

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 536**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99939560 .1**

96 Fecha de presentación: **11.08.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1104287**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2001**

54 Título: **Procedimiento de preparación de microcápsulas de óxido cargadas con moléculas funcionales y productos obtenidos a partir de las mismas**

30 Prioridad:  
**13.08.1998 US 97552 P**  
**11.08.1999 US 372176**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.06.2012**

73 Titular/es:  
**Sol-Gel Technologies Ltd.**  
**7 Golda Meir St. Weizmann Science Park**  
**Ness Ziona 74036, IL**

72 Inventor/es:  
**MAGDASSI, Shlomo;**  
**AVNIR, David;**  
**SERI-LEVY, Alon;**  
**LAPIDOT, Noa;**  
**ROTTMAN, Claudio;**  
**SOREK, Yoram y**  
**Ben Zazon, Orit**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 382 536 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

Procedimiento de preparación de microcápsulas de óxido cargadas con moléculas funcionales y productos obtenidos a partir de las mismas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere de forma general a un procedimiento para aislar moléculas funcionales o sustancias en matrices inertes. De manera más específica, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de microcápsulas de sol-gel de 0,01-100  $\mu\text{m}$  cargadas con hasta 95 % de moléculas funcionales o sustancias que se pueden disolver en precursores de sol-gel en las que los precursores de sol-gel pueden ser un monómero de alcóxido de metal o semi-metal, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado, o una mezcla de cualquiera de los anteriores. La presente invención también se refiere a los productos obtenidos por medio del presente procedimiento. El tamaño de partícula del producto final se puede controlar hasta el intervalo de 0,01-100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 0,1-10  $\mu\text{m}$ . Bajo la elección apropiada de las condiciones de reacción, dicho producto se encuentra en forma de una suspensión acuosa de hasta 60 % en sólidos, que consiste en partículas esféricas de 0,1-10  $\mu\text{m}$  o en forma de un polvo fino con una textura suave y agradable que consiste en partículas esféricas de 0,1-10  $\mu\text{m}$ .

**Antecedentes de la invención**

De manera general, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar partículas de sol-gel que envuelven o encapsulan o atrapan (en lo sucesivo denominado carga) moléculas funcionales o sustancias. La expresión "moléculas funcionales o sustancias" de la presente invención se refiere a cualesquiera moléculas o sustancias que se pueden usar en agricultura y en la industria.

Las moléculas funcionales aislantes o sustancias en matrices inertes presentan beneficios útiles y aplicaciones donde se debe minimizar el contacto químico entre las moléculas funcionales y el entorno inmediato. Por ejemplo, las composiciones de maquillaje, tales como los colores para maquillaje, actualmente emplean un número muy limitado de pigmentos naturales aprobados e incluso menor de colores orgánicos artificiales. Muchos colorantes y pigmentos con las sombras de color deseadas de origen natural o sintético no están aprobados para el contacto cutáneo debido a que su seguridad para el contacto cutáneo no ha sido contrastada. El aislamiento de colorantes en un material aislante, transparente e inerte proporcionar una forma de evitar el contacto directo entre las moléculas de color y la piel, al tiempo que conserva (o incluso mejora) la intensidad de color. Otra aplicación importante es en las composiciones de filtro solar. Se ha presentado que los ingredientes activos de los filtros solares provocan dermatitis por contacto y pueden provocar dermatitis por foto-contacto. Además, las especies excitadas por la luz de estos reactivos pueden experimentar reacciones de foto-descomposición dando lugar a la producción de radicales libres y especies de oxígeno reactivas, que pueden provocar efectos nocivos sobre los tejidos vivos. De este modo, el encapsulado de los ingredientes activos de los filtros solares en una matriz transparente de sílice ofrece una manera sofisticada de beneficiarse de la capacidad de absorción de luz de los filtros solares, al tiempo que produce el aislamiento sustancial de los mismos y/o sus posibles productos de foto-descomposición de los tejidos vivos. Otro ejemplo, de un campo totalmente diferente, es el encapsulado de los colorantes alimentarios bien para prolongar la vida de anaquel de los productos alimentarios que contienen colorantes naturales inestables tales como licopeno y caroteno o bien para aislar los colorantes alimentarios artificiales que presentan efectos secundarios no deseados. El encapsulado de colorantes alimentarios del segundo tipo en microcápsulas transparentes e inertes proporcionar un modo para evitar la digestión de estos contenidos al tiempo que mantiene su efecto de color deseado.

El reconocimiento de que los monómeros de alcóxido semi metálicos (y sus polímeros condensados y parcialmente hidrolizados) tales como tetrametoxi silano (TMOS), tetraetoxi silano (TEOS), metil tetraetoxi silano (MeTEOS) etc, son muy buenos disolventes para numerosas moléculas y sustancias facilitó el desarrollo del presente procedimiento, que utiliza su solubilidad para cargar las moléculas disueltas o sustancias en el interior del polímero de condensación por hidrólisis del disolvente de monómero. No obstante, la presente invención se puede usar para revestir o cargar partículas o sustancias que se pueden suspender en precursores de sol-gel.

La presente invención revela el modo de obtener materiales de sol-gel que contienen una elevada carga de ingredientes activos, hasta 95 % (peso/peso). Se requiere dicha carga, por ejemplo, para obtener valores elevados de Factor de Protección Solar (SPF). También facilita el atrapamiento o encapsulado de muchas otras moléculas o sustancias, en las que la aplicación puede demandar una elevada carga de molécula o sustancia atrapada.

Las moléculas o sustancias cargadas pueden ser cualesquiera moléculas o sustancias que sean solubles o que se pueden suspender en los alcóxidos metálicos o semi-metálicos de elección. Ejemplos de tales moléculas o sustancias son: moléculas que absorben o sustancias que reflejan ultra-violeta usadas en los filtros solares, fragancias, perfumes, colorantes, colorantes alimentarios y aditivos alimentarios, antioxidantes, humidificadores, vitaminas, explosivos, insecticidas, herbicidas y fungicidas, o moléculas biológicas tales como enzimas o anticuerpos, así como también varios fármacos, catalizadores y reactivos.

La presente invención además muestra el modo de obtener una forma controlada del producto. En una realización preferida, muestra el modo de obtener cápsulas y microcápsulas de material derivado de sol-gel, que contienen una molécula o sustancia cargada, con un contacto suave y agradable.

- 5 Por consiguiente, el producto del procedimiento varía para distintas aplicaciones de origen humano o no humano, ya que la suspensión acuosa obtenida y el polvo seco obtenido se pueden incorporar de forma sencilla en varios vehículos, tales como cremas y lociones, alimentos procesados, pulverizaciones, pinturas, lacas, revestimientos, plásticos y detergentes.

### **Sumario de la invención**

- 10 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de partículas de sol-gel cargadas con hasta 95 % (peso/peso) de moléculas funcionales y a los productos que se obtienen por medio de dicho procedimiento. Dicho procedimiento se lleva a cabo en dos etapas: (a) creación de una emulsión de aceite en agua por medio de emulsión de una solución insoluble en agua que comprende precursores del sol-gel y las moléculas a cargar, en una solución acuosa abajo fuerza de cizalladura apropiadas; (b) mezclar y agitar dicha emulsión con una solución acuosa a un pH escogido de forma apropiada para obtener partículas de sol-gel cargadas de 0,01-100  $\mu$ .  
15 (En la presente invención, el término "mezclar" también se refiere a la adición gota a gota de una solución sobre la otra, vertiendo una solución sobre la otra, o por medio de cualquier otro procedimiento de combinación de las dos soluciones juntas).

- 20 Tras un tiempo de reacción apropiado, durante el cual se puede calentar o enfriar la mezcla, someter a vacío, cambios de pH y de manera opcional a un período de envejecimiento, se pueden aislar las partículas resultantes y enjuagar a través de ciclos de centrifugado o filtración y re-suspensión en agua desionizada o por medio de cualesquiera otros medios conocidos en la técnica.

La solución insoluble en agua (de la etapa a) y las soluciones acuosas (de las etapas a y b y de los enjuagues opcionales) pueden contener varios tensioactivos y cualesquiera otros aditivos para mejorar los procedimientos y/o el producto.

- 25 Escogiendo las condiciones de reacción apropiadas, se puede controlar el tamaño de partícula del producto final para que se encuentre dentro del intervalo de 0,01 a 100  $\mu$  y se puede minimizar el grado de lixiviado de la molécula cargada en los aceites cosméticos o en la solución acuosa que contiene tensioactivo.

- 30 Los precursores de sol-gel pueden ser unos monómeros de alcóxido de metal o semi-metal, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizado o parcialmente condensado, o una de sus mezclas. Las moléculas funcionales y las sustancias pueden ser cualesquiera moléculas y sustancias que se puedan usar en agricultura y en la industria.

En una realización preferida de la presente invención, bajo la elección apropiada de las condiciones de reacción, dicho producto se encuentra en forma de una suspensión que contiene de aproximadamente 1 a 60 % en sólidos que consisten en partículas esféricas de 0,1-10  $\mu$ .

- 35 Dicha suspensión se puede estabilizar con la ayuda de aditivos apropiados tales como polímeros no iónicos, catiónicos o aniónicos, o cualquier otro coadyuvante de suspensión conocido por el experto artesano en el presente campo. La presente suspensión muestra lixiviado extremadamente bajo del material encapsulado hacia la solución de tensioactivos en agua, o hacia los aceites cosméticos. La incorporación de esta suspensión acuosa en la formulación cosmética permite una crema transparente cuando se aplica sobre la piel y presenta un contacto suave y agradable.

- 40 En otra realización preferida de la presente invención, bajo la elección apropiada de las condiciones de reacción, dicho producto se encuentra en forma de polvo fino con una textura suave y agradable que consiste en partículas con forma de esfera de 0,1-10  $\mu$ . La dispersión de este polvo en la formulación cosmética permite una crema transparente cuando se aplica sobre la piel y que presenta un contacto suave y agradable.

### **Descripción detallada de la invención**

- 45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de microcápsulas de sol-gel de 0,01-100  $\mu$ , cargadas con moléculas funcionales o sustancias.

- 50 El procedimiento está basado en la preparación de una emulsión de aceite en agua de solución hidrófoba que comprende precursores de sol-gel y las moléculas o sustancias objeto de carga, en solución acuosa y posteriormente mezclar dicha emulsión con otra solución acuosa para acelerar la reacción de condensación-polimerización.

El procedimiento de polimerización a través de la polimerización-condensación de al menos un monómero escogido entre alcóxidos de metal, alcóxidos de semi-metal, ésteres de metal, ésteres de semi-metal y entre monómeros de fórmula  $M(R)_n(P)_m$ , en la que M es un elemento metálico o semi-metálico, R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 6.

En una realización preferida de la presente invención, los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de silicio, o monómeros de éster de silicio, o monómeros de fórmula  $\text{Si}(\text{R})_n(\text{P})_m$ , en la que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 4, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 4, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizado o parcialmente condensado o cualquiera de sus mezclas.

- 5 En otra realización preferida de la presente invención, los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de titanio o monómeros de éster de titanio, o monómeros de fórmula  $\text{Ti}(\text{R})_n(\text{P})_m$ , en la que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 6, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizado o parcialmente condensado, o cualquiera de sus mezclas.

- 10 En otra realización preferida de la presente invención, los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de cinc o circonio, o monómeros de éster de cinc o circonio, o monómeros de fórmula  $\text{Zn}(\text{R})_n(\text{P})_m$  o  $\text{Zr}(\text{R})_n(\text{P})_m$  en las que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente polimerizable y m es un número entero de 0 a 6, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizados o parcialmente condensados, o cualquiera de sus mezclas.

- 15 En otra realización preferida de la presente invención, se usan varios precursores de sol-gel juntos en una mezcla, incluyendo mezclas de varios compuestos de metal o semi-metal, para permitir un material de sol-gel que es un material compuesto que contiene elementos diferentes de metal y/o semi-metal en el producto final.

- 20 Las moléculas o sustancias cargadas pueden ser cualesquiera moléculas o sustancias que sean solubles o que se puedan suspender en los alcóxidos de metal o semi-metal de elección. Ejemplos de moléculas o sustancias que se pueden cargar incluyen filtros solares, fragancias, perfumes, colorantes, colorantes alimentarios y aditivos alimentarios, antioxidantes, humidificadores, vitaminas, explosivos, insecticidas, herbicidas y fungicidas, o moléculas biológicas tales como enzimas o anticuerpos, así como también varios fármacos, catalizadores y reactivos. Por consiguiente, el producto del procedimiento puede variar para distintas aplicaciones de origen humano o no humano, ya que el polvo obtenido se puede incorporar de forma sencilla en varios vehículos, por ejemplo cremas y lociones, alimentos procesados, pulverizaciones, pinturas, lacas, revestimientos, plásticos y detergentes, etc.

- 25 Dicho procedimiento se lleva a cabo por medio de las siguientes etapas:

- (a) Se somete a emulsión una solución que consiste en alcóxidos de metal insolubles en agua con o sin un co-disolvente y/o un tensioactivo y se emulsionan las moléculas a atrapar en una solución acuosa, que puede contener varios tensioactivos, es decir, tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos, que se utilizan para contribuir a estabilizar las emulsiones. La presente emulsión se crea bajo fuerzas de cizalladura apropiadas, utilizando un aparato tal como un homogeneizador, un homogeneizador de elevada presión o un dispositivo de ultrasonidos. De manera opcional, la fase oleosa de la emulsión puede contener aditivos para mejorar el procedimiento y/o para obtener un producto mejorado. Ejemplos de tales aditivos son reactivos de modificación de la viscosidad (es decir, espesantes), ácidos o bases que se disuelven en el precursor de sol-gel de elección y que contribuyen a catalizar la reacción de hidrólisis-polimerización por condensación, tensioactivos y otros.

- (b) Se mezcla la emulsión obtenida en la etapa (a) con una solución acuosa a un pH escogido de forma apropiada (básico, natural o ácido), que también puede contener tensioactivos adicionales. La solución acuosa también puede contener aditivos para mejorar el procedimiento y/o para obtener un producto mejorado tal como vidrio soluble. Se puede calentar o enfriar la mezcla de reacción, someterla a vacío, o a presión, o mantener bajo atmósfera de gas inerte, someter a cambios de pH y con un período de envejecimiento opcional.

Se pueden aislar y enjuagar las partículas resultantes a través de ciclos de centrifugación o filtración y re-suspensión en agua desionizada o mediante diálisis o por medio de cualquier otra técnica conocida en la técnica.

- 45 Se puede usar el producto final en forma de dispersión, después de re-suspensión en agua con adición opcional de aditivos apropiados tales como polímeros no iónicos, catiónicos o aniónicos, o cualquier otro coadyuvante de suspensión conocido por el experto artesano en el presente campo. La dispersión muestra un lixiviado extremadamente bajo del material encapsulado hacia el interior de la solución de los tensioactivos en agua o hacia el interior de los aceites cosméticos.

- 50 También se puede usar el producto final en forma de polvo, tras la retirada de agua por medios apropiados (secado, liofilización, etc.) con adición opcional de aditivos de reconstitución tales como tensioactivos no iónicos, catiónicos o aniónicos o polímeros.

La carga de las moléculas cargadas o sustancias en el vehículo de óxido puede ser desde cero hasta 95 % en peso del sólido. La carga de las moléculas cargadas o sustancias en la dispersión acuosa final puede ser de hasta 50 % en peso/peso de la suspensión acuosa.

- 55 Se puede controlar el tamaño de partícula del producto final hasta el intervalo de 0,01-100  $\mu$ , más preferentemente de 0,1-10  $\mu$ . Las partículas obtenidas por medio del presente procedimiento pueden aguantar fuerzas de cizalladura

elevadas tales como las presentes en un dispositivo de homogeneización o un dispositivo de ultrasonidos sin cambio en sus propiedades de encapsulado o en la distribución de tamaño de partícula. Las partículas también pueden aguantar temperaturas mayores de hasta 80 °C durante 2 horas, sin ninguno de los citados cambios.

- 5 Se puede diseñar el producto por medio del procedimiento con el fin de mantenga y/o aisle las moléculas atrapadas dentro de la matriz de sol-gel, o para actuar como matriz para la liberación controlada y prolongada de las moléculas cargadas.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos aclaran y demuestran la presente invención. No se encuentran bajo circunstancias exclusivas y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

#### 10 Antecedentes a los ejemplos 1-7

- 15 Como se mencionó en los antecedentes, el caso de los reactivos de filtro solar encapsulados es de especial importancia. Los productos de filtro solar se usan ampliamente en todo el mundo en todas las edades y sexos, no obstante, no solo los ingredientes activos de estos productos puede provocar dermatitis por contacto, sino que también las especies excitadas por la luz de estos reactivos pueden causar dermatitis por contacto. De este modo, el encapsulado de ingredientes activos de filtro solar en una matriz transparente tal como sílice ofrece una manera sofisticada de beneficiarse de la capacidad de absorción de luz de los filtros solares, al tiempo que produce el aislamiento sustancial de los mismos y/o de sus posibles productos de foto-descomposición de los tejidos vivos.

#### Ejemplo 1: octilmetoxi cinamato (OMC) en TEOS (tetraetoxi silano)

- 20 Se ha encapsulado octilmetoxi cinamato (OMC), un filtro solar ampliamente usado, en una matriz de sílice por medio del siguiente procedimiento:

- 25 Se disolvieron 11 g de OMC en 33 g de TEOS. Se emulsionó la fase orgánica en 200 g de solución acuosa que contenía 1 % de cloruro de cetiltrimetil amonio (CTAC) bajo fuerzas de elevada cizalladura usando un Ultra-Turrax T-25 básico con una herramienta de dispersión S 25 KR-18G (IKA) a 19.000 rpm. Se enfriaron las paredes del recipiente por inmersión en un baño de agua con hielo durante el procedimiento de homogeneización. Posteriormente, se vertió la emulsión en el interior de un reactor de laboratorio IKALR-A 1000, equipado con un agitador Eurostar Power control-visc P4, que contenía 200 g de solución acuosa de NaOH a pH 11,3. Se agitó la solución a 400 rpm al tiempo que se añadía la emulsión, posteriormente se rebajó la tasa de agitación hasta 200 rpm. Se agitó la emulsión a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Se lavó el polvo obtenido con agua desionizada y se secó por congelación.

- 30 El producto del presente procedimiento consiste en 68 % (peso/peso) de OMC, encapsulado en esferas de sílice de 0,5 a 3,5 micras.

La formulación del presente polvo de Fórmula A (Tabla 1) permite una crema transparente cuando se aplica sobre la piel y presenta un contacto suave y agradable, con un valor de SPF in vitro de 13,3.

#### Ejemplo 2 - benzofenona-3 (BP) y OMC en TEOS

- 35 Se disolvieron 3 g de benzofenona-3, un agente de filtro solar UV-B así como UV-A, en 8 g de OMC. Se disolvió la mezcla obtenida en 33 g de TEOS y se emulsionó la fase orgánica bajo fuerzas de cizalladura elevadas (las mismas que se han descrito en el Ejemplo 1) en 200 g de solución acuosa que contenía 1 % de monooleato de sorbitán etoxilado (Tween-80, ICI). Posteriormente, se vertió la emulsión obtenida en el interior del reactor (el mismo que anteriormente) que contenía 200 g de trietanolamina 0,1 y NaOH 4 M (pH 11,4). Se agitó la emulsión a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Se lavó el polvo obtenido con agua y se secó por congelación para dar lugar a un polvo de sílice fino con un ligero color amarillo.

El espectro del presente producto, cuando se sometió a suspensión, permitió una crema cosmética neutra (y/o loción, una fuente de comercial) con una amplia absorción en UV, como cabría esperar para la mezcla de los dos filtros solares usados. La crema parece transparente cuando se aplica sobre la piel.

#### 45 Ejemplo 3 - BP y OMC en TEOS

- 50 Se disolvieron 2,5 g de BP en 14 g de OMC. Se disolvió la mezcla obtenida en TEOS y se trató la fase orgánica de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1. Se borboteó gas de nitrógeno a través de la solución durante el curso de la reacción. Se lavó el polvo obtenido con agua y se secó por congelación para dar un polvo de sílice fino. El producto del presente procedimiento consiste en 55 % (peso/peso) de OMC y 10 % (peso/peso) de BP, encapsulado en esferas de sílice de 0,5 a 3 μ.

La formulación de este polvo de la Fórmula B (Tabla 1) permite una crema transparente cuando se aplica sobre la piel y presenta un contacto suave y agradable, con un valor de SPF in vitro de 28,2, con un factor UVA de 5,7.

**Ejemplo 4 - butilmetoxidibenzoil metano (BMDBM) en salicilato de homomentilo (HMS)**

Se disolvieron 3,3 g de BMDBM, un agente de filtro solar UV, en 13,2 g de HMS, un absorbedor UVB. Se disolvió la mezcla obtenida en TEOS y se trató la fase orgánica de forma similar a la descrita anteriormente. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante otras 48 horas antes de aislar el producto. Se precipitó el producto con una centrifuga y se enjuagó mediante re-suspensión en agua desionizada. Se suspendió el producto final en polivinil pirrolidona 1 % (PVP K30, ISP) para permitir una dispersión estable que contenía BMDBM 10,5 % y HMS 20,7 %. El tamaño de partícula fue de 1-5  $\mu$ .

La formulación del presente polvo de Fórmula C (Tabla 1) permite una crema transparente cuando se aplica sobre la piel y presenta un contacto suave y agradable, con un valor SPF in vitro de 5,9, con un factor UVA de 5,0.

**10 Ejemplo 5- OMC en poli(dietoxisiloxano)**

Se disolvieron 2,75 g de OMC en 8,25 g de poli(dietoxisiloxano) (ABCR PSI-021 o PSI-023). Se trató la fase orgánica de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se lavó el polvo obtenido con agua y se secó por congelación para dar un polvo de sílice fino. El producto del presente procedimiento que usa PSI-021 consiste en 25 % (peso/peso) de OMC encapsulado en esferas de sílice de 0,5 a 5  $\mu$ . El producto del presente procedimiento que usa PSI-023 consiste en OMC de 35 % (peso/peso) encapsulado en esferas de sílice de 0,5 a 10  $\mu$ .

**Ejemplo 6 - OMC en metiltrietoxisilano**

Se disolvieron 1,1 g de OMC en 9,9 g de metiltrietoxisilano. Se siguió el procedimiento similar descrito en el Ejemplo 5. Se lavó el polvo obtenido con agua y se secó por congelación para dar un polvo de sílice fino.

**Ejemplo 7 - OMC en TEOS**

20 Se prepararon partículas de OMC/sílice de forma similar a la descrita en el ejemplo 1. Se suspendió el producto final en polivinil pirrolidona 1 % (PVP K30, ISP) para permitir una dispersión estable que contenía OMC 34 % en la suspensión.

Ensayo de lixiviado: con el fin de someter a ensayo las propiedades encapsulantes de la partícula de sílice se llevó a cabo un ensayo de lixiviado. Se encontró que la agitación vigorosa de la suspensión en una solución de 3 % de poli(monoestearato de oxiétilen (20) sorbitán) (Tween 60) en agua a temperatura ambiente, seguida de filtración de las partículas de sílice (0,2  $\mu$  de corte de filtro) y el análisis espectral del OMC libre de la solución, da lugar a una respuesta lineal en el intervalo de 0,1-0,5 % (peso/peso) de OMC en la solución de tensioactivo. El presente tensioactivo se usa comúnmente en las formulaciones cosméticas. Se confirmó la capacidad de la presente solución para disolver OMC por medio del ensayo del presente procedimiento sobre OMC libre. La tasa de lixiviado medida como se ha descrito en el presente documento para la suspensión de sílice fue menor que 1 %.

No se observó cambio importante en la tasa de lixiviado bajo las mismas condiciones tras la homogeneización de la suspensión con Ultra-Turrax T-25 básico con una herramienta de dispersión de S 25 KR-18G (IDA) a 11.000 rpm durante 5 minutos.

35 Los siguientes ejemplos aclaran y demuestran la invención en aplicaciones diferentes de los ingredientes activos de filtro solar.

**Ejemplo 8 -  $\beta$ -caroteno en TEOS**

Se ha encapsulado  $\beta$ -caroteno, un colorante alimentario ampliamente usado, en una matriz de sílice por medio del siguiente procedimiento:

40 Se disolvieron 1,2 g de  $\beta$ -caroteno en 31,8 g de TEOS. El procedimiento fue similar al descrito anteriormente. Se lavó el producto obtenido, se aisló y se secó por congelación para dar lugar a un polvo de sílice fino de color naranja. Se puede suspender fácilmente el polvo en fases hidrófilas tales como agua, leche, yogur, etc., permitiendo la obtención de una suspensión con color. El calentamiento de la suspensión acuosa que contenía caroteno encapsulado a 90 °C durante 10 minutos no altera el color de la solución.

Tabla 1: Valores SPF de formulaciones que contienen partículas de óxido cargadas de filtro solar obtenidas por medio del procedimiento de la presente invención (las concentraciones se proporcionan en % en peso)

	A (Ejemplo 1)	B (Ejemplo 3)	C (Ejemplo 4)
Agua	77,7	76,0	41,6
Escualano			5,0
Escualeno	5,0	5,0	
Estearato de glicerilo & Estearato de PEG-100	5,0	5,0	5,0
Alcohol cetílico	2,0	1,0	2,5
Metil paraben	0,1	0,2	0,2
Propil paraben	0,1	0,1	0,1
Na <sub>2</sub> EDTA			0,05
Imidazolidinil urea			0,5
Metilcloroisotiazolinona & metilclorotiazolinona & Alcohol bencílico			0,05
Polvo de sílice	10,0	15,0	
Suspensión de sílice			48,4
OMC en la formulación final	6,8	8,25	
BP en la formulación final		1,5	
BMDBM en la formulación final			5,1
HMS en la formulación final			10
SPF in vitro	13,3	28,8 (factor UVA 5,7)	5,9 (factor UVA 5,0)

**Ejemplo 9 - Licopeno en TEOS**

5 Se ha encapsulado licopeno, un colorante natural usado ampliamente, en una matriz de sílice por medio del siguiente procedimiento:

Se disolvieron 1,2 g de licopeno (extracto de tomates) en 31,8 g de TEOS. El procedimiento fue similar al descrito anteriormente. Se lavó el producto obtenido, se aisló y se secó por congelación para dar un polvo de sílice fino de color rojo brillante. Se suspendió el polvo de forma sencilla en fases hidrófilas tales como agua, leche, yogur, etc, permitiendo la obtención de una suspensión coloreada.

10

**Ejemplo 10 - Pyrinex en TEOS**

Se ha encapsulado O-3,5,6-tricloro-2-piridilfosforotioato de O,O-dietilo (Pyrinex, Machteshim-Agan), un pesticida ampliamente usado, en una matriz de sílice por medio del siguiente procedimiento:

15

Se disolvieron 16,5 g de Pyrinex en 49,5 g de TEOS. El procedimiento fue similar al descrito anteriormente. Se lavó el producto obtenido, se re-suspendió en agua o se aisló y se secó por congelación para dar un polvo de sílice fino.

La distribución de tamaño de partícula del producto, medida según una solución acuosa de dodecil sulfato de sodio de 1 %, estaba entre 1 y 15 micrómetros.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de microcápsulas de sol-gel cargadas con hasta 95 % (peso/peso) de moléculas funcionales, que comprende:
- 5 a) emulsionar una solución no acuosa, insoluble en agua, que comprende precursores de sol-gel y las moléculas funcionales objeto de carga, en una solución acuosa, bajo fuerzas de cizalladura y con tensioactivos; y  
b) mezclar y agitar la emulsión obtenida con una solución acuosa ácida, neutra o básica para obtener las micro-cápsulas cargadas en una suspensión.
- 10 2. Un procedimiento de preparación de microcápsulas de sol-gel cargadas con hasta 95 % (peso/peso) de moléculas funcionales, que comprende:
- 15 a) emulsionar una solución insoluble en agua, no acuosa, que comprende precursores de sol-gel y las moléculas funcionales a cargar, en una solución acuosa, bajo fuerzas de cizalladura y con tensioactivos, en la que los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido metálicos o semi-metálicos, que tienen la fórmula  $M(R)_n(P)_m$ , en la que M es un elemento metálico o semi-metálico, R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es cero, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizados y parcialmente condensados, o una de sus mezclas;  
y  
b) mezclar y agitar la emulsión con una solución acuosa ácida, neutra o básica para obtener microcápsulas de sol-gel cargadas en una suspensión.
- 20 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el pH de la solución acuosa de (b) se encuentra dentro del intervalo de 8-13.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la mezcla de (b) se calienta o se enfría, se somete a vapor o presión, o se mantiene bajo atmósfera de gas inerte, se somete a cambios de pH y con un período de envejecimiento opcional de hasta 14 días.
- 25 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la solución hidrófoba de (a) y la solución acuosa de (b) contienen tensioactivos adicionales o cualesquiera aditivos para mejorar el producto.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende además la etapa de aislar y enjuagar las microcápsulas a través de ciclos de separación por medio de centrifugación o por medio de filtración y re-suspensión en agua, o mediante evaporación y re-suspensión en agua o mediante diálisis.
- 30 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la suspensión obtenida de este modo se estabiliza mediante la incorporación de aditivos que incluyen polímeros no iónicos, catiónicos o aniónicos.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende la etapa de eliminar el agua para obtener el producto final en forma de polvo.
- 35 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende incorporar aditivos de reconstitución escogidos entre el grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos o polímeros.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido metálicos o semi-metálicos, o monómeros de éster metálicos, o monómeros de éster semi-metálicos de fórmula  $M(R)_n(P)_m$  en la que M es un elemento metálico o semi-metálico, R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 6, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizado o parcialmente condensado, o cualquiera de sus mezclas.
- 40 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho monómero de alcóxido semi-metálico se escoge entre tetrametoxi silano (TMOS), tetraetoxi silano (TEOS) y metil trietoxi silano (MeTEOS).
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de silicio, o monómeros de éster de silicio, o monómeros de fórmula  $Si(R)_n(P)_m$  en la que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 4, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 4, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizados o parcialmente condensados, o cualquiera de sus mezclas.
- 45 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de titanio, o monómeros de éster de titanio, o monómeros de fórmula  $Ti(R)_n(P)_m$  en la que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es un número entero de 0 a 6, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizados o parcialmente condensados, o cualquiera de sus mezclas.
- 50



14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los precursores de sol-gel son monómeros de alcóxido de cinc o de circonio, o monómeros de éster de cinc o de circonio, o monómeros de fórmula  $Zn(R)_n(P)_m$  o  $Zr(R)_n(P)_m$  en la que R es un sustituyente hidrolizable, n es un número entero de 2 a 6, P es un sustituyente no polimerizable y m es
- 5 15. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dichos precursores de sol-gel de fórmula  $M(R)_n(P)_m$  se escogen entre  $Si(R)_n(P)_m$ ,  $Ti(R)_n(P)_m$ ,  $Zr(R)_n(P)_m$  y  $Zn(R)_n(P)_m$ .
16. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que dicho monómero de alcóxido semi-metálico se escoge entre tetrametoxi silano (TMOS) y tetraetoxi silano (TEOS). un número entero de 0 a 6, o uno de sus polímeros parcialmente hidrolizados y parcialmente condensados o cualquiera de sus mezclas.
- 10 17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que se usan varios precursores de sol-gel juntos en la mezcla, incluyendo una mezcla de varios compuestos metálicos o semi metálicos, para proporcionar un material de sol-gel que es material compuesto que contiene diferentes elementos metálicos y/o semi-metálicos en el producto final.
- 15 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la carga superficial de los productos se modifica mediante adición de tensioactivos aniónicos o catiónicos durante cualquier etapa del procedimiento.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que las moléculas funcionales son moléculas que absorben ultra-violeta o sustancias que reflejan ultra-violeta para su uso en los filtros solares.
20. Un procedimiento de preparación de microcápsulas de sol-gel cargadas con hasta 95 % (peso/peso) de moléculas funcionales, que comprende:
- 20 a) emulsionar una solución insoluble en agua y no acuosa que comprende precursores de sol-gel y las moléculas funcionales objeto de carga, en una solución acuosa, bajo fuerzas de cizalladura y con tensioactivos; y  
b) mezclar y agitar la emulsión con una solución acuosa ácida, neutra o básica para obtener microcápsulas de sol-gel cargadas en una suspensión.
- 25 en el que las moléculas funcionales son moléculas que absorben ultra-violeta o sustancias que reflejan ultra-violeta para su uso como filtros solares, en el que las moléculas que absorben ultravioleta se escoge entre el grupo que consiste en p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, ácido p-aminobenzoico, N,N-dimetil-p-aminobenzoato de 2-etilhexilo, 2-etilhexil éster de ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (octocrileno), oxibenzona, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, salicilato de homomentilo, salicilato de octilo, 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, 4-isopropil dibenzoilmetano, 3-(4-
- 30 metilbenciliden)alcanfor, 3-benciliden alcanfor, salicilato de trietanolamina, éster de 2,4-dihidroxibenzofenona de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster de 4-hidroxidibenzoilmetano de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzofenona de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster de 4-(2-hidroxi-etoxi)dibenzoilmetano de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico y una de sus mezclas.
- 35 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que las moléculas funcionales o las sustancias se escogen entre el grupo que consiste en fragancias, perfumes, colorantes, colorantes alimentarios y aditivos alimentarios, antioxidantes, humidificadores, vitaminas, explosivos, insecticidas, herbicidas y fungicidas, o moléculas biológicas incluyendo enzimas o anticuerpos, y fármacos, catalizadores y reactivos.
- 40 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que las moléculas funcionales se escogen entre el grupo que consiste en colorantes alimentarios naturales, colorantes alimentarios sintéticos y aditivos alimentarios usados en productos alimentarios o en fármacos orales.
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las moléculas funcionales son colorantes alimentarios naturales o colorantes alimentarios sintéticos usados en colorantes cosméticos y aplicaciones cutáneas.
24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que las moléculas funcionales se escogen entre el grupo que consiste en insecticidas, herbicidas y fungicidas, usados en agricultura o en la industria.
- 45 25. Los productos obtenidos por medio del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
26. Los productos obtenidos por medio del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en forma de suspensión.
27. Los productos obtenidos por medio del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en forma de polvo.
- 50 28. Los productos de acuerdo con la reivindicación 25 en los que las partículas de polvo o las partículas suspendidas son de 0,01-100  $\mu$ .
29. Los productos de acuerdo con la reivindicación 25 en los que el polvo o la suspensión consiste en partículas esféricas de 0,1-10  $\mu$ , presentan una textura suave y son transparentes cuando se suspenden en formulaciones

cosméticas o para la protección cutánea y se aplican sobre la piel.

30. Los productos de acuerdo con la reivindicación 25, en los que el lixiviado de las moléculas cargadas hacia el interior de los aceites cosméticos o hacia el interior de la solución acuosa que contiene tensioactivo es menor que 5 %, preferentemente menor que 2 %, tras agitación vigorosa.