimnol y sus derivados, desoxicolato y colato.

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

Los ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen, sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, alfa-metil-dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de flucorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónida de fluosinolona, fluocinonida, butilésteres de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetónido de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el equilibrio de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clorcortelona, clescilonona, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamicinolona y sus mezclas.

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

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

Los agentes antimicrobianos adecuados, incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios y antivíricos, para usar en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, fármacos betalactámicos, fármacos de quinolona, ciprofloxacino, norfloxacino, tetraciclina, eritromicina, amikacina, triclosán, doxiciclina, capreomicina, clorhexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, metronidazol, pentamidina, gentamicina, kanamicina, lineomicina, metaciclina, metanamina, minociclina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina y miconazol. También se incluyen clorhidrato de tetraciclina, farnesol, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina (sal), sulfato de amikacina, clorhidrato de doxiciclina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, clorhidrato de clortetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de etambutol, clorhidrato de metronidazol, clorhidrato de pentamidina, sulfato de gentamicina, sulfato de canamicina, clorhidrato de lineomicina, clorhidrato de metaciclina, hipurato de metanamina, mandelato de metenamina, clorhidrato de minociclina, sulfato de neomicina, sulfato de netilmicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de miconazol, clorhidrato de amantadina, sulfato de amantadina, triclosán, octopirox, paraclorometa-xilenol, nistatina, tolnaftato y clotrimazol, y sus mezclas.

Los ejemplos no limitantes de antioxidantes que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres ascorbólicos de ácidos grasos, derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato de sodio, ascorbilsorbato), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible en el mercado con el nombre comercial Trolox[®]), ácido gálico y sus ésteres alquílicos, especialmente, galato de propilo, ácido úrico, y sus sales y ésteres de alquilo, ácido sórbico y sus sales,

ácido lipoico, aminas (por ejemplo, *N,N*-dietilhidroxilamina, amino-guanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión), ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de licina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguaiarético, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semilla de uva, melanina y extractos de romero.

Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen daunorubicina, doxorubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, mitomicina C, 5-FU, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, colchicina, topotecán, irinotecán, ciclosporina de gemcitabina, verapamilo, valspodor, probenecid, MK571, GF120918, LY335979, biricodar, terfenadina, quinidina, pervilleína A y XR9576.

Los ejemplos no limitantes de antidepresivos que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen Inhibidores de la Recaptación de la Noradrenalina ("IRN"), Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), Inhibidores de la MonoAminoOxidasa (IMAO), Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y la Noradrenalina ("IRSN"), antagonistas del Factor Liberador de Corticotropina (FLC), antagonistas del α -adrenorreceptor, antagonistas del receptor NK1, agonista del receptor 5-HT_{1A}, antagonistas y agonistas parciales, y antidepresivos atípicos, así como inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, tal como, pero sin limitación, amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina; adinazolam, amitriptilinoxido, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepin, fluacizina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizepina, quinupramina, reboxetina, tianeptina e inhibidores de la recaptación de la serotonina, tales como pero sin limitación, binedalina, *m*-cloropiperzina, citalopram, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, indalpine, indeloxazina, milnacipran, nefazodona, oxaflazona, paroxetina, prolintano, ritanserina, sertralina, tandospirina, venlafaxina y zimeldina.

Los ejemplos de agentes anticasca incluyen, sin limitación, piritiona de zinc, esquistos bituminosos y derivados del mismo, tales como esquistos bituminosos sulfonados, sulfuro de selenio, azufre; ácido salicílico, alquitrán, povidona yodada, imidazoles tales como el ketoconazol, diclorofenil-imidazolidioxalan, clotrimazol, itraconazol, miconazol, climbazol, tioconazol, sulconazol, butoconazol, fluconazol, miconazolenitrato, y cualquier posible estereoisómero y derivados de los mismos, tales como la antralina, piroctona olamina (Octopirox), sulfuro de selenio y ciclopirox-olamina, y sus mezclas.

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

Los ejemplos no limitantes de antihistamínicos que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, prometazina, piperazinas, piperidinas, astemizol, loratadina y terfenadina.

Se debe tener en cuenta que cualquier otro agente activo, incluyendo los agentes descritos en el presente documento como aditivos, puede encapsularse en las microcápsulas como se describe en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, el agente activo se incluye en un núcleo de las microcápsulas de núcleo interno. En algunas realizaciones, las microcápsulas de núcleo interno, incluyendo el agente activo, el agente formador de la pared y cualquier agente adicional son como se describen en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984, incluyendo cualquier realización y combinación de las mismas descritas en la misma.

La cantidad de microcápsulas de núcleo interno habitualmente está dentro de un intervalo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, en peso, incluyendo cualquier subintervalo y cualquier valor intermedio entre los mismos. Un experto en la materia reconocería la cantidad del agente activo, en porcentajes en peso, del peso total de las microcápsulas.

En alguna cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la microcápsula contiene un agente activo, o una mezcla de dos o más agentes activos, encapsulados individualmente y/o se pueden encapsular uno o más agentes activos juntos dentro del núcleo de las microcápsulas bicapa o multicapa.

Composición que contiene el agente activo:

De acuerdo con un aspecto de algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas, al menos una porción de las microcápsulas son microcápsulas multicapa

que comprenden una microcápsula de núcleo interno que comprende al menos un agente activo y una primera cubierta que comprende un primer material polimérico formador de la pared que envuelve el núcleo, y una o más cubiertas externas que envuelven la microcápsula de núcleo interior, como se describe en una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. Dicha composición también se denomina en el presente documento composición que contiene agente activo o simplemente composición.

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

"Composición", como se usa en el presente documento, se refiere a una pluralidad de microcápsulas, que pueden ser iguales o diferentes, que, cuando son diferentes, pueden presentar una pluralidad o variedad de características. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, al menos una porción de la pluralidad de microcápsulas presenta todas las características técnicas que caracterizan una microcápsula como se describe en el presente documento, en una cualquiera de sus realizaciones del mismo, por ejemplo, tener al menos dos cubiertas externas, encapsular un agente activo como se describe en el presente documento, comprender una sal de ácido graso, comprender un agente dispersante, ser rompible al frotarse sobre la piel y ser opaco.

La expresión "al menos una porción" significa que al menos el 20 %, al menos el 50 %, al menos el 70 %, al menos el 60 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o todas las microcápsulas son microcápsulas que contienen agente activo, multicapa, como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones del presente documento.

En algunas realizaciones, las microcápsulas que contienen agente activo como se describe en el presente documento de la composición pueden ser las iguales o pueden diferir entre sí en el agente activo encapsulado en las mismas y/o en el número y/o el tipo de material polimérico formador de la pared que comprende las cubiertas.

En al menos parte o una porción de la pluralidad de microcápsulas de la composición proporcionada en el presente documento, el agente activo puede ser igual o diferente, y/o las microcápsulas pueden encapsular una mezcla de agentes activos en su núcleo.

En algunas realizaciones que se refieren a la composición de la invención, en particular, a esa porción de la pluralidad de microcápsulas de la composición que presenta la combinación de características técnicas que caracterizan una microcápsula multicapa de la invención, cada microcápsula puede contener uno o una mezcla de dos o más agentes activos. En algunas otras realizaciones diferentes, las microcápsulas que contienen un agente activo se pueden mezclar con microcápsulas que contienen otro agente activo o una mezcla de agentes activos, dentro de la composición.

Cada una de las microcápsulas descritas en el presente documento puede usarse en cualquier combinación, y con cada una de las realizaciones descritas en el presente documento para la formulación/composición que las contiene.

Microcápsulas y composiciones ilustrativas:

En algunas realizaciones ilustrativas de la presente invención, un segundo material formador de la pared comprende estearato de magnesio en una cantidad dentro de un intervalo del 1,0 % al 2,0 %, TiO_2 en una cantidad dentro de un intervalo del 30 % al 75 % y un agente dispersante (por ejemplo, miristato de isopropilo de estearato de propilenglicol) en una cantidad dentro de un intervalo del 4 % al 6 %, en peso, del peso total de la microcápsula.

En algunas realizaciones ilustrativas, una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento encapsula y comprende un material de formación de pared que comprende un copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, ya sea solo o en combinación con éster de celulosa tal como acetato de celulosa.

En algunas realizaciones ilustrativas, una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento comprende microcápsulas internas que comprenden un agente activo en una cantidad de aproximadamente el 30-50 % en peso, un polímero o copolímero formador de la pared en una cantidad del 10-30 % en peso, estearato de magnesio en una cantidad del 0,5-1 %, TiO_2 en una cantidad del 25-50 % y miristato de isopropilo en una cantidad del 1-6 %, en peso.

En algunas realizaciones ilustrativas, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas comprendidas en la composición de la invención son microcápsulas de doble capa que comprenden TiO_2 como sustancia opaca en una cantidad de aproximadamente el 30-45 % en peso, y el material formador de la pared comprende copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (por ejemplo, Udragit® RSPO) en una cantidad total de aproximadamente el 10-30 % en peso, estearato de magnesio en la cantidad del 1 %, y microcápsulas internas que comprenden un agente activo en una cantidad del 36-45 % en peso del peso total de la cápsula.

En algunas realizaciones ilustrativas, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas comprendidas en la composición de la invención son composiciones que comprenden microcápsulas de doble capa que comprenden el agente dispersante miristato de isopropilo en una cantidad del 3,0 % en peso.

En algunas realizaciones ilustrativas, una microcápsula multicapa como se describe en el presente documento comprende microcápsulas internas que comprenden un agente activo en una cantidad de aproximadamente el 10-30 % en peso, un polímero o copolímero formador de la pared en una cantidad del 5-15 % en peso, estearato de magnesio en una cantidad del 1-2 % en peso, TiO_2 en una cantidad del 30-75 % en peso y estearato de propilenglicol en una cantidad del 4-6 %, en peso, del peso total de la composición.

En algunas realizaciones ilustrativas, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas comprendidas en la composición de la invención son microcápsulas de doble capa que comprenden TiO_2 como sustancia opaca en una cantidad de aproximadamente el 30-75 % en peso, y el material formador de la pared comprende copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (por ejemplo, Udragit® RSPO) en combinación con etilcelulosa en una cantidad total de aproximadamente el 5-15 % en peso, estearato de magnesio en una cantidad del 2 % y microcápsulas internas en una cantidad del 10-30 % en peso del peso total de la cápsula.

En algunas realizaciones ilustrativas, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas comprendidas en la composición de la invención son microcápsulas de doble capa que comprenden TiO_2 como sustancia opaca en una cantidad de aproximadamente el 70-75 % en peso, y el material formador de la pared comprende etilcelulosa en una cantidad total de aproximadamente el 5-10 % en peso, estearato de magnesio en una cantidad del 2 % y microcápsulas internas en una cantidad del 10-15 % en peso del peso total de la cápsula.

En algunas realizaciones ilustrativas, al menos una porción de una pluralidad de microcápsulas comprendidas en la composición de la invención son composiciones que contienen agentes activos que comprenden microcápsulas de doble capa en las que el segundo material formador de la pared comprende, o consiste en, acetato de celulosa, y que comprenden el agente dispersante de estearato de propilenglicol en una cantidad del 4-6 % en peso del peso total de la microcápsula.

El proceso:

El proceso usado para la preparación de las microcápsulas de la invención como se describe en el presente documento es una modificación del método de microencapsulación mediante eliminación del disolvente desvelado, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 6.932.984 y 7.838.037 y WO 2012/156965. De acuerdo con esta tecnología, el principio activo se encuentra en el núcleo de la microcápsula. Esta técnica sella cada ingrediente microencapsulado a partir de reacciones químicas y de reticulación, degradación, cambio de color o pérdida de potencia durante la producción y durante largos períodos de almacenamiento. El proceso de eliminación del disolvente se basa en las cuatro siguientes etapas principales:

- (i) preparar una solución orgánica homogénea que comprende el agente encapsulado, un material polimérico formador de la pared, una sustancia opaca, un plastificante y un disolvente orgánico que es parcialmente miscible en agua;
- (ii) preparar una emulsión de una fase acuosa continua que contiene un emulsionante y que está saturada con el mismo disolvente orgánico de la solución orgánica;
- (iii) mezclar la solución orgánica homogénea con la emulsión acuosa, con agitación de alta cizalla para formar de este modo una emulsión de múltiples componentes; e
- (iv) extraer el disolvente orgánico mediante la adición a la emulsión formada en la etapa (iii) de una cantidad de agua que inicia la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniéndose así las microcápsulas.

Como se enseña en la patente de EE.UU. n.º 7.838.037, se forman microcápsulas de doble capa y de triple capa modificando primero la superficie de las microcápsulas de una sola capa formadas de acuerdo con las etapas (i)-(iv), y luego sometiendo las microcápsulas de núcleo interno modificadas a uno o más ciclos de las etapas (i)-(iv), cuando las microcápsulas de núcleo interno se dispersan en la solución orgánica junto con el material formador de la pared.

Sin embargo, en algunas realizaciones del método modificado provisto en el presente documento, las microcápsulas de núcleo interno, así como la sustancia opaca, tal como el TiO_2 , se disuelven o dispersan en la emulsión acuosa continua. Además, se añade una sal de ácido graso tal como el estearato de magnesio a la solución orgánica. Al cambiar el TiO_2 a la fase acuosa y añadir estearato de magnesio a la solución orgánica, se obtuvieron microcápsulas de doble capa y de triple capa en donde el TiO_2 recubrió uniformemente la cubierta polimérica externa, proporcionando de este modo una capa de enmascaramiento a las microcápsulas de núcleo interno. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las microcápsulas multicapa de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante el método de eliminación del disolvente modificado que comprende las siguientes etapas:

- (a) poner en contacto una primera fase orgánica que comprende un segundo polímero o copolímero formador de la pared, una sal de ácido graso, opcionalmente, un agente dispersante y un plastificante, y un primer disolvente orgánico parcialmente miscible en agua, con una primera solución acuosa saturada con dicho disolvente orgánico

y que comprende un emulsionante, una sustancia opaca y microcápsulas de una sola capa que contienen uno o más agentes activos y un primer agente formador de la pared, obteniéndose así una primera emulsión de múltiples componentes;

(b) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicia la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así microcápsulas de doble capa; y

(c), opcionalmente, repetir las etapas (a) y (b), usando una segunda, tercera, y así sucesivamente, fase orgánica y fases acuosas continuas, obteniéndose así una microcápsula de múltiples capas.

En otras etapas, las microcápsulas se aíslan siguiendo la etapa (b), se secan y se tamizan, obteniéndose así un polvo suelto de las microcápsulas.

Estas etapas se detallan a continuación de la siguiente manera:

La solución homogénea preparada en la etapa (a) se obtiene preparando una solución o dispersión orgánica de un material polimérico formador de la pared como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento, en un disolvente orgánico que es parcialmente miscible en agua y que es capaz de disolver o dispersar el polímero formador de la pared. En realizaciones ilustrativas, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico aprobado para aplicaciones tópicas, tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, etanol, formiato de etilo, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es acetato de etilo.

La sal de ácido graso es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento. Un agente de dispersión opcional es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento.

Cuando se usa un plastificante, en general, se selecciona entre tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de parafina o cualquier combinación de los mismos.

Los componentes de la solución orgánica se mezclan/agitan hasta obtenerse una solución homogénea, opcionalmente transparente.

La primera fase acuosa continua está saturada con el disolvente orgánico que forma la solución orgánica y que comprende normalmente un emulsionante, la sustancia opaca y las microcápsulas de una sola capa que contienen uno o más agentes activos y un primer material formador de la pared (microcápsulas de núcleo interno, como se describe en el presente documento).

La sustancia opaca es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento. En realizaciones preferidas, la sustancia opaca es TiO_2 .

Las microcápsulas de núcleo interno, por ejemplo, de una sola capa, pueden obtenerse mediante el método de eliminación del disolvente conocido, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984.

La solución orgánica y la primera fase acuosa continua se mezclan con agitación de baja cizalla formándose así una emulsión de múltiples componentes.

En la etapa (b), se añade una cantidad de agua a la emulsión de múltiples componentes preparada en (a), extrayéndose así el disolvente orgánico y permitiéndose que se formen las microcápsulas de doble capa.

Si se desean microcápsulas triples o de otro número de capas, las etapas (a) y (b), se repiten usando una segunda, tercera, y así sucesivamente, fase orgánica y fases acuosas continuas, en donde el disolvente orgánico puede ser igual o diferente, el material formador de la pared, el plastificante, así como la sustancia opaca, la sal de ácido graso y el agente dispersante pueden ser iguales o diferentes.

En el contexto de realizaciones de la invención, la expresión "agitación a baja cizalla" se refiere a una mezcla a aproximadamente 100-800 rpm, preferentemente, a aproximadamente el 300-600 rpm.

En algunas realizaciones ilustrativas, los ingredientes empleados en el proceso comprenden el copolímero de acrilato/metacrilato de amonio formador de la pared, acetato de etilo como disolvente orgánico parcialmente miscible con agua, el agente dispersante miristato de isopropilo, la sal de ácido graso estearato de magnesio y la sustancia opaca dióxido de titanio.

En algunas otras realizaciones del método modificado proporcionado en el presente documento, las microcápsulas de núcleo interno, así como la sustancia opaca, tal como TiO_2 , se disuelven o dispersan en la fase orgánica, y también se añade una sal de ácido graso, tal como estearato de magnesio a la solución orgánica. Estas realizaciones se refieren preferentemente a microcápsulas que comprenden acetato de celulosa en una o más de las cubiertas externas (por ejemplo, la segunda y/o la mayoría de las cubiertas externas). Los presentes inventores han demostrado que al usar acetato de celulosa como uno de los materiales poliméricos formadores de la pared, se obtiene una opacidad mejorada también cuando la sustancia opaca, tal como TiO_2 , se incluye en la fase orgánica, de modo que, en las

microcápsulas de doble y triple capa obtenidas, el TiO_2 recubre uniformemente la cubierta polimérica externa, proporcionando así una capa de enmascaramiento a las microcápsulas de núcleo interno. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las microcápsulas multicapa de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante el método de eliminación del disolvente modificado que comprende las siguientes etapas:

- (a) poner en contacto una primera fase orgánica que comprende un segundo polímero o copolímero formador de la pared, una sal de ácido graso, una sustancia opaca y microcápsulas de una sola capa que contienen uno o más agentes activos, y opcionalmente, un agente dispersante y un plastificante, y un primer disolvente orgánico parcialmente miscible en agua, con una primera solución acuosa saturada con dicho disolvente orgánico y que normalmente comprende un emulsionante, obteniéndose así una primera emulsión de múltiples componentes;
- (b) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicia la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniendo así microcápsulas de doble capa; y
- (c), opcionalmente, repetir las etapas (a) y (b), usando una segunda, tercera, y así sucesivamente, fase orgánica y fases acuosas continuas, obteniéndose así una microcápsula de múltiples capas.

En otras etapas, las microcápsulas se aíslan siguiendo la etapa (b), se secan y se tamizan, obteniéndose así un polvo suelto de las microcápsulas.

Estas etapas se detallan a continuación de la siguiente manera:

La solución homogénea preparada en la etapa (a) se obtiene preparando una solución o dispersión orgánica de un segundo material polimérico formador de la pared como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento, en un disolvente orgánico que es parcialmente miscible en agua y que es capaz de disolver o dispersar el segundo polímero formador de la pared. En realizaciones ilustrativas, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico aprobado para aplicaciones tópicas, tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, etanol, formiato de etilo, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es acetato de etilo.

La sal de ácido graso es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento. Un agente de dispersión opcional es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento.

La sustancia opaca es como se describe en una cualquiera de las respectivas realizaciones descritas en el presente documento. En realizaciones preferidas, la sustancia opaca es TiO_2 , opcionalmente, en combinación con nitrato de boro.

Las microcápsulas de núcleo interno, por ejemplo, de una sola capa, pueden obtenerse mediante el método de eliminación del disolvente conocido, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984.

Cuando se usa un plastificante, en general, se selecciona entre tricaprilina, trilaurina, tripalmitina, triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltrietilo, aceite de parafina o cualquier combinación de los mismos.

Los componentes de la solución orgánica se mezclan/agitan hasta obtenerse una solución homogénea, opcionalmente transparente.

La primera fase acuosa continua está saturada con el disolvente orgánico que forma la solución orgánica y que comprende normalmente un emulsionante. La solución orgánica y la primera fase acuosa continua se mezclan con agitación de baja cizalla formándose así una emulsión de múltiples componentes.

las etapas adicionales de estas realizaciones son como se han descrito anteriormente en el presente documento.

Formulaciones tópicas:

En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento se usa en formulaciones cosméticas, cosmeceúticas o farmacéuticas tales como formulaciones para el cuidado de la piel, maquillaje, o formulaciones dermatológicas u otras formulaciones farmacéuticas tópicas, que comprenden las microcápsulas como se describe en el presente documento (por ejemplo, una composición como se describe en el presente documento). La formulación puede comprender opcional y preferentemente además un vehículo, y opcionalmente, agentes activos y/o aditivos adicionales.

Como se usa en el presente documento, una "formulación" se refiere a un vehículo en forma de emulsión, loción, crema, gel, polvo, etc., que comprende las microcápsulas que contienen el agente activo como se describe en el presente documento con vehículos y excipientes fisiológicamente aceptables y, opcionalmente, otros componentes químicos tales como agentes cosméticos, cosmeceúticos o farmacéuticos (por ejemplo, fármacos).

Como se usa en el presente documento, la expresión "fisiológicamente aceptable" significa que se ha aprobado por parte de un organismo de control del gobierno federal o estatal, o que está listada en la Farmacopea de Estados

Unidos o en otra farmacopea reconocida de forma general para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

En el presente documento, la expresión "vehículo fisiológicamente adecuado" se refiere a un vehículo aprobado o un diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica ni las propiedades de un posible agente activo.

En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más los procesos y la administración de los principios activos.

En alguna realización de la presente invención, la formulación cosmética o cosmeceútica está formulada en una forma adecuada para la aplicación tópica en el área aplicada.

Al seleccionar el vehículo apropiado y, opcionalmente, otros ingredientes que se pueden incluir en la composición, como se detalla a continuación, las composiciones de las presentes realizaciones pueden formularse en cualquier forma normalmente empleada para la aplicación tópica.

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

Las formulaciones como se describen en el presente documento pueden ser, por ejemplo, productos para el cuidado de la piel, productos de maquillaje (incluyendo sombras de ojos, maquillaje, barra de labios, laca, etc., o cualquier otro producto como se describe en el presente documento).

En algunas realizaciones, una formulación como se describe está en forma de una crema, una pomada, una pasta, un gel, una loción, una leche, un aceite, una suspensión, una solución, un aerosol, una pulverización, una espuma, un polvo (por ejemplo, un polvo prensado o un polvo suelto) o una espuma.

Las pomadas son preparaciones semisólidas, normalmente, a base de vaselina o derivados del petróleo. La base de la pomada específica que se usará es aquella que proporcione un suministro óptimo para el agente activo seleccionado para una formulación dada y, preferentemente, también proporciona otras características deseadas (por ejemplo, emoliencia). Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19ª ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pág. 1399-1404, las bases de pomada se pueden agrupar en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de pomadas oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, también conocidas como bases de pomadas absorbentes, contienen poco o nada de agua, e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomadas de emulsión son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable.

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

Las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema normalmente son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite, también denominada fase "interna", generalmente comprende vaselina y/o un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen y, generalmente, contiene un humectante. El emulsionante de una formulación de crema generalmente es un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Se puede hacer referencia a "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", mencionado anteriormente, para mayor información.

Las pastas son formas farmacéuticas semisólidas en las que el agente bioactivo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o aquellas preparadas a partir de geles acuosos monofásicos. En general, la base de una pasta grasa es vaselina, vaselina hidrófila y similares. Las pastas hechas de geles acuosos monofásicos generalmente llevan incorporada carboximetilcelulosa o similares como base. Se puede hacer una referencia adicional a "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", para mayor información.

- Las formulaciones de gel son sistemas tipo suspensión semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el vehículo líquido, que es normalmente acuoso, pero que también, preferentemente, contiene un alcohol y opcionalmente, un aceite. Las macromoléculas orgánicas preferidas, es decir, los agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como la familia de polímeros de carbómero, por ejemplo, carboxipolialquilenos que se pueden obtener en el mercado con la marca registrada Carbopol™. Otros tipos de polímeros preferidos en este contexto son los polímeros hidrófilos, tales como los óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma de tragacanto y de xantano; alginato de sodio, y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o se puede dispersar el agente gelificante mediante trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de las mismas.
- Las pulverizaciones generalmente proporcionan el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede rociarse sobre la piel para su suministro. Dichas pulverizaciones incluyen aquellas formuladas para proporcionar la concentración de la solución del agente activo en el sitio de administración tras su suministro, por ejemplo, la solución de pulverización puede comprender principalmente alcohol u otro líquido volátil similar, en el que se puede disolver el agente activo. Tras el suministro en la piel, el vehículo se evapora, dejando agente activo concentrado en el sitio de la administración.
- Las composiciones de espuma normalmente se formulan en forma líquida monofásica o multifásica, y se alojan en un recipiente adecuado, opcionalmente, junto con un propulsor que facilite la expulsión de la composición del recipiente, transformándolo así en una espuma tras la aplicación. Otras técnicas de formación de espuma incluyen, por ejemplo, la técnica de formulación "bolsa en un bote". Las composiciones así formuladas normalmente contienen un hidrocarburo de bajo punto de ebullición, por ejemplo, isopropano. La aplicación y agitación de dicha composición a la temperatura corporal hace que el isopropano se vaporice y genere la espuma, de manera similar a un sistema generador de espuma en aerosol presurizado. Las espumas pueden ser a base de agua o hidroalcohólicas, pero normalmente están formuladas con un alto contenido de alcohol que, al aplicarse en la piel de un usuario, se evapora rápidamente, conduciendo al principio activo a través de las capas superiores de la piel hasta el sitio de tratamiento.
- La preparación de la formulación se puede llevar a cabo mezclando y homogeneizando todos los ingredientes, excepto las microcápsulas que contienen el agente activo, y añadiendo las microcápsulas que contienen el agente activo al final, seguido de una mezcla de bajo cizalla de la mezcla.
- Las microcápsulas multicapa de la invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas para la aplicación tópica, que incluyen, por ejemplo, agentes farmacéuticamente activos para aplicaciones dermatológicas o transdérmicas.
- En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, se pueden incluir agentes y/o aditivos adicionales. Estos agentes y/o aditivos pueden estar encapsulados o no encapsulados.
- En algunas realizaciones, uno o más de estos agentes y/o aditivos está encapsulado.
- En algunas de estas realizaciones, los agentes y/o aditivos se encapsulan usando microcápsulas como se describe en cualquiera de las patentes de EE. UU. n.º 6.932.984 y 7.838.037, y en el documento WO 2009/138978.
- Algunos ejemplos representativos no limitantes de aditivos y/o agentes incluyen humectantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes de bronceado sin sol, agentes de acondicionamiento capilar, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes, conservantes, emulsionantes, agentes oclusivos, emolientes, espesantes, agentes solubilizantes, potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes, propulsores y tensioactivos.
- Los ejemplos representativos de humectantes incluyen, sin limitación, guanidina, ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, sal de amonio y sal de alquilamonio cuaternario), aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera), alantoína, urazol, polihidroalcoholes tales como sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares, polietilenglicoles, azúcares y almidones, azúcar y derivados de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada), ácido hialurónico, lactamida monoetanolamina, acetamida monoetanolamina y cualquier combinación de las mismas.
- Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de ácidos adípicos, glicinas, ácidos cítricos, hidróxidos de calcio, aluminometasilicatos de magnesio, tampones o cualquier combinación de los mismos.
- Los ejemplos representativos de agentes desodorantes incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencilamonio, *N*-lauril-sarcosina de sodio, *N*-palmitil-sarcosina de sodio, lauril-sarcosina, *N*-miristoil-glicina, *N*-lauril-sarcosina de potasio, estearilo, cloruro de trimetilamonio, clorohidroxi-lactato de sodio y aluminio, cloruro de tricetilmetilamonio, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxifeniléter, diaminoalquilamidas tales como hexadecilamida de L-lisina, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, en especial, sales de zinc y ácidos de las mismas, sales de metales pesados de piritona, en especial, piritona de zinc y fenolsulfato de zinc. Otros agentes desodorantes

incluyen, sin limitación, materiales que absorben los olores, tales como sales de carbonato y bicarbonato, por ejemplo, como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, en especial, las sales de sodio y potasio, o cualquier combinación de las anteriores.

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

10 Ejemplos representativos de agentes de bronceado sin sol incluyen, sin limitación, dihidroxiacetona, gliceraldehído, indoles y sus derivados. Los agentes de bronceado sin sol se pueden usar en combinación con los agentes de protección solar.

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

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

25 Los emulsionantes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más sorbitanes, alcoholes grasos alcoxilados, alquilpoliglicósidos, jabones, alquilsulfatos, monoalquilsulfatos y dialquilsulfatos, alquilsulfonatos, Isocianatos de acilo o cualquier combinación de los mismos.

30 Los agentes oclusivos adecuados incluyen, por ejemplo, petrolato, aceite mineral, cera de abeja, aceite de silicona, lanolina y derivados de lanolina liposolubles, alcoholes grasos saturados e insaturados tales como alcohol behenílico, hidrocarburos tales como escualano y diversos aceites animales y vegetales tales como aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de huesos de albaricoque, nueces, nueces de palma, pistachos, semillas de sésamo, colza, aceite de enebro, aceite de maíz, aceite de durazno, aceite de semilla de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de aguacate, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de avellanas, aceite de oliva, aceite de semilla de uva y aceite de semilla de girasol.

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

40 Los espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles no iónicos tales como la hidroxietilcelulosa (disponible en el mercado con la marca registrada Natrosol.RTM. 250 o 350), polímeros hidrosolubles catiónicos tales como Polyquat 37 (disponible en el mercado con la marca registrada Synthalen®CN), alcoholes grasos, ácidos grasos y sus sales alcalinas, y mezclas de los mismos.

45 Los ejemplos representativos de agentes solubilizantes que pueden usarse en este contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, solubilizantes formadores de complejos tales como ácido cítrico, etilendiamina-tetraacetato, metafosfato de sodio, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, dietilamonio-orto-benzoato, y solubilizantes formadores de micelas tales como TWEENS y Spans, por ejemplo, TWEEN 80. Otros solubilizantes que se pueden usar para las composiciones de la presente invención son, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, *n*-alquiléteres de polioxietileno, *n*-óxidos de *n*-alquilaminas, poloxámeros, disolventes orgánicos, fosfolípidos y ciclodextrinas.

50 Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido (MSO C₁₀), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerol (MLG), lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituídas, en particular, 1-*n*-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (disponible con la marca registrada AzoneTM de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), alcoholes y similares. El potenciador de la permeación también puede ser un aceite vegetal. Dichos aceites incluyen, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz.

60 Los antiirritantes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos u otros materiales tales como aloe vera, camomila, alfa-bisabolol, extracto de *Cola nitida*, extracto de té verde, aceite del árbol del té, extracto licórico, alantoína, cafeína u otras xantinas, ácido glicirrónico y sus derivados.

65 Se espera que durante la vida de una patente que vence a partir de la presente solicitud, se desarrollarán muchos agentes activos, materiales para la formación de la pared y sustancias opacas relevantes, y el alcance de la expresión "agente activo", "polímero formador de la pared" y "sustancia opaca" pretenden incluir la totalidad de dichas nuevas tecnologías *a priori*.

Las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugaciones significan "que incluye/n, pero sin limitación".

5 La expresión "que consiste/n en" significa "que incluye/n y se limita/n a".

La expresión "que consiste/n esencialmente en" significa que la composición, método o estructura puede incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, las etapas y/o las partes adicionales no modifican materialmente las características básicas y nuevas de la composición, el método o la estructura.

10 Como se usa en el presente documento, la forma en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, la expresión "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de los mismos.

15 A lo largo de la presente solicitud, pueden presentarse diversas realizaciones de la presente invención en un formato de intervalo. Ha de comprenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad, y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha desvelado específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 ha desvelado específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

25 Siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento, se pretende incluir cualquier número citado (fraccionario o entero) dentro del intervalo indicado. Las expresiones "que varía/varía entre" un primer número indicador y un segundo número indicador y "que varía/varía de" un primer número indicador "a" un segundo número indicador se usan indistintamente en el presente documento y se pretende que incluyan los números indicadores primero y segundo, y todos los números fraccionarios y enteros entre ellos.

30 Las expresiones "porcentajes en peso" o "% en peso" se usan indistintamente en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para lograr una tarea dada, incluyendo, pero sin limitación, las maneras, los medios, las técnicas y los procedimientos conocidos o desarrollados fácilmente a partir de las maneras, los medios, las técnicas y los procedimientos conocidos por profesionales de la técnica química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

35 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye anular, Inhibir sustancialmente, ralentizar o invertir la progresión de una afección, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.

40 Diversas realizaciones y aspectos de la presente invención como se han delineado anteriormente en el presente documento y como se reivindica más adelante en la sección de reivindicaciones encuentran sustento experimental en los siguientes ejemplos.

45 Ejemplos

Se hace referencia ahora a los siguientes ejemplos, que junto con las descripciones anteriores ilustran algunas realizaciones de la invención de una manera no limitante.

50 La nueva metodología de encapsulación presentada en el presente documento se ha demostrado para la encapsulación de agentes de color, como se describe en los siguientes ejemplos. Se observa que esta metodología se puede aplicar a cualquiera de los agentes activos descritos en el presente documento.

55 EJEMPLO 1

Preparación de microcápsulas de doble capa que contienen colorante rojo

Preparación de la fase orgánica/mezcla madre (MM):

60 Se preparó una fase orgánica (denominada en el presente documento "mezcla madre" (MM)) mezclando gradualmente 10 gramos del copolímero de acrilato/metacrilato de amonio formador de la pared (EUDRAGIT® RSPO) a 117,4 gramos de acetato de etilo a temperatura ambiente, y agitando la mezcla obtenida hasta que se obtuvo una mezcla homogénea y transparente (aproximadamente 10 minutos). Luego se añadió un gramo de estearato de magnesio a la solución, con agitación, durante 2 minutos y, finalmente, se añadieron 3 gramos de nitrato de boro para una agitación adicional de 2 minutos. Los componentes de la MM se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Componentes de la mezcla madre

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	10,0
2	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
3	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
4	Acetato de etilo (Gadot, Israel)	117,4

Preparación de la emulsión:

- 5 Se preparó una solución acuosa mezclando agua (550 gramos) con solución de alcohol polivinílico al 4 % (PVA al 4 %; 36,7 gramos) de modo que la concentración final de PVA en la fase acuosa fue del 0,25 % en peso. Después, se añadió la sustancia opaca dióxido de titanio (TiO₂; 41 gramos) con agitación (450 rpm), primero durante la agitación de 5 minutos y luego para la homogeneización adicional de 8 minutos (2500 rpm). Se añadió acetato de etilo (65,2 gramos) a la fase acuosa mientras se agitaba durante 2 minutos a 450 rpm. Después, se añadieron gradualmente microcápsulas de una sola capa que contenían un colorante rojo (dióxido de di-hierro; 45 gramos), denominado en el presente documento "cápsulas internas rojas", preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984 (con o sin plastificante), a la fase acuosa para una agitación de 2 minutos. Estas microcápsulas se recubrieron o envolvieron con una capa adicional de material formador de la pared, añadiendo gradualmente la MM descrita anteriormente (131,4 gramos), que contenía el polímero disuelto o disperso, a la emulsión de acetato de etilo/agua con agitación de 450 rpm y agitación adicional durante 2 minutos más. La proporción de MM:emulsión (p/p) resultó ser de 1:3. Los componentes de la emulsión se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Componentes de la emulsión

	Material	Carga (gramos)
1	Agua	550,0
2	PVA (Mowiol 4-88, solución de KSE al 4 %; Kuraray America, Inc., EE. UU.)	36,7
3	Acetato de etilo	65,2
4	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	41,0
5	Trióxido de dihierro rojo	45,0
6	MM	131,4

20 *Extracción del disolvente orgánico:*

- El medio de extracción comprendía 3,796 gramos de agua, a la que se añadió gradualmente la emulsión descrita anteriormente (869,6 gramos) en un recipiente de 10 l con agitación a 150 rpm, usando una bomba manual. La fase de extracción se agitó adicionalmente durante 15 minutos más. Se dejó sedimentar la mezcla resultante durante aproximadamente 5 horas a temperatura ambiente. Los componentes del medio de extracción se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Componentes del medio de extracción

	Material	Carga (gramos)
1	Emulsión	869,6
Líquido de extracción		
2	Agua	3.796,0

30 *Lavado, secado y tamizado de las microcápsulas:*

- Se separaron las microcápsulas obtenidas en la etapa 1.3 anterior mediante filtración al vacío. Se decantó el líquido de la fase superior del cubo, se agitó la suspensión restante y luego se filtró, y se enjuagó el sedimento sobre un filtro con 400 ml de agua. La suspensión se transfirió a un recipiente de secado y las microcápsulas se almacenaron a 4 °C.
- 35 En la etapa de secado, las microcápsulas se secaron mediante congelación (se liofilizaron) durante 48 horas.

En la etapa de tamizado, se tamizaron las microcápsulas secas usando el tamiz automático "Ari j-Levy", Sifter MIC. 300. Las microcápsulas tamizadas se almacenaron en un recipiente apropiado en un refrigerador.

EJEMPLO 2

Preparación de microcápsulas de doble capa que contienen plastificante y colorante rojo

Se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían microcápsulas de núcleo interno que contenían un colorante rojo y una cubierta externa que comprendía un plastificante (citrato de trietilo) como se describe en el Ejemplo 1 anterior, excepto por el uso del plastificante.

Por lo tanto, la mezcla madre (MM) se preparó añadiendo gradualmente el copolímero de acrilato/metacrilato de amonio formador de la pared (EUDRAGIT® RSPO; 14,5 gramos) a 117,4 gramos de acetato de etilo a temperatura ambiente, mientras se agita bien hasta que la mezcla fue homogénea y transparente (aproximadamente 10 minutos). Después, se añadió un plastificante, citrato de trietilo (4,5 gramos), a la mezcla con agitación. Luego, se añadió un gramo de estearato de magnesio a la solución con agitación durante 2 minutos y, finalmente, se añadieron 3 gramos de nitrato de boro para una agitación adicional de 2 minutos.

Como se describe en el Ejemplo 1, la emulsión se preparó mezclando agua (550 gramos) con solución de alcohol polivinílico al 4 % (PVA al 4 %; 36,7 gramos) a una concentración final de 0,25 % de PVA, seguido de la adición de TiO₂ (41 gramos) con agitación (450 rpm), primero durante una agitación de 5 minutos y luego durante una homogeneización adicional de 8 minutos (2500 rpm). Luego siguió la adición de acetato de etilo (65,2 gramos; agitando durante 2 minutos a 450 rpm) y la adición gradual de cápsulas internas rojas (microcápsulas de una sola capa que contienen un colorante rojo de trióxido de di-hierro; 36 gramos). Estas microcápsulas se recubrieron o envolvieron con una capa adicional de material formador de la pared que contenía un plastificante, agregando gradualmente la MM de la etapa anterior con agitación de 450 rpm y agitando durante 2 minutos más. La proporción de MM:emulsión (p/p) resultó ser de 1:3.

La extracción de acetato de etilo y la formación de microcápsulas de doble capa, seguidas de un lavado, secado y tamizado de las microcápsulas se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 1. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	14,5
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Nitrato de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
4	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
5	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	41
6	Trióxido de dihierro rojo	36

EJEMPLO 3

Preparación de microcápsulas de doble capa que contienen plastificante y colorante amarillo

Se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían microcápsulas de núcleo interno que contenían un colorante amarillo (óxido de hierro) y una cubierta externa que comprendía un plastificante (citrato de trietilo) como se describe en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, usando cápsulas de óxido de hierro amarillo (cápsulas internas amarillas), preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984 (con o sin plastificante), en lugar de las cápsulas internas rojas. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	20,5

(continuación)

	Material	Carga para 100 gramos de MM
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
4	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
5	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	35
6	Óxido de hierro amarillo	36

EJEMPLO 4**5 Preparación de microcápsulas de doble capa que contienen plastificante y colorante negro**

Se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían microcápsulas de núcleo interno que contenían un colorante negro (tetraóxido de tri-hierro) y una cubierta externa que comprendía un plastificante (citrato de trietilo) como se describe en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, usando a la vez cápsulas internas negras, preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984 (con o sin plastificante), en lugar de las cápsulas internas rojas. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	14,5
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
4	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
5	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	41
6	Óxido de hierro negro	36

15 EJEMPLO 5**Preparación de microcápsulas de doble capa que comprenden miristato de isopropilo y colorante rojo**

Los presentes inventores han descubierto que, al incluir miristato de isopropilo (IPM) en el material formador de la pared de las microcápsulas de doble capa, se obtienen microcápsulas más blandas y más fáciles de difundir. Tras la aplicación en la piel, las microcápsulas que contenían IPM se rompieron y liberaron su contenido más fácilmente. En microcápsulas ilustrativas, se usó IPM en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento en peso del peso total de la microcápsula. Cuando las microcápsulas se rompen, el colorante encapsulado se libera y se recubre con el IPM oleoso, lo que produce una dispersión más uniforme y uniforme del colorante sobre la piel. Por lo tanto, se considera que el miristato de isopropilo actúa como plastificante y como agente dispersante.

De acuerdo con el proceso de encapsulación ilustrativo proporcionado en el presente documento, el IPM se añade a la mezcla madre (MM), a expensas del TiO₂ añadido a la emulsión.

Por lo tanto, para la preparación de microcápsulas que contienen colorante e IPM, la mezcla madre se preparó añadiendo gradualmente el copolímero de acrilato/metacrilato de amonio formador de la pared (UDRAGIT®RSPO; 14,5 gramos) en acetato de etilo a temperatura ambiente, mientras se agita bien hasta que la mezcla fue homogénea y transparente (aproximadamente 10 minutos). Se añadió un plastificante, citrato de trietilo (4,5 gramos) con agitación. Después, se añadió IPM y la fase orgánica se agitó durante 2 minutos. Luego, se añadió un gramo de estearato de magnesio a la solución con agitación durante 2 minutos y, finalmente, se añadieron 3 gramos de nitruro de boro para una agitación adicional de 2 minutos.

La formación de la emulsión, la mezcla de la misma con la MM y la siguiente extracción del disolvente orgánico, se llevaron a cabo como se describe en los Ejemplos 1 y 2. El lavado, secado y tamizado de las microcápsulas se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 1. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	14,5
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Miristato de isopropilo	5
4	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
5	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
6	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	36
7	Trióxido de dihierro rojo	36

EJEMPLO 65 *Preparación de microcápsulas de doble capa que comprenden miristato de isopropilo y colorante amarillo*

Se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían microcápsulas de núcleo interno que contenían un colorante amarillo (óxido de hierro), como se describe en el Ejemplo 3, e IPM, y una cubierta externa que comprendía un plastificante (citrato de trietilo) como se describe en el Ejemplo 5 anterior. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	20,5
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Miristato de isopropilo	5
4	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0
5	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
6	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	30
7	Óxido de hierro amarillo	36

EJEMPLO 715 *Preparación de microcápsulas de doble capa que comprenden miristato de isopropilo y colorante negro*

Se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían microcápsulas de núcleo interno que contenían un colorante negro (tetraóxido de tri-hierro), como se describe en el Ejemplo 4, e IPM, y una cubierta externa que comprendía un plastificante como se describe en el Ejemplo 5 anterior. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9

	Material	Carga para 100 gramos de MM
1	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio (Udragit RSPO, Evonik Industries, Alemania)	14,5
2	Citrato de trietilo	4,5
3	Miristato de isopropilo	5
4	Nitruro de boro (Dandong Chemical Engineering Institute Co., Ltd, China)	3,0

(continuación)

	Material	Carga para 100 gramos de MM
5	Estearato de magnesio (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapur)	1,0
6	TiO ₂ (RC402, Sachtleben, Alemania)	36
7	Tetraóxido de tri-hierro negro	36

EJEMPLO 8**5 Preparación de microcápsulas de acetato de celulosa de doble capa que contienen óxido de hierro rojo (microcápsulas CameleonRed)****Preparación de la fase orgánica/mezcla madre (MM):**

- 10 Se preparó una fase orgánica (denominada en el presente documento "mezcla madre" (MM)) añadiendo gradualmente los polímeros formadores de la pared acetato de celulosa y luego copolímero de acrilato/metacrilato de amonio con agitación en acetato de etilo a temperatura ambiente y agitando la mezcla hasta que se volvió homogénea y transparente. Después, se añadió estearato de propilenglicol, actuando como dispersante/plastificante, como se describe en el presente documento para el IPM, a la solución con agitación durante aproximadamente 5 minutos,
- 15 seguido de la adición de estearato de magnesio (MgSt) y la agitación durante aproximadamente 5 minutos. Después de eso, se añadió dióxido de titanio (TiO₂) a la mezcla con agitación durante aproximadamente 5 minutos y la mezcla obtenida se homogeneizó durante aproximadamente 8 minutos. Luego se añadieron cápsulas internas rojas (como se describe en el Ejemplo 1) con agitación durante aproximadamente 5 minutos.
- 20 Los componentes y las respectivas cantidades de los ingredientes de la MM se presentan en la Tabla 10 que figura a continuación.

Tabla 10. Componentes de la mezcla madre

Material	Carga para 100 gramos de MM
Acetato de celulosa	7,5
Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio	4
Estearato de propilenglicol	4
Estearato de magnesio	2
Dióxido de titanio	54,5
Cápsulas internas rojas	28
Acetato de etilo	233,3

25 Preparación de la emulsión:

- La emulsión se preparó añadiendo agua, mientras se agitaba, una solución acuosa al 4 % de alcohol polivinílico (PVA), seguida de una solución acuosa al 4 % de Cetareth 25 (un polioxietiléneter, que actuaba como emulsionante, y luego añadiendo a la fase acuosa acetato de etilo, bajo agitación durante aproximadamente 1-2 minutos. La MM descrita
- 30 anteriormente se añadió gradualmente a la emulsión con agitación a aproximadamente 400 rpm durante 2 minutos. La proporción entre la mezcla maestra y la emulsión (p/p) fue de 1:3. Los componentes y las respectivas cantidades de la emulsión se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Componentes de la emulsión

Material	Carga (gramos)
Agua	808
PVA	90
Cetareth 25	2,25
Acetato de etilo	100
MM	333,3

Extracción del disolvente orgánico:

El medio de extracción comprendía una mezcla de agua y una solución acuosa de PVA al 4 % (es decir, una concentración final de PVA en el líquido de extracción que era del 0,2 % de PVA). La emulsión descrita anteriormente se añadió gradualmente al líquido de extracción en un recipiente de 15 l con agitación a 150 rpm usando una bomba manual, y la mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos más. La mezcla resultante se dejó sedimentar durante aproximadamente 24 horas a 25 °C. Los componentes y las cantidades del medio de extracción se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Componentes del medio de extracción

Material	Carga (gramos)
Emulsión	1333,3
Agua	4180
Solución de PVA al 4 %	144

El lavado, secado y tamizado de las microcápsulas:

Las microcápsulas obtenidas se separaron mediante sedimentación o filtración al vacío. En el procedimiento de sedimentación, se decantó la fase líquida superior del cubo, y la suspensión restante se agitó y se transfirió a un recipiente de secado. En el procedimiento de filtración, se decantó el líquido de la fase superior del cubo, se agitó la suspensión restante y luego se filtró, y se enjuagó el sedimento sobre el filtro con 400 ml de agua. La suspensión se transfirió a un recipiente de secado. En la etapa de secado, las microcápsulas se secaron mediante congelación (se liofilizaron) durante hasta 48 horas.

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

Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13

	Material	Carga por 100 gramos
1	Acetato de celulosa	7,5
2	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio	4,0
3	Estearato de propilenglicol	4,0
4	Estearato de magnesio	2
5	Dióxido de titanio	54,5
6	Cápsulas internas rojas	28

*EJEMPLO 9**Preparación de microcápsulas de acetato de celulosa de doble capa que contienen óxido de hierro negro (microcápsulas CameleonBlack)*

Se preparó la MM como se describe en el Ejemplo 9, usando cápsulas internas negras, como se describe en el Ejemplo 4. Después, se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían un núcleo interno negro usando una emulsión, un medio de extracción y un proceso como se describe en el Ejemplo 8 del presente documento. Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14

	Material	Carga por 100 gramos
1	Acetato de celulosa	7,5
2	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio	4,0
3	Estearato de propilenglicol	4,0

(continuación)

	Material	Carga por 100 gramos
4	Estearato de magnesio	2
5	Dióxido de titanio	54,5
6	Cápsulas internas negras	28

EJEMPLO 10

5 **Preparación de microcápsulas de acetato de celulosa de doble capa que contienen óxido de hierro amarillo (microcápsulas CameleonYellow)**

Se preparó la MM como se describe en el Ejemplo 8, usando cápsulas internas amarillas, como se describe en el Ejemplo 3. Después, se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían un núcleo interno negro usando una emulsión, un medio de extracción y un proceso como se describe en el Ejemplo 8 del presente documento.

Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15

	Material	Carga por 100 gramos
1	Acetato de celulosa	7,5
2	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio	4,0
3	Estearato de propilenglicol	4,0
4	Estearato de magnesio	2
5	Dióxido de titanio	54,5
6	Cápsulas internas amarillas	28

EJEMPLO 11

Preparación de microcápsulas de acetato de celulosa de doble capa que contienen ferrocianuro de amonio férrico (hierro azul) (microcápsulas CameleonBlue)

Preparación de la etapa de fase orgánica/mezcla maestra (MM):

Se preparó una fase orgánica (denominada en el presente documento "mezcla madre" (MM)) añadiendo gradualmente acetato de celulosa con agitación a acetato de etilo a temperatura ambiente, y agitando bien hasta que la mezcla fue homogénea y transparente. Luego, se añadió estearato de magnesio (MgSt) a la solución con agitación durante aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición de nitrito de boro (BN) con agitación durante aproximadamente 5 minutos. Después, se añadió dióxido de titanio (TiO₂) a la solución con agitación durante aproximadamente 5 minutos y la mezcla obtenida se homogeneizó durante aproximadamente 8 minutos. Se añadieron cápsulas internas azules de hierro, preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984 (con o sin plastificante), a la mezcla con agitación durante aproximadamente 5 minutos. Los componentes y las respectivas cantidades de los ingredientes de la MM se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Componentes de la mezcla madre

Material	Carga para 100 gramos de MM
Acetato de celulosa	6
Estearato de magnesio	2
Nitrito de boro	8,8
Dióxido de titanio	72
Cápsulas internas azules de hierro	11,2
Acetato de etilo	233,3

Preparación de la emulsión:

La emulsión se preparó añadiendo agua, mientras se agitaba, una solución acuosa al 4 % de alcohol polivinílico (PVA), seguida de una solución acuosa al 4 % de Cetareth 25 (un polioxietiléneter, que actuaba como emulsionante, y luego añadiendo a la fase acuosa acetato de etilo, bajo agitación durante aproximadamente 1-2 minutos. La MM descrita anteriormente se añadió gradualmente a la emulsión con agitación a aproximadamente 400 rpm durante 2 minutos. La proporción entre la mezcla maestra y la emulsión (p/p) fue de 1:3. Los componentes y las respectivas cantidades de la emulsión se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Componentes de la emulsión

Material	Carga (gramos)
Agua	910
PVA	90
Acetato de etilo	100
MM	333,3

Extracción del disolvente orgánico:

El medio de extracción comprendía una mezcla de agua y una solución acuosa de PVA al 4 % (es decir, una concentración final de PVA en el líquido de extracción que era del 0,2 % de PVA).

La emulsión descrita anteriormente se añadió gradualmente al líquido de extracción en un recipiente de 15 l con agitación a 150 rpm usando una bomba manual, y la mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos más. La mezcla resultante se dejó sedimentar durante aproximadamente 24 horas a 25 °C. Los componentes y las cantidades del medio de extracción se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Componentes del medio de extracción

Material	Carga (gramos)
Emulsión	1333,3
Agua	4178
Solución de PVA al 4 %	144

El lavado, El secado y el tamizado de las microcápsulas se realizó como se describe en el Ejemplo 8.

Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19

	Material	Carga por 100 gramos
1	Acetato de celulosa	6
2	Estearato de magnesio	2
3	Nitrito de boro	8,8
4	Dióxido de titanio	72
5	Cápsulas internas azules de hierro	11,2

EJEMPLO 12

Preparación de microcápsulas de acetato de celulosa de doble capa que contienen óxido de cromo verde (microcápsulas CameleonGreen)

Se preparó la MM como se describe en el Ejemplo 8, usando cápsulas internas verdes, que contenían óxido de cromo verde, preparadas como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.932.984 (con o sin plastificante). Después, se prepararon microcápsulas de doble capa que comprendían un núcleo interno verde usando una emulsión, un medio de extracción y un proceso como se describe en el Ejemplo 8 del presente documento.

Los componentes principales de las microcápsulas obtenidas se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20

	Material	Carga por 100 gramos
1	Acetato de celulosa	5
2	Copolímero de acrilato/metacrilato de amonio	4
3	Estearato de propilenglicol	6
4	Estearato de magnesio	2
5	Dióxido de titanio	49
6	Cápsulas internas verdes	34

EJEMPLO 13**5 Resultados de la prueba de color (X-Rite)**

Los colores de las microcápsulas de las presentes realizaciones que encapsulan colorante rojo, negro o amarillo (denominadas en el presente documento RedCap nuevas, BlackCap nuevas y YellowCap nuevas, respectivamente) y de las microcápsulas comerciales que encapsulan los mismos colorantes (denominadas en el presente documento RedCap 1, BlackCap 1 y YellowCap 1), aunque difieren de las presentes microcápsulas en el proceso usado para su preparación, como se define en el presente documento, y en la ausencia de una sal de ácido graso, se midieron y determinaron.

En las Figuras 1-4, se presenta una medición comparativa cualitativa, visual, de la luminosidad del color de las formulaciones que contienen microcápsulas de acuerdo con realizaciones ilustrativas de la invención o microcápsulas comerciales como se menciona en el presente documento, conteniendo ambas los mismos colorantes.

La Figura 1 presenta 3 placas que contienen polvo que comprende microcápsulas comerciales que encapsulan colorante negro, rojo o amarillo (placas superiores), conocidas como "TagraCap1" (BlackCap1, RedCap1 y YellowCap1), y tres placas que contienen polvos que comprenden las microcápsulas de la invención, que encapsulan el mismo colorante negro, rojo o amarillo (placas inferiores), como se describe en los Ejemplos 5, 6 y 7.

La Figura 2 presenta tres pares de viales, los izquierdos contienen crema de loción corporal básica que comprende microcápsulas ilustrativas que contienen color de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (YellowCap nuevas, RedCap nuevas, BlackCap nuevas), como se describe en los Ejemplos 5, 6 y 7, y los de la derecha contienen las microcápsulas comerciales descritas en el presente documento (RedCap 1, BlackCap 1 y YellowCap 1).

Como se ve claramente en las Figuras 1 y 2, las formulaciones en polvo que contienen microcápsulas ilustrativas de acuerdo con algunas realizaciones de la invención son sustancialmente más claras y brillantes que las formulaciones que contienen las microcápsulas comerciales, en particular, las formulaciones que comprenden colorante rojo y negro.

La Figura 3 presenta 3 placas que contienen polvo que comprende microcápsulas comerciales que encapsulan colorante negro, rojo o amarillo (placas superiores), conocidas como "TagraCap1" (RedCap1, BlackCap1 y YellowCap1), y tres placas que contienen polvos que comprenden las microcápsulas de la invención, denominadas CameleonCap, que encapsulan el mismo colorante rojo, negro o amarillo (placas inferiores), como se describe en los Ejemplos 8, 9 y 10, respectivamente.

La Figura 4 presenta tres pares de viales, los izquierdos contienen crema de loción corporal básica que comprende microcápsulas ilustrativas que contienen color de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (CameleonRed, CameleonBlack, CameleonYellow), como se describe en los Ejemplos 8, 9 y 10, y los de la derecha contienen las microcápsulas comerciales descritas en el presente documento (RedCap 1, BlackCap 1 y YellowCap 1).

Las Figuras 3 y 4 demuestran además que las formulaciones en polvo que contienen microcápsulas ilustrativas de acuerdo con algunas realizaciones de la invención son sustancialmente más claras y brillantes que las formulaciones que contienen las microcápsulas comerciales, en particular, las formulaciones que comprenden colorante rojo y negro.

Para las mediciones cuantitativas del color, se usó la técnica de medición de X-Rite usando los sistemas de color CIE (basados en la escala de colores CIE $L^*a^*b^*$, en donde L^* define la luminosidad, a^* denota el valor rojo/verde y b^* , el valor amarillo/azul). El iluminante patrón aplicado para las mediciones de color fue la luz del día.

Los valores cuantitativos del color se obtuvieron integrando los valores/datos medidos para tres elementos visuales de color: tono (es decir, cómo percibimos el color de un objeto: rojo, naranja, verde, azul y similares), croma (la intensidad o la opacidad de un color, en concreto, lo cerca que está el color del gris o del tono puro) y el grado de luminosidad (en concreto, clasificar si un color es claro u oscuro). Al describir un color usando estos tres atributos, es

posible identificar con precisión un determinado color y distinguirlo de cualquier otro.

Los valores cuantitativos de la luminosidad (L^*) se presentan en las Tablas 21 y 22 para las microcápsulas ilustrativas de las presentes realizaciones y para las microcápsulas comerciales, y se indica el cambio en la luminosidad en la escala de luminosidad L^* de las presentes microcápsulas con respecto a las comerciales (DL^*). Los valores positivos de DL^* presentados en las Tablas 21 y 22 denotan un cambio en la escala de luminosidad en la dirección de un color sustancialmente más claro, más brillante, para las microcápsulas de la invención en comparación con las comerciales.

Tabla 21

L^* (valor de luminosidad)	Colorante/microcápsulas	
56,1	RedCap 1	Rojo
66,93	RedCap nuevas (Ejemplo 5)	
10,83	DL^*	
58,25	BlackCap1	negro
72,17	BlackCap nuevas (Ejemplo 6)	
13,92	DL^*	
76,52	YellowCap1	Amarillo
80,08	YellowCap nuevas (Ejemplo 7)	
4,28	DL^*	

Tabla 22

L^* (valor de luminosidad)	Colorante/microcápsulas	
59,83	RedCap 1	Rojo
82,17	CameleonRed (Ejemplo 8)	
22,34	DL^*	
59,91	BlackCap 1	negro
82,58	CameleonBlack (Ejemplo 9)	
22,67	DL^*	
80,77	YellowCap1	Amarillo
86,85	CameleonYellow (Ejemplo 10)	
6,08	DL^*	

Las Figuras 5-7 presentan los datos obtenidos en las mediciones de X-rite.

La Figuras 5A, 6A y 7A presentan una imagen visual (tomada en condiciones fotográficas similares) de los diferentes polvos que contienen el mismo colorante obtenidas del dispositivo X-rite, y que muestran la visualidad más clara y más brillante de una microcápsula que contiene polvo de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Las Figuras 5B, 6B y 7B presentan gráficos comparativos que muestran el porcentaje de reflectancia (% de R) a diferentes longitudes de onda, y demuestran el mayor efecto de enmascaramiento del color obtenido por un polvo que contiene microcápsulas de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

EJEMPLO 14

Prueba de estabilidad para una formulación de gel

Para evaluar la estabilidad de las microcápsulas que contienen color de algunas realizaciones ilustrativas de la presente invención, se preparó una formulación de gel mezclando carbómero, con agua (1-1,5 % de carbómero en peso), y se añadieron microcápsulas (3 % del peso total de la formulación) que contenían colorante rojo, amarillo o negro, como se describe en los Ejemplos 5, 6 y 7, respectivamente, al gel de carbómero y se mezclaron entre sí. La preparación se incubó a 40 °C durante al menos 3 meses, mientras se agita a 2500 rpm. Se controló el color del gel durante la incubación, y se tomaron muestras del gel y se observaron con un microscopio óptico. Se encontró que al

menos el 90 % de las microcápsulas así observadas mantuvieron su forma incluso después de 3 meses de incubación, y no se observó fuga de color de las microcápsulas al gel.

REIVINDICACIONES

1. Una microcápsula multicapa que comprende una microcápsula de núcleo interno y al menos una cubierta externa que envuelve dicha microcápsula de núcleo interno, comprendiendo dicha microcápsula de núcleo interno un núcleo que comprende un agente activo, estando dicho núcleo envuelto por una cubierta que comprende un primer material formador de la pared, y comprendiendo dicha al menos una cubierta externa un segundo material formador de la pared, una sustancia opaca y una sal de ácido graso, dicha al menos una capa externa comprende además un agente dispersante, capaz de dispersar dicho agente activo tras la aplicación sobre la piel, en donde:

dicho primer material formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un poliacrilato, un polimetacrilato, copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, copolímero de metacrilato de amonio de tipo B, poli(metacrilato de metilo)-co-(ácido metacrílico) de bajo peso molecular (aproximadamente 15.000 Dalton), poli(acrilato de etilo)-co-(metacrilato de metilo)-co-(cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo)-co-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-co-(metacrilato de metilo), poli(estireno)-co-(anhídrido maleico), copolímero de octilacrilamida, éter de celulosa, éster de celulosa, poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico) y copolímero de PLGA; dicho segundo agente formador de la pared comprende un polímero o copolímero seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, acetato de celulosa y una combinación de los mismos;

dicha sustancia opaca se selecciona del grupo que consiste en TiO_2 , óxido de zinc, alúmina, nitrato de boro, talco, caolín, mica y cualquier combinación de los mismos; y

dicha sal de ácido graso comprende un ácido graso derivado de un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido araquídico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido araquidónico, ácido miristoleico y ácido erúrico, y en donde:

una cantidad de dicha sal de ácido graso varía del 0,05 % al 5 %, o del 0,1 % al 3 %, o del 0,2 % al 3 %, o del 0,5 % al 3 %, o del 0,5 % al 2,0 %, o del 1,0 % al 2,0 %, en peso, del peso total de la microcápsula; y

una cantidad de dicha sustancia opaca varía del 10 % al 90 % del peso total de la microcápsula.

2. La microcápsula multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha al menos una cubierta externa comprende además un plastificante.

3. La microcápsula multicapa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho agente dispersante es un éster de un ácido graso.

4. La microcápsula multicapa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde una cantidad de dicho agente dispersante varía del 0,5 % al 10 %, o del 0,5 % al 9,0 %, o del 1,0 % al 8,0 %, o del 1,0 % al 7,0 %, o del 1,5 % al 7,0 %, o del 1,5 % al 6,0 %, o del 2,0 % al 6,0 %, o del 2,5 % al 6,0 %, o del 3,0 % al 6,0 %, o del 3,5 % al 6,0 %, o del 4 % al 6 %, del peso total de la microcápsula.

5. La microcápsula multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha sustancia opaca es TiO_2 , y en donde una cantidad de TiO_2 varía del 10 % al 80 %, o del 30 % al 80 %, o del 30 % al 60 %, en peso, de un peso total de la microcápsula.

6. La microcápsula multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal de ácido graso es estearato de magnesio.

7. La microcápsula multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende estearato de magnesio en una cantidad dentro del intervalo del 1,0 % al 2,0 % en peso, TiO_2 en una cantidad dentro de un intervalo del 30 % al 75 % en peso y dicho agente dispersante en una cantidad dentro de un intervalo del 4 % al 6 % en peso, del peso total de la microcápsula.

8. La microcápsula multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por valores de luminosidad (L^*) en el intervalo de 60-100 en una escala de luminosidad de un sistema de medición de X-Rite.

9. La microcápsula multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, siendo estable tras la incubación en una formulación de gel durante al menos 3 meses a 40 °C, mientras se agita.

10. Una composición que comprende una pluralidad de microcápsulas multicapa, comprendiendo al menos una porción de dichas microcápsulas multicapa una pluralidad de microcápsulas que contienen agente activo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un proceso de preparación de una microcápsula que contiene agente activo multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el proceso:

- 5 (a) poner en contacto una primera fase orgánica que comprende dicho segundo polímero o copolímero formador de la pared, dicha sal de ácido graso, dicho agente dispersante y un primer disolvente orgánico parcialmente miscible en agua con una primera fase acuosa continua saturada con dicho disolvente orgánico y que comprende un emulsionante, obteniéndose así una primera emulsión de múltiples componentes, en donde dicha primera fase orgánica o dicha primera fase acuosa comprende además dicha sustancia opaca y/o microcápsulas de una sola capa, comprendiendo cada una de dichas microcápsulas de una sola capa un núcleo que comprende dicho al menos un agente activo envuelto por dicha cubierta que comprende dicho primer material formador de la pared;
- 10 (b) añadir a la emulsión formada una cantidad de agua que inicia la extracción del disolvente orgánico de la emulsión, obteniéndose así una microcápsula de doble capa; y
- (c), opcionalmente, repetir las etapas (a) y (b), usando una segunda, tercera, y así sucesivamente, fase orgánica y fases acuosas continuas, obteniéndose así una microcápsula multicapa.
- 15 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho polímero formador de la pared comprende copolímero de acrilato/metacrilato de amonio, etilcelulosa o una combinación de los mismos; dicho disolvente orgánico parcialmente miscible con agua es acetato de etilo; dicho agente dispersante es un éster de un ácido graso; dicha sal de ácido graso es estearato de magnesio y dicha sustancia opaca comprende dióxido de titanio.
13. Una formulación cosmética o cosmeceútica que comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 10.

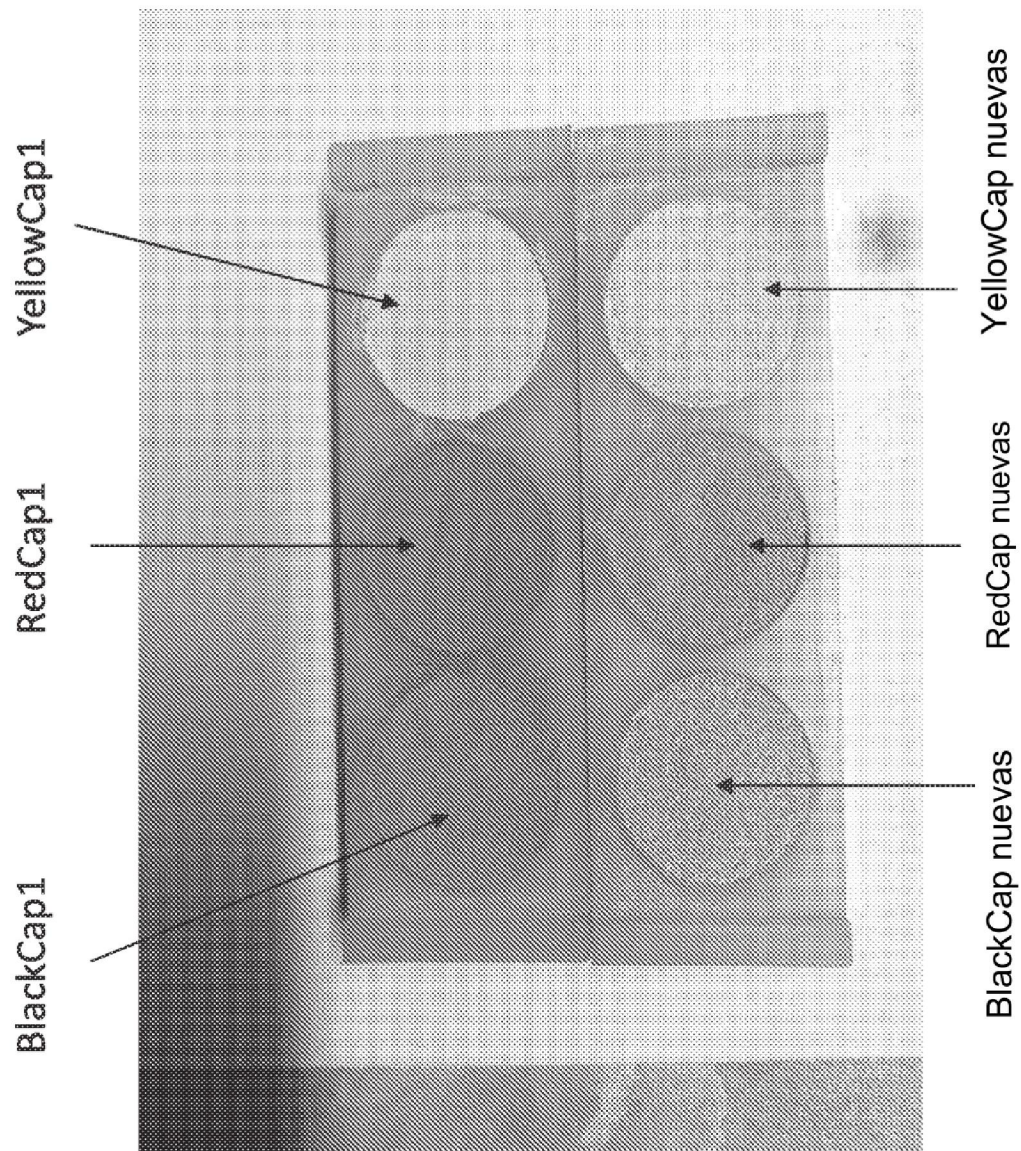


FIG. 1

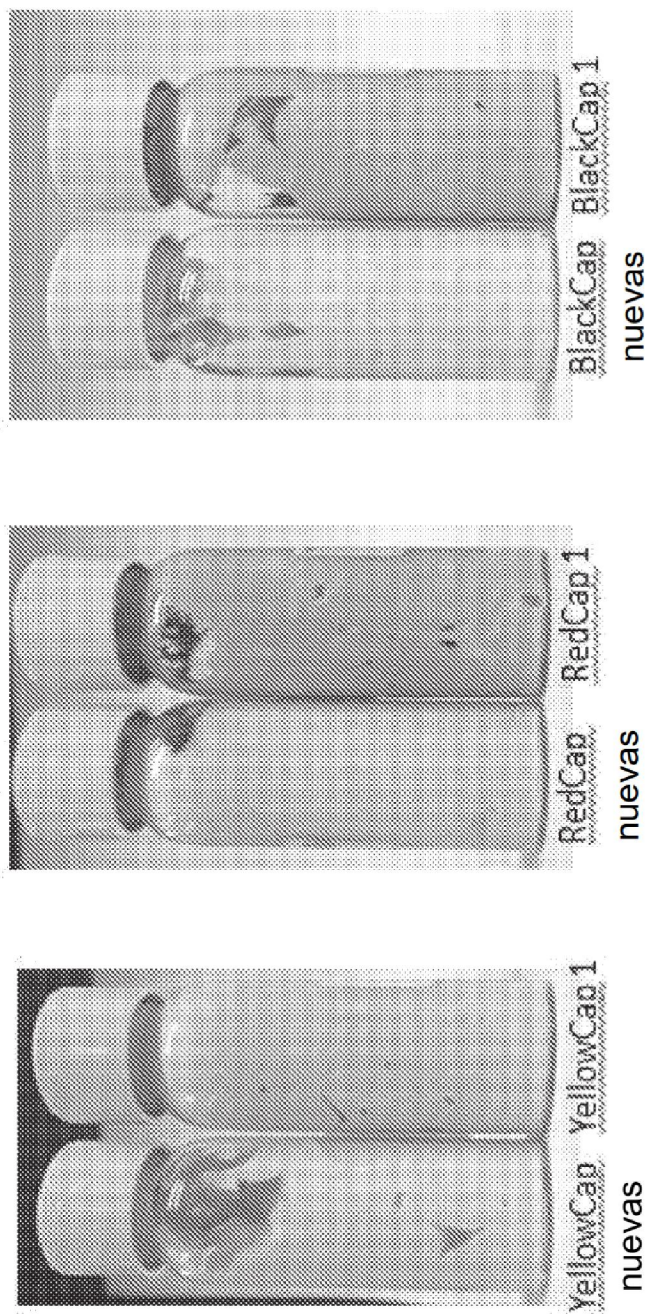


FIG. 2

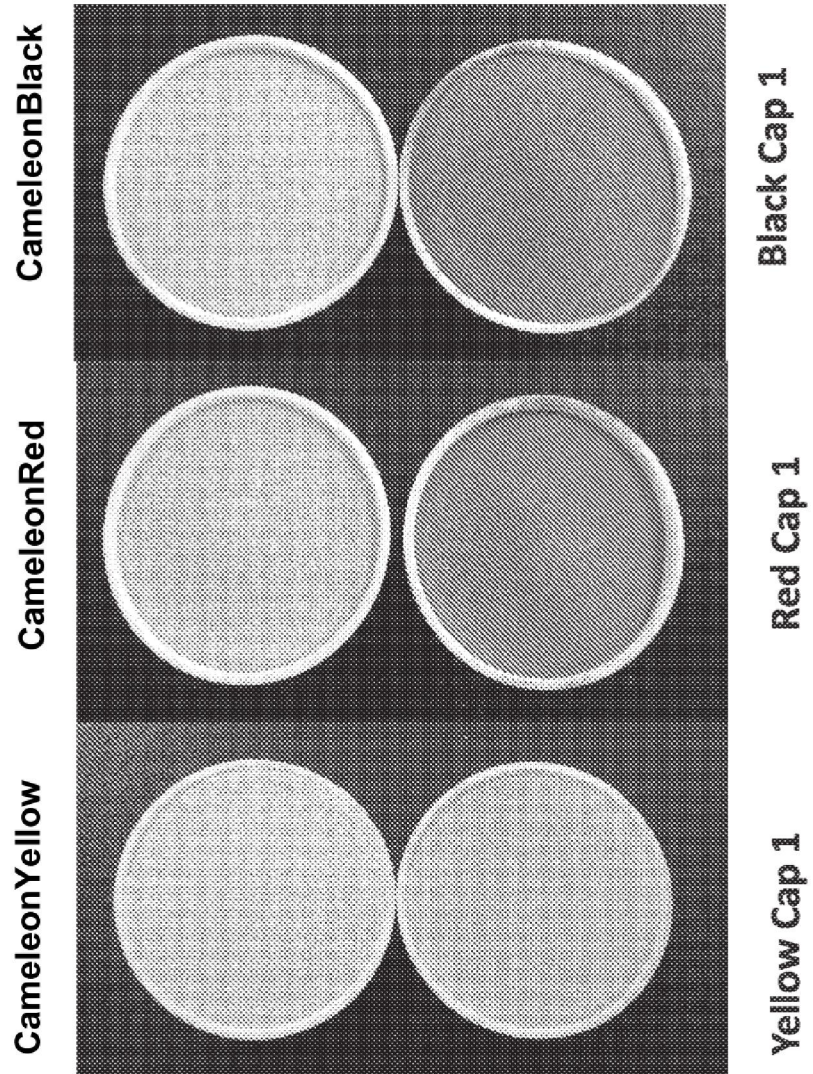
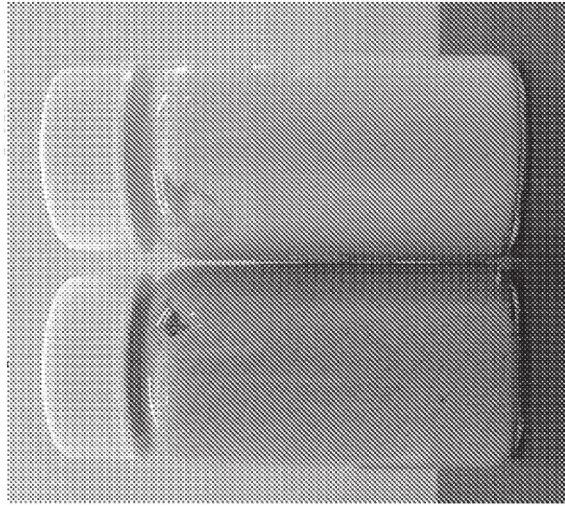
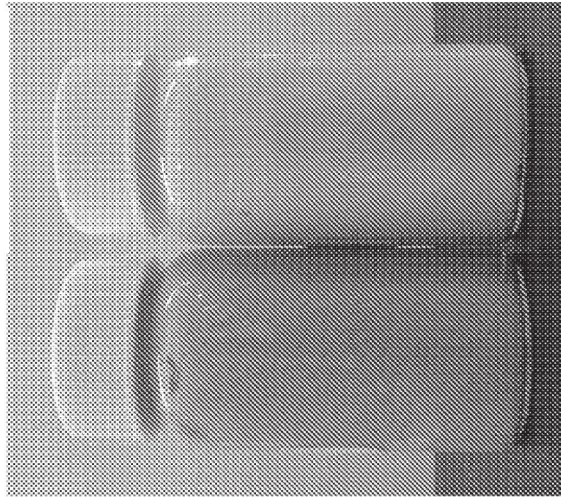


FIG. 3

BlackCap1 CameleonBlack



Red Cap 1 CameleonRed



YellowCap1 CameleonYellow

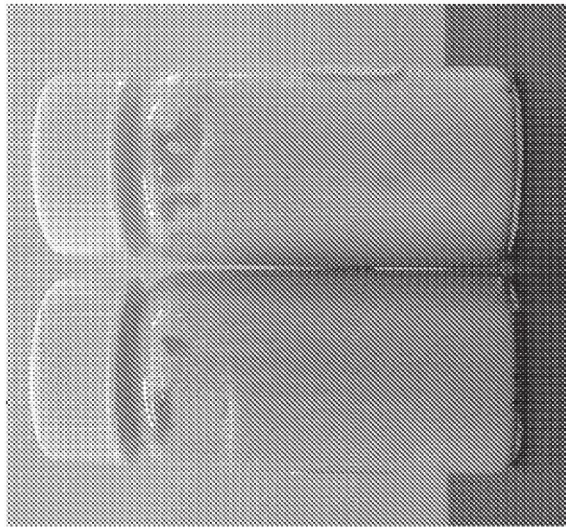
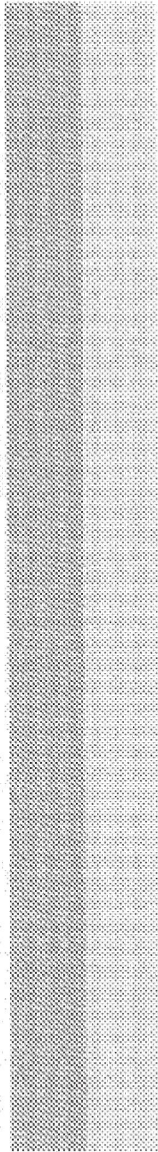


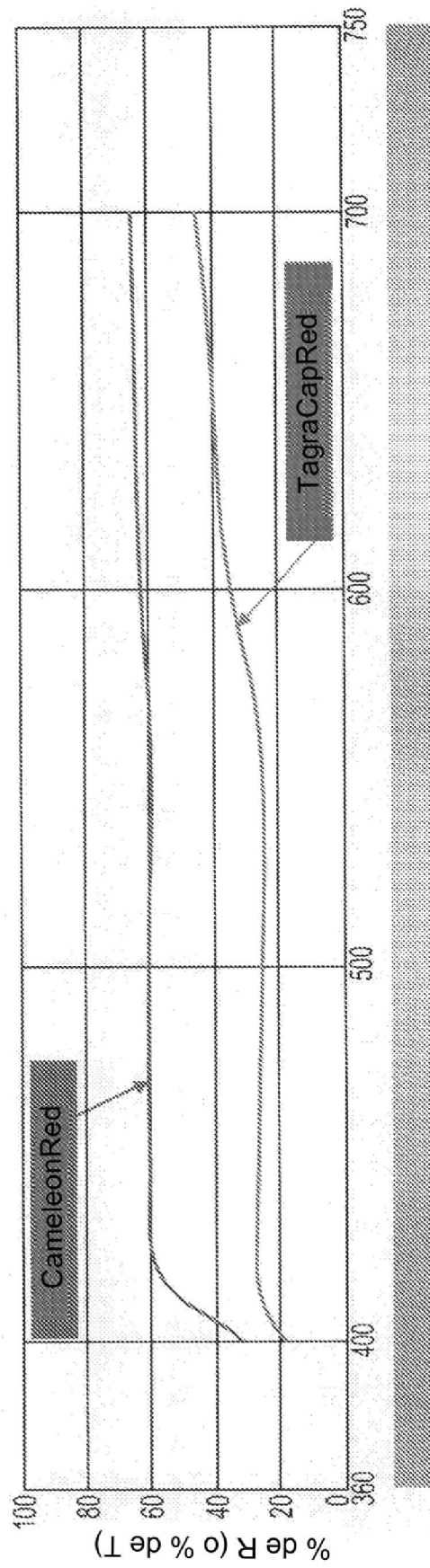
FIG. 4

TagraCapRed



CameleonRed

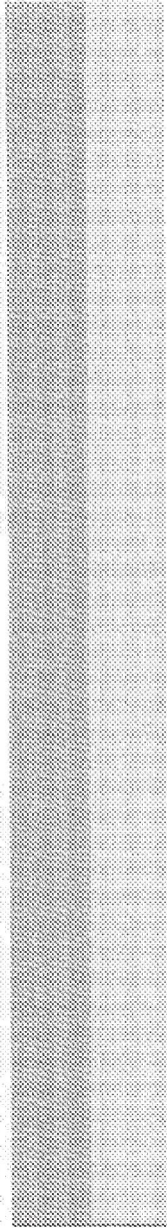
FIG. 5A



Longitud de onda (nm)

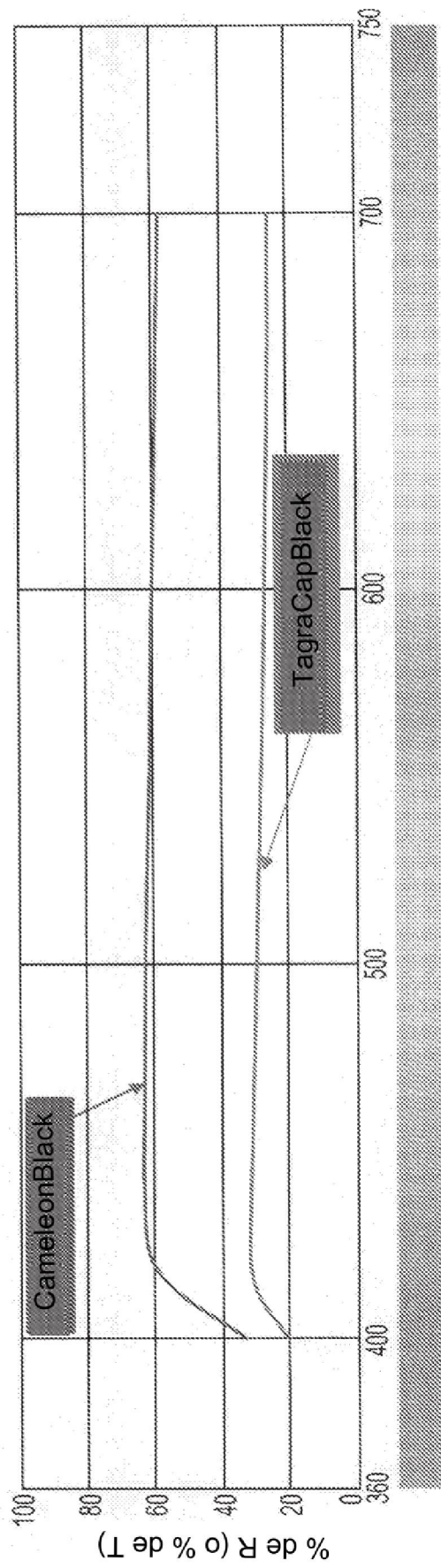
FIG. 5B

TagraCapBlack



CameleonBlack

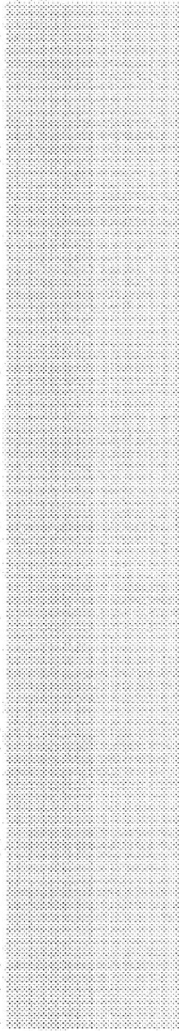
FIG. 6A



Longitud de onda (nm)

FIG. 6B

TagraCapYellow



CameleonYellow

FIG. 7A

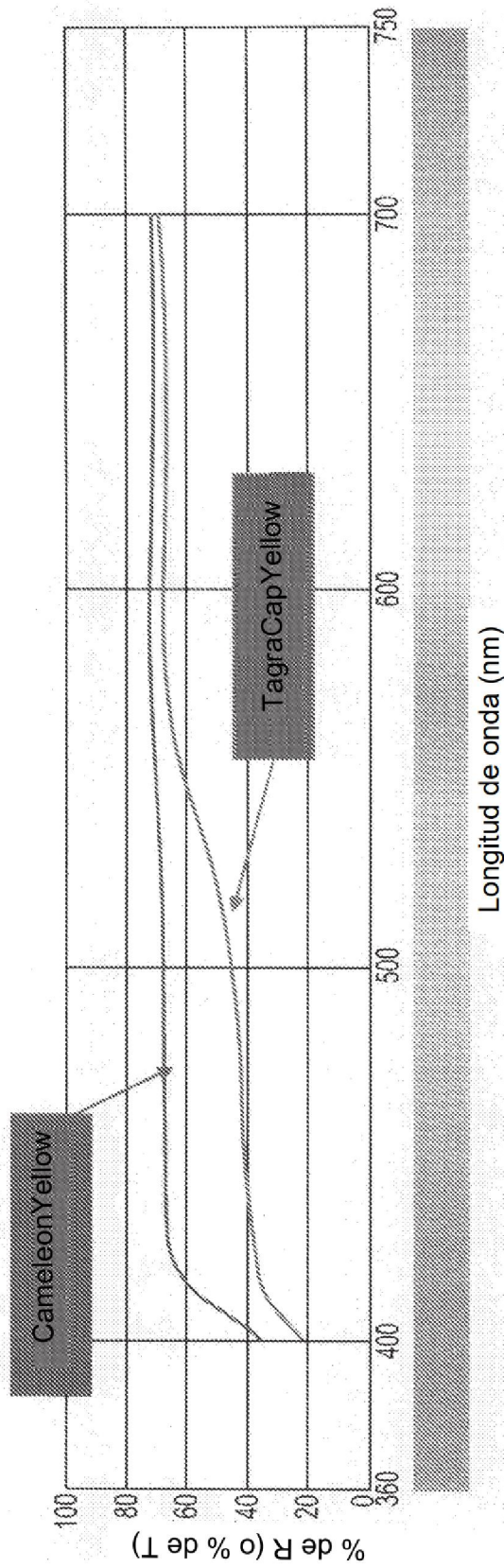


FIG. 7B