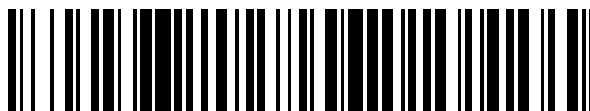


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 499**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 8/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2010 PCT/IL2010/001092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011 WO11080741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2010 E 10805340 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2467132**

54 Título: **Microcápsulas de núcleo estabilizado, procedimiento para su preparación y usos de las mismas**

30 Prioridad:

31.12.2009 US 291594 P

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

09.05.2017

73 Titular/es:

**SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
Gloda Meir Street 7, Weizmann Science Park
Ness Ziona 74036, IL**

72 Inventor/es:

**TOLEDANO, OFER;
BAR-SIMANTOV, HAIM;
SERTCHOOK, HANAN;
FIREMAN-SHORESH, SHARON y
MARCO, DORIT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 611 499 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 de núcleo estabilizado, procedimiento para su preparación y usos de las mismas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a microcápsulas que tienen el núcleo estabilizado, al procedimiento para su preparación y los usos de las mismas.

Antecedentes de la invención

Las siguientes publicaciones se consideran pertinentes para la descripción del estado de la técnica en el campo de la invención:

- o Documento US 5500223
- 10 o Documento US 6303149
- o Documento US 6238650
- o Documento US 6468509
- o Documento US 6436375
- o Documento US 6337089
- 15 o Documento US 5891476
- o Documento DE 102004017221
- o Documento WO 2008134908
- o Documento US 6.270.836
- o Documento WO 2008/133482
- 20 o Documento WO 2005097056
- o S.A.F. Bon y col., Pickering Stabilization as a Tool in the Fabrication of Complex Nanopatterned Silica Microcapsules, Langmir, 23: 9527-9530, 2007.
- o C.A. Prestidge y col. Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets, International Journal of Pharmaceutics 324:92-100, 2006.
- 25 o International Journal of Pharmaceutics, vol.126 (2000) 219-222.
- o J. Volkhard y col. J. Microencapsulation, 18(2), 149-152, 2001.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de microcápsulas que tienen un núcleo encapsulado dentro de una cubierta de óxido metálico, comprendiendo dicho procedimiento:

- 30 (a) preparar una emulsión de aceite en agua mediante la emulsificación de una fase oleosa que comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase en una fase acuosa, en la que al menos una de dichas fase oleosa y fase acuosa comprende un precursor sol-gel;
- (b) someter dicha emulsión a condiciones de formación de microcápsulas, obteniendo de este modo dichas microcápsulas.
- 35 En una realización de la presente invención se añade a dicha fase acuosa al menos una nanopartícula de óxido metálico antes, durante o tras la etapa de emulsificación (a).

Adicionalmente, la invención proporciona microcápsulas que se pueden obtener mediante el procedimiento de la invención.

- 40 En otro de sus aspectos la invención proporciona microcápsulas que comprenden un núcleo encapsulado por una cubierta de óxido metálico, en las que dicho núcleo tiene una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a aproximadamente 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones, por ejemplo como se proporcionará en el presente documento a continuación) y comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase; en las que el espesor de dicha cubierta de óxido metálico está en el intervalo de 0,1-10 micrómetros y en el que dicha cubierta se obtiene a partir de un precursor sol gel hidrolizado y polimerizado. En una realización, dicho

núcleo comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase. En otras realizaciones, dicha cubierta de dichas microcápsulas de la invención se obtiene a partir de (a) nanopartículas de óxido metálico y (b) un precursor sol gel hidrolizado y polimerizado.

La invención abarca adicionalmente una composición que comprende microcápsulas de la invención.

- 5 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de una afección de la superficie en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una composición de la invención por vía tópica.

10 Adicionalmente, la invención proporciona una composición que comprende microcápsulas de la invención para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea y una combinación de los mismos.

En otro aspecto la invención proporciona un uso de las microcápsulas de la invención para la preparación de una composición administrada por vía tópica.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención está basada en el hallazgo de un procedimiento para la obtención de una microcápsula que tiene una cubierta de óxido metálico, en la que la incorporación del material de cambio de fase en el núcleo de dicha microcápsula proporciona una estabilidad imprevista a los agentes activos encapsulados en el núcleo de dicha microcápsula.

20 En algunas realizaciones la presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de un recubrimiento grueso y denso sobre un núcleo insoluble en agua estable, que utiliza en algunas realizaciones nanopartículas de óxido metálico en combinación con un precursor sol gel, en el que la adición del material de cambio de fase incorporado en dicho núcleo proporciona parámetros de estabilidad adicionales a los agentes activos encapsulados y a la composición farmacéutica que los comprende.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de microcápsulas que tienen un núcleo encapsulado dentro de una cubierta de óxido metálico, comprendiendo dicho procedimiento:

- 25 (a) preparar una emulsión de aceite en agua mediante la emulsificación de una fase oleosa que comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase, en una fase acuosa, en la que al menos una de dichas fase oleosa y fase acuosa comprende un precursor sol gel;
(b) someter dicha emulsión a las condiciones de formación de microcápsulas, obteniendo de este modo dichas microcápsulas.

30 En la presente invención el término "núcleo" se refiere a la parte interna de las microcápsulas, que comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase que están rodeados por una cubierta de óxido metálico de una microcapsula. Debe indicarse que pueden estar presentes componentes adicionales en dicho núcleo, incluyendo, por ejemplo, vehículos, excipientes, polímeros o sales farmacéuticamente aceptables etc., todos en conformidad con el uso pretendido de las microcápsulas producidas, lo que será evidente para el experto que prepara dichas microcápsulas. El núcleo de dicha microcapsula de la invención puede comprender dicho al menos un agente activo y al menos un material de formación de fase.

35 En algunas realizaciones, la viscosidad a temperatura ambiente de dicho núcleo puede ser de aproximadamente 300 cP, 350 cP, 400 cP, 450 cP, 500 cP, 550 cP, 600 cP, 650 cP, 700 cP, 750 cP, 800 cP, 900 cP, 1000 cP, 2000 cP, 3000 cP, 4000 cP, 5000 cP, 6000 cP, 7000 cP, 8000 cP, 9000 cP, 10.000 cP, 20.000 cP, 30.000 cP, 40.000 cP, 50.000 cP, 60.000 cP, 70.000 cP, 80.000 cP, 90.000 cP, 100.000 cP, 200.000 cP, 300.000 cP, 400.000 cP, 500.000 cP, 600.000 cP, 700.000 cP, 800.000 cP, 900.000 cP o 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones). En algunas realizaciones, la viscosidad de dicho núcleo a temperatura es de entre aproximadamente 300 a 600 cP. En otras realizaciones, la viscosidad de dicho núcleo a temperatura ambiente es de entre aproximadamente 400 a 500 cP. En realizaciones adicionales la viscosidad de dicho núcleo a temperatura ambiente es de entre aproximadamente 300 a 10.000 cP. En otras realizaciones, la viscosidad de dicho núcleo a temperatura ambiente es de entre aproximadamente 5.000 a 1.000.000 cP. En algunas realizaciones adicionales, la viscosidad de dicho núcleo a temperatura ambiente es de entre aproximadamente 20.000 a 1.000.000 cP.

En otras realizaciones de la invención, dicho núcleo puede ser sólido a temperatura ambiente. En otras realizaciones, dicho núcleo puede ser una fase semisólida a temperatura ambiente.

50 La fase oleosa que utiliza un procedimiento de la invención comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase. Dicho al menos un agente activo puede estar en forma de un líquido insoluble en agua o una dispersión en un líquido insoluble en agua que comprende dicho al menos un agente activo.

La fase oleosa puede estar constituida por un agente activo líquido insoluble en agua, que puede comprender un primer agente activo líquido insoluble en agua disuelto y/o dispersado en un segundo líquido insoluble en agua que

es otro agente activo o que sirve como un vehículo. En otra realización dicha fase oleosa puede comprender un agente activo sólido disuelto y/o dispersado en un líquido insoluble en agua, que es otro principio activo o que sirve como un vehículo.

5 La expresión "**líquido insoluble en agua**" o "**dispersión en líquido insoluble en agua**" se refiere a una solubilidad del líquido (incluyendo los ingredientes incluidos en él, disueltos y/o dispersados) en agua, de aproximadamente menos del 1 % p/p, preferentemente del 0,5 % p/p y muy preferentemente del 0,15 % p/p a temperatura ambiente (20-25 °C).

10 Por consiguiente, los constituyentes incluidos en el *núcleo*, ya sean ingredientes sólidos o líquidos, tienen una solubilidad de aproximadamente menos del 1 % p/p, preferentemente del 0,5 % p/p y muy preferentemente del 0,15 % p/p a temperatura ambiente (20-25 °C). El líquido insoluble en agua puede ser, por ejemplo, aceite escualano, polidimetilsiloxano, aceite mineral, aceite de ricino, aromático 200 y mezclas de los mismos.

15 En la presente invención, la expresión "**precursor sol-gel**" se refiere a cualquier monómero organometálico metálico o semimetálico, o a un prepolímero (que significa varios monómeros juntos polimerizados) del mismo, que permita obtener un material vítreo o cerámico mediante polimerización *in situ* (un procedimiento de polimerización sol-gel inorgánico). Preferentemente, el precursor sol-gel es un monómero organometálico metálico o semimetálico (por ejemplo, un monómero de alcóxido metálico o semimetálico).

20 En la presente invención, la expresión "**agente activo**" se refiere a cualquier molécula o sustancia que puede utilizarse en una medicina o en cosméticos, y que confiere al producto final (cosméticos, fármacos, etc.) al menos una propiedad deseada. En algunas realizaciones, un agente activo está encapsulado dentro de dicha microcápsula obtenida mediante el procedimiento de la invención. En otras realizaciones, al menos dos agentes activos distintos están encapsulados dentro de dicha microcápsula obtenida mediante el procedimiento de la invención. En otras realizaciones, dichos al menos dos agentes activos distintos están encapsulados cada uno dentro de una microcápsula separada, obtenida de forma ya sea independiente o simultánea mediante el procedimiento de la invención.

25 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "**nanopartículas de óxido metálico**" se refiere a nanopartículas de óxido metálico sustancialmente puras que consisten esencialmente en, o comprenden, óxido metálico en su totalidad. En algunas realizaciones, las nanopartículas de óxido metálico no incluyen material orgánico, en particular no incluyen poliestireno.

30 La expresión "**material de cambio de fase**" (MCF) está destinada a abarcar cualquier sustancia que tenga la capacidad de cambiar su estado de la materia (fase), o al menos su viscosidad, en conformidad con la temperatura a la que está expuesta. Los MCF normalmente tienen un elevado calor de fusión que les permite fundirse y solidificarse a determinadas temperaturas, y tienen la capacidad de almacenar y liberar grandes cantidades de energía. El calor se absorbe o libera cuando el material MCF cambia de sólido a líquido y viceversa. Cuando los MCF alcanzan la temperatura a la que cambian de fase o de viscosidad (por ejemplo, su temperatura de fusión), absorben grandes cantidades de calor a una temperatura casi constante. El MCF continúa absorbiendo calor sin una elevación significativa de la temperatura hasta que todo el material se transforma a la fase líquida. Cuando la temperatura ambiente alrededor del material líquido cae, el MCF se solidifica liberando su calor latente almacenado. En conformidad con una realización de la presente invención, un material de cambio de fase que utiliza un procedimiento de la invención es un material orgánico, que es no reactivo con ningún compuesto utilizado por un procedimiento de la invención y se caracteriza por el hecho de que a temperatura ambiente dicho MCF tiene una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones). En algunas realizaciones, la viscosidad de dicho MCF a temperatura ambiente puede ser de 300 cP, 350 cP, 400 cP, 450 cP, 500 cP, 550 cP, 600 cP, 650 cP, 700 cP, 750 cP, 800 cP, 900 cP, 1000 cP, 2000 cP, 3000 cP, 4000 cP, 5000 cP, 6000 cP, 7000 cP, 8000 cP, 9000 cP, 10.000 cP, 20.000 cP, 30.000 cP, 40.000 cP, 50.000 cP, 60.000 cP, 70.000 cP, 80.000 cP, 90.000 cP, 100.000 cP, 200.000 cP, 300.000 cP, 400.000 cP, 500.000 cP, 600.000 cP, 700.000 cP, 800.000 cP, 900.000 cP o 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones).

50 En una realización, dicho al menos un material de cambio de fase se selecciona de parafinas naturales o sintéticas (por ejemplo, que tengan una fórmula molecular de C_nH_{2n+2} , en la que $n = 10-100$), alcano $C_{10}-C_{100}$, un alqueno $C_{10}-C_{100}$ (que tenga al menos un doble enlace), alquino $C_{10}-C_{100}$ (que tenga al menos un triple enlace), alcoholes alifáticos (por ejemplo, que tengan una fórmula molecular de $CH_3(CH_2)_nOH$ $n=10-100$) y ácidos grasos (por ejemplo, que tengan una fórmula molecular de $CH_3(CH_2)_{2n}COOH$ $n = 10-100$), o cualquier combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, dicho al menos un material de cambio de fase es al menos una parafina natural o sintética. En algunas realizaciones, dicho al menos un material de cambio de fase es un alcohol alifático $C_{10}-C_{100}$ (en otras realizaciones un alcohol alifático C_{10} , C_{20} , C_{30} , C_{40} , C_{50} , C_{60} , C_{70} , C_{80} , C_{90} a C_{100}). En realizaciones adicionales, dicho al menos un material de cambio de fase es un ácido graso alifático $C_{10}-C_{100}$ (en otras realizaciones, un ácido graso alifático C_{10} , C_{20} , C_{30} , C_{40} , C_{50} , C_{60} , C_{70} , C_{80} , C_{90} a C_{100}).

En una realización, dichos MCF se licúan (o al menos se vuelven sustancialmente o parcialmente licuados, flexibles o semisólidos, y capaces de manipularse mediante un procedimiento de la invención) a un intervalo de temperatura

que varía de entre aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C, más preferentemente en un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C.

Los ejemplos de materiales de cambio de fase capaces de ser utilizados mediante los procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: cera de carnauba (p.f. 82-86 °C), cera de abejas pura (p.f. 61-65 °C), cera de abejas blanca pura, (p.f. 61-65 °C), cera de abejas blanqueada técnica (p.f. 61-65 °C), cera montana blanqueada (p.f. 80-86 °C), cera montana blanqueada, parcialmente saponificada (p.f. 99-105 °C), ácido montánico (p.f. 81-87 °C), cera de hidrocarburo sintética (p.f. 106-114 °C), cera microcristalina (p.f. 89-95 °C), cera microcristalina (p.f. 76-82 °C), cera sólida parcialmente saponificada (p.f. 104-109 °C), cera de abejas amarilla (p.f. 61-66 °C), cera de pulido (p.f. 78-84 °C), cera de ricino (p.f. 83-89 °C), microcera (p.f. 89-95 °C), microcera (p.f. 80-86 °C), microcera (p.f. 76-82 °C), ozoquerita (p.f. 72-79 °C), cera microcristalina plástica (p.f. 76-82 °C), cera microcristalina blanda (p.f. 74-80 °C), mezcla de ceras (p.f. 62-68 °C), cera poliolefina (p.f. 65-75 °C), lanolina, goma laca, cera del árbol de la cera (p.f. 45 °C), cera de candelilla (p.f. 67-79 °C), cera de uricuri, cera de salvado de arroz (p.f. 77 - 86 °C), vela de soja (cera), parafina (p.f. 47 - 64 °C), cera china y cualquier combinación de los mismos.

En una realización de un procedimiento de la invención, dicho al menos un material de cambio de fase está en un estado líquido. Por lo tanto, antes de la adición de dicho al menos un MCF, su temperatura se eleva hasta que se licúa de forma sustancialmente homogénea. En una realización adicional de la presente invención, se lleva a cabo un procedimiento de la invención en una temperatura en la que dicho al menos un material de cambio de fase está en un estado líquido, desvelándose en el presente documento, anteriormente y a continuación, todo el procedimiento completo de emulsificación y encapsulación. Se señala que dicho al menos un MCF que utiliza un procedimiento de la presente invención se selecciona de forma que su calor de fusión permite que los procedimientos de la invención se lleven a cabo sustancialmente sin comprometer a los agentes activos utilizados, la emulsión formada y la cubierta de óxido metálico producida para las microcápsulas de la invención.

En una realización de la presente invención, antes, durante o después de la etapa de emulsificación (a) se añade a dicha fase acuosa al menos una nanopartícula de óxido metálico.

En una realización adicional de un procedimiento de la invención, el procedimiento comprende adicionalmente una etapa de enfriamiento a temperatura ambiente de las microcápsulas obtenidas. Se señala que tras el enfriamiento de dichas microcápsulas obtenidas, la viscosidad de dicho núcleo, que comprende dicho al menos un agente activo y al menos un MCF, cambia para tener valores de entre aproximadamente 300 cP a 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones). Debe entenderse que tales MCF que utiliza un procedimiento de la invención se acumulan en el núcleo de las microcápsulas obtenidas y no se incorporan en ninguna parte de la cubierta de óxido metálico formada mediante el procedimiento de encapsulación de la invención.

Adicionalmente, se señala que tales microcápsulas obtenidas mediante un procedimiento de la invención demuestran una estabilidad más elevada, según se mide en la cantidad de filtración medida tras el almacenamiento a largo plazo de dichas partículas.

En algunas realizaciones de la invención, las microcápsulas obtenidas mediante un procedimiento de la invención son estables durante un periodo de al menos 2 semanas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones de la invención, las microcápsulas obtenidas mediante un procedimiento de la invención son estables durante un periodo de al menos 2 meses a temperatura ambiente. En algunas realizaciones de la invención, las microcápsulas obtenidas mediante un procedimiento de la invención son estables durante un periodo de entre aproximadamente 2 semanas a 2 años a temperatura ambiente. En otras realizaciones, las microcápsulas obtenidas mediante un procedimiento de la invención son estables durante un periodo de entre aproximadamente 2 meses a aproximadamente 2 años a temperatura ambiente. En este contexto, debe señalarse que la estabilidad de una microcápsula de la invención, obtenida mediante un procedimiento de la invención, se mide por la capacidad de dicha microcápsula de mantener de forma sustancial dicho al menos un agente activo dentro de dicha microcápsula, con una filtración máxima de entre aproximadamente el 0 al 5 % de dicho agente activo, durante un periodo determinado de tiempo en condiciones de temperatura y HR especificadas.

En una realización adicional de un procedimiento de la invención, dichas microcápsulas que encapsulan dicho al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase tienen una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a aproximadamente 1.000.000 cP.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho núcleo comprende un agente farmacéutico, un agente cosmético o un agente agroquímico.

De forma adicional, de acuerdo con una realización de la presente invención, dicho núcleo comprende un agente dermatológico.

Adicionalmente, de acuerdo con una realización de la presente invención, dicho agente dermatológico se selecciona de agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antipruriginosos, agentes antipsoriásicos, agentes antiacnéico, agentes antirroscéa y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, se selecciona un agente antiacneico de peróxido de benzoílo, retinoide y mezclas de los mismos. El retinoide puede ser, por ejemplo, tretinoide (ácido trans retinóico total, ATRA (sigla del inglés: *all-trans trans retinoic acid*)), tazaroteno, isotretinoína, adapaleno o mezclas de los mismos.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, dichas nanopartículas de óxido metálico se seleccionan de sílice, titanio, zirconio, ZnO y cualquier mezcla de los mismos.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dichas nanopartículas de óxido metálico tienen un diámetro del tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 1-100 nm. En otras realizaciones, el diámetro del tamaño de partícula (d50) está en el intervalo de 1-50 nm, más preferentemente de 5-30 nm.

10 Por la expresión "**diámetro del tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 1-100 nanómetros**" se pretende abarcar partículas de las cuales al menos el 50 % en volumen tienen diámetros en el intervalo de 1-100 nanómetros.

15 A menos que se indique otra cosa, el tamaño de la nanopartícula se proporcionará utilizando el valor D₉₀, es decir, el tamaño de al menos el 90 % de dichas partículas (medido en volumen). Por lo tanto, por ejemplo, cuando se hace referencia a nanopartículas que tienen un diámetro de al menos aproximadamente 10 nm, debe entenderse que significa que el valor D₉₀ de dichas nanopartículas es de 10 nanómetros. Los valores D₉₀ pueden medirse mediante difracción láser.

20 De acuerdo con otra realización, un procedimiento de la presente invención comprende adicionalmente añadir al menos una sal de óxido metálico a dicha fase acuosa, ya sea antes, durante o después de la emulsificación de la etapa (a). En otra realización, dicha sal se óxido metálico se selecciona de silicato de sodio, silicato de potasio, titanato de sodio, titanato de potasio, zirconato de sodio, zirconato de potasio y mezclas de los mismos. En otra realización, la proporción de pesos entre las nanopartículas de óxido metálico y las sales de óxido metálico está en el intervalo de 99:1 a 1:2, preferentemente de 50:1 a 2:1, más preferentemente de 50:1 a 10:1.

25 De acuerdo con una realización, el procedimiento de la presente invención comprende adicionalmente añadir un aditivo aglutinante o de reticulación seleccionado de un agente polimérico, una sal metálica di- o trivalente, un polielectrolito y mezclas de los mismos, a dicha fase acuosa ya sea antes, durante o después de la emulsificación de la etapa (a). Se señala que cuando se utilizan estos tipos de aditivos aglutinantes o de reticulación, las microcápsulas preparadas tendrán una cubierta de óxido metálico más reticulada y más fuerte.

En una realización, dicho agente polimérico se selecciona de alginato de sodio, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos.

30 En otra realización, dicha sal metálica di- o trivalente se selecciona de sulfato de aluminio, aluminato de sodio, borato de sodio, cloruro de calcio y mezclas de los mismos.

Sin ligarse a ninguna teoría, los aditivos aglutinantes o de reticulación podrían proporcionar tales propiedades de fortalecimiento y reticulación de la cubierta de las microcápsulas como sigue:

35 *Sulfato de aluminio* - los cationes de aluminio cargados de forma positiva pueden ser atraídos a las nanopartículas de óxido metálico cargadas negativamente y, como tales, pueden trabajar como reticulantes entre las nanopartículas de óxido metálico que están adsorbidas en la interfaz microgotas de aceite-agua

Aluminato de sodio - el aluminato de sodio puede reaccionar con los grupos silanol en la superficie de las nanopartículas de óxido metálico y como tales pueden trabajar como reticulantes entre las nanopartículas de óxido metálico que están adsorbidas en la interfaz microgota de aceite-agua.

40 El *APV (alcohol polivinílico)* puede adsorberse sobre la cubierta de óxido metálico a través de enlaces hidrógeno y también puede reticularse mediante borato de sodio.

Borato de sodio - el borato de sodio puede reticular el APV con la cubierta de óxido metálico de las microcápsulas.

45 *Alginato de sodio* - el alginato de sodio puede adsorberse sobre la cubierta de óxido metálico (producida a partir de la adsorción de nanopartículas de óxido metálico) y puede reticularse mediante la adición de cloruro de calcio.

PDAC 7 (polyquaternium 7) - el PDAC 7 puede utilizarse para el recubrimiento de la cubierta de óxido metálico. El PDAC 7, que está cargado de forma positiva, puede adsorberse sobre la cubierta de óxido metálico cargada de forma negativa y, como tal, disminuir los "huecos" entre las nanopartículas de óxido metálico y reforzar así la cubierta.

50 *CMC (carboximetilcelulosa)* - la CMC puede utilizarse para el recubrimiento adicional de la cubierta de óxido metálico. Puede utilizarse después de los recubrimientos con PDAC 7.

55 En una realización, dicho polielectrolito se selecciona de polyquaternium-7 (copolímero de cloruro de dimetildialilamonio acrilamida), polyquaternium-1 [dicloruro de poli[(dimetiliminio)-2-buten-1,4-diil cloruro], dicloruro de α-[4-[tris(2-hidroxietyl)amonio]-2-butenil]-ω-[tris(2-hidroxietyl)amonio]-, polyquaternium-10 [cloruro de 2-hidroxietyl 2-(2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propoxi)etil-2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propilcelulosa, éter], chitosán, polilisina y mezclas de los mismos.

- De acuerdo con una realización, al menos una de dichas fases oleosa y acuosa comprende al menos un tensioactivo. En una realización, dicho tensioactivo se selecciona de un tensioactivo catiónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo no iónico y mezclas de los mismos. En una realización el al menos un tensioactivo es un tensioactivo catiónico. En una realización adicional dicho al menos un tensioactivo catiónico es cloruro de cetiltrimetil amonio (CCTA).
- 5
- En otra realización, dicha fase oleosa puede comprender un tensioactivo hidrófobo, un tensioactivo polimérico hidrófobo o mezclas de los mismos. En una realización, el tensioactivo hidrófobo o tensioactivo polimérico hidrófobo es un tensioactivo no iónico. El tensioactivo hidrófilo puede ser, por ejemplo, un tensioactivo aniónico, uno catiónico, uno no iónico o mezclas de los mismos.
- 10
- En algunas realizaciones, la concentración del tensioactivo catiónico en la fase acuosa puede ser del 0,1 al 5 % (p/p), en otras realizaciones desde el 1 al 5 % (p/p). Se aprecia que la concentración del tensioactivo también depende del porcentaje de la fase oleosa y de la fase acuosa. En algunas realizaciones, la concentración del tensioactivo puede ser del 5 -10 % (p/p) del peso de la fase oleosa.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención dicha fase oleosa comprende un precursor sol-gel.
- 15
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, dichos precursores sol-gel se seleccionan de monómeros de alcóxidos metálico, monómeros de alcóxidos semimetálicos, monómeros de ésteres metálicos, monómeros de ésteres semimetálicos y de monómeros de fórmula $M(R)_n(P)_m$, en la que M es un elemento metálico o semimetálico, 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, un polímero parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado
- 20
- de cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, dicho elemento metálico o semimetálico se selecciona de Si, Ti, Zr, Al y Zn.
- En otra realización, dichos precursores sol-gel se seleccionan de monómeros de alcóxido de silicio, monómeros de ésteres de silicio, 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, un polímero parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado o cualquiera de los anteriores, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, dicho monómero de alcóxidos de silicio se selecciona de tetrametoxisilano, tetraetoxisilano y mezclas de los mismos. En una realización adicional, dichos monómeros de fórmula $Si(R)_n(P)_m$ se seleccionan de metiltrimetoxisilano, dimetildimetoxisilano y mezclas de los mismos. En aún una realización adicional, dicho precursor sol-gel es un monómero (por ejemplo un monómero de alcóxido metálico, un monómero de alcóxido semimetálico) como se describe más arriba.
- 25
- 30
- De acuerdo con una realización de la presente invención, el pH de dicha fase acuosa está en el intervalo de 2-9. En otra realización, el pH de dicha fase acuosa está en el intervalo de 2-7, incluso más preferentemente el pH está en el intervalo de 3-5.
- De acuerdo con una realización de la presente invención, dichas condiciones de formación de microcápsulas comprenden aislar las microcápsulas a través de procedimientos seleccionados de al menos uno de: separación mediante centrifuga, filtración, evaporación, resuspensión en medio acuoso y diálisis.
- 35
- En otra realización de la presente invención, dichas condiciones de formación de microcápsulas comprenden modificar el pH de la emulsión formada hasta un intervalo de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9, preferentemente, el pH está en el intervalo de 3-5.
- 40
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dichas condiciones de formación de microcápsulas comprenden la agitación de dicha emulsión. En algunas realizaciones, dicha agitación puede ser, por ejemplo, mediante un agitador mecánico a 200-500 rpm.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dichas condiciones de formación de microcápsulas comprenden secar las microcápsulas obtenidas en suspensión.
- 45
- De acuerdo con otra realización, el producto obtenido mediante un procedimiento de la invención es una suspensión de dichas microcápsulas formadas.
- De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el producto obtenido mediante un procedimiento de la invención es un polvo de dichas microcápsulas.
- 50
- En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan microcápsulas que se pueden obtener mediante el procedimiento de la presente invención.
- En aún otro aspecto de la presente invención, se proporcionan microcápsulas que comprenden un núcleo encapsulado por una cubierta de óxido metálico, en la que dicho núcleo tiene una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a aproximadamente 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones), en las que el espesor de dicha cubierta de óxido metálico está en el intervalo de 0,1-10 micrómetros y en las que dicha cubierta se

obtiene de (a) nanopartículas de óxido metálico y (b) un precursor sol-gel hidrolizado y polimerizado.

5 En algunas realizaciones, la viscosidad a temperatura ambiente de dicho núcleo puede ser de 350 cP, 400 cP, 450 cP, 500 cP, 550 cP, 600 cP, 650 cP, 700 cP, 750 cP, 800 cP, 900 cP, 1000 cP, 2000 cP, 3000 cP, 4000 cP, 5000 cP, 6000 cP, 7000 cP, 8000 cP, 9000 cP, 10.000 cP, 20.000 cP, 30.000 cP, 40.000 cP, 50.000 cP, 60.000 cP, 70.000 cP, 80.000 cP, 90.000 cP, 100.000 cP, 200.000 cP, 300.000 cP, 400.000 cP, 500.000 cP, 600.000 cP, 700.000 cP, 800.000 cP, 900.000 cP o 1.000.000 cP (cuando se mide en diversas condiciones).

10 Se señala que la medición del valor de viscosidad depende del instrumento de medición, del eje utilizado, de la velocidad y de la temperatura de medición. A menos que se mencione otra cosa, las mediciones de viscosidad proporcionadas en la presente invención se midieron utilizando un viscosímetro Brookfield LVDV-II + Pro equipado con un adaptador de muestra pequeña, eje n.º 21 a 6 RPM y temperatura de 30 °C.

15 En algunas realizaciones, una microcápsula de la invención tiene la capacidad de ser estable (es decir, mantener al menos aproximadamente del 0 al 5 % de dicho al menos un agente activo encapsulado) durante un periodo de entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 2 años a temperatura ambiente. En otras realizaciones, una microcápsula de la invención tiene la capacidad de ser estable durante un periodo de entre aproximadamente meses a aproximadamente 2 años a temperatura ambiente. En otras realizaciones, una microcápsula de la invención tiene la capacidad de ser estable durante un periodo de al menos 2 semanas a temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, una microcápsula de la invención tiene la capacidad de ser estable durante un periodo de al menos 2 meses a temperatura ambiente.

20 Adicionalmente, de acuerdo con otra realización de la invención, la cubierta de óxido metálico tiene un ancho (espesor) de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 1, 1,5, 2 o 5 micrómetros o por encima, preferentemente de hasta 10 micrómetros. Los constituyentes del núcleo, cubierta, etc. pueden ser como se describe en la presente invención.

25 El ancho de la capa de óxido metálico puede determinarse, por ejemplo, mediante un microscopio electrónico de transmisión o microscopio confocal, de forma que en un área transversal circular de las microcápsulas el ancho más pequeño sea de al menos por ejemplo 0,1 micrómetros (el ancho se determina como la distancia más pequeña desde la superficie externa de las microcápsulas (es decir, la superficie de óxido metálico) hasta la interfaz núcleo-óxido metálico).

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende microcápsulas de la presente invención.

30 Adicionalmente, en otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para tratar una afección de superficie en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una composición de la presente invención por vía tópica, en la que el material del núcleo comprende un agente dermatológico.

35 El término "**que trata**" o "**tratamiento**", como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno asociado con una superficie corporal del paciente, tal como la piel o la membrana mucosa, e incluye inhibir la enfermedad o el trastorno (es decir, detener su desarrollo), aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, provocar la regresión de la enfermedad o trastorno) o aliviar las afecciones provocadas por la enfermedad (es decir, los síntomas de la enfermedad). Las concentraciones de los agentes dermatológicos que pueden utilizarse para el tratamiento de una enfermedad o trastorno específico pueden ser como se describe en The Merck index, una enciclopedia de fármacos químicos y biológicos, Rahway, NJ; Merck & Co; 40 1989., incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad.

45 Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades eficaces de las composiciones está dentro de la experiencia en la técnica. En general, la dosificación necesaria para proporcionar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, que un experto en la materia puede ajustar, variará dependiendo de la edad, salud, estado físico, peso, tipo y alcance de la enfermedad o trastorno del destinatario, frecuencia del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea (si la hay), y la naturaleza y ámbito del efecto (o efectos) deseado.

50 Cuando se hace referencia a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención objeto, debe entenderse que abarcan combinaciones de microcápsulas de la invención con auxiliares farmacéuticamente aceptables y, de forma opcional, otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "**aceptables**" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los destinatarios de los mismos.

55 Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intratecal) o la administración a través de un implante. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación compuestos utilizados en la invención o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar.

Agente (o agentes) auxiliar, también llamado ingrediente (o ingredientes) accesorio, incluye los convencionales en la técnica, tales como vehículos, rellenos, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, antioxidantes y agentes humectantes.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas tales como píldoras, comprimidos, grajeas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. Además, la composición puede prepararse como un bolo o pasta. Adicionalmente, las composiciones pueden procesarse en un supositorio o enema para la administración rectal.

10 La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica, como se describe a continuación en el presente documento, en combinación con un material de embalaje, que incluye instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe más arriba.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyecciones estériles acuosas y no acuosas. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo viales y ampollas sellados, y pueden almacenarse en un estado congelado en seco (liofilizado), que necesita solo la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso.

15 Para la administración transdérmica, pueden contemplarse por ejemplo geles, parches o pulverizaciones. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo mediante la inhalación nasal, incluyen polvos finos o atomizaciones que pueden generarse por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores de dosis medida presurizados.

20 La dosis exacta y el régimen de administración de la composición necesariamente dependerán del efecto terapéutico o nutricional a lograr y puede variar con la fórmula particular, la vía de administración y la edad y estado del sujeto individual al que se administrará la composición.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicha superficie es piel o membrana mucosa.

25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicha afección de superficie es una enfermedad o trastorno de la piel seleccionado de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea y una combinación de los mismos.

De forma adicional, en otro aspecto de la presente invención se proporciona la composición que comprende microcápsulas, como se describe en la presente invención, en las que el núcleo comprende un agente dermatológico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea y una combinación de los mismos.

30 Aún en otro aspecto, se proporciona un uso de las microcápsulas de la presente invención en el que dicho núcleo comprende un agente dermatológico para la preparación de una composición administrada por vía tópica.

De acuerdo con una realización de la invención, dicha administración tópica es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de acné, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, infección, rosácea, inflamación y una combinación de los mismos.

35 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para el control de plagas que comprende las microcápsulas de la invención, en las que dicho núcleo comprende un pesticida. En una realización de la presente invención, dicho pesticida se selecciona de un herbicida, un insecticida, un fungicida y una mezcla de los mismos. De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, dicha composición es para su uso en la protección de cultivos o el control de plagas que no agrícolas.

40 **Descripción detallada de las realizaciones ejemplares**

45 Los siguientes Ejemplos son representativos de las técnicas que emplean los inventores para llevar a cabo aspectos de la presente invención. Debe apreciarse que, aunque estas técnicas son ejemplares de las realizaciones preferentes para la práctica de la invención, los expertos en la técnica, a la luz de la presente divulgación, reconocerán que pueden hacerse numerosas modificaciones sin apartarse del espíritu y del ámbito pretendido de la invención.

A menos que se indique otra cosa "%" se refiere al % peso en peso (p/p).

"POB (al 75 %)" se refiere a POB (peróxido de benzoílo) al 75 % p/p con agua al 25 % p/p.

50 **"Ludox TM 50 (al 50 %)"** se refiere a una dispersión de nanopartículas de sílice (diámetro del tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20-30 nm) en agua (el 50 % p/p en agua). Ludox TM 50 se obtuvo de Sigma-Aldrich, Israel.

"Ludox AM-30" se refiere a sílice coloidal estabilizado con aluminato de sodio y dispersado en agua (el 30 % p/p en agua).

Ludox AM-30 se obtuvo de Sigma-Aldrich, Israel.

"CCTA (al 29 %)" se refiere a una solución de cloruro de cetil trimetil amonio al 29 % p/p en agua.

"APV (al 10 %)" se refiere a una solución de alcohol polivinílico al 10 % p/p en agua.

"silicato de sodio (al 25 %)" se refiere a una solución de silicato de sodio al 25 % p/p en agua.

5 **"MIEG"** se refiere a monoisoestearato de glicerilo. El MIEG se obtuvo de Scher Chemicals, EE.UU.

"solución de sulfato de aluminio (al 50 %)" o **"sulfato de aluminio (al 50 %)"** se refiere a una solución de sulfato de aluminio decaoctahidratado al 50 % p/p en agua.

"PDAC 7 (al 5 %)" se refiere a una solución de polyquaternium 7 (copolímero de cloruro de dialil dimetilamoni/acrilamida), al 5 % p/p en agua.

10 **"CMC (al 10 %)"** se refiere a una solución de sal de sodio de carboximetilcelulosa al 10 % p/p en agua.

"aluminato de sodio (al 50 %)" se refiere a una solución de aluminato de sodio al 50 % p/p en agua.

"borato de sodio (al 5 %)" se refiere a una solución de borato de sodio al 5 % p/p en agua.

"alginato de sodio (al 5 %)" se refiere a una solución de alginato de sodio al 5 % p/p en agua.

15 **"Cera de abejas"** se refiere a cera de abejas pura (p.f. 61-65 °C), cera de abejas blanca pura, (p.f. 61-65 °C), cera de abejas decolorada técnica (p.f. 61-65 °C).

"PVP K30 (al 40 %)" se refiere a una solución de PVP K30 (polivinilpirrolidona K-30) al 40 % p/p en agua.

Ejemplo 1: procedimiento de encapsulación ATRA (E-ATRA)

Etapa de núcleo-cubierta

- 20 1. Fase acuosa (fase A): 2,53 g de CCTA (al 30,7 %) y 386,27 g de WFI se agitaron con un agitador magnético hasta la homogeneidad.
2. Ingrediente de cera de abejas: 30,0 g de cera de abejas, calentada hasta 70 °C hasta que la cera de abejas estuvo líquida.
3. Fase oleosa: 90,0 g de TEOS y 97,01 g de escualano se agitaron con un agitador magnético hasta la disolución. Se añadieron 30,0 g de ATRA a la solución y se agitó, utilizando el mismo agitador magnético, durante 10 min adicionales, y se molieron en Dynomill a 5000 rpm durante 10 min. La fase oleosa molida se calentó hasta 55 °C con agitación magnética, utilizando un baño de agua.
- 25 4. La fase acuosa se calentó hasta 55 °C con agitación magnética, utilizando un baño de agua.
5. En un horno de 1 l se mezclaron 91,37 g de la fase oleosa molida y 5,83 g de cera de abejas durante 5 minutos a 55 °C con agitación magnética, utilizando un baño de agua (fase B).
- 30 6. Fase C: 14,0 g de solución de silicato de sodio (al 25 %) y 30,0 g de HCl 5 N.
7. Se mezcló la fase B con mezcla de alto cizallamiento a 4000 rpm (Polytron 6100).
8. Se añadió la fase A la fase B y se mezclaron con alto cizallamiento a 4000 rpm durante 1 min, tras lo cual se redujo la velocidad de alto cizallamiento hasta 3000 rpm.
9. Se añadió la fase C hasta que se alcanzó pH 7,0±0,2.
- 35 10. Se añadió HCl 5 N a la emulsión hasta que se alcanzó pH 3,0±0,2.
11. Se mezcla la emulsión con alto cizallamiento durante 2 min adicionales a 3000 rpm.
12. Se agitó la emulsión durante 17 h a 50 °C a 80 rpm y después se enfrió hasta 25 °C, hasta que se logró una suspensión de núcleo-cubierta.

Etapa de recubrimiento (opcional)

- 40 13. Se colocaron 150,0 g de suspensión de núcleo-cubierta en alto cizallamiento a 2500 rpm.
14. Se añadió NaOH 5 N al 5 % hasta pH 5,0 + 0,2.
15. Se añadieron 1,2 g de PDAC-7 (al 3 %) y se agitó la mezcla durante 1 min.
16. Se añadieron 1,2 g de silicato de sodio (al 25 %) y se ajustó el pH hasta 5,0 + 0,2 con solución de HCl 5 N, y se agitó la mezcla durante 1 min (1^{er} ciclo).
- 45 17. Se repitió el ciclo de recubrimiento (etapas 15-16) al menos 10 veces.

Se midió que la viscosidad del núcleo de las microcápsulas obtenidas estaba entre 475 a 565 cP (según se midió utilizando un viscosímetro Brookfield LVDV-II + Pro, equipado con un adaptador de muestra pequeña, eje n.º 21 a 6 RPM y temperatura de 30 °C).

Ejemplo 2 - Encapsulación de peróxido de benzoilo POB (POB dispersado en DC-246)

- 50 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 67,68 g de POB (al 75 %), 132,04 g de DC-246

(ciclohexasiloxano, Dow Cornig, Estados Unidos) y 10,06 g de Span 65 como agente dispersante, y 45,6 g de TEOS (tetraetoxisilano), en primer lugar mediante alto cizallamiento a 4000 rpm durante 2 minutos y después mediante un microfluidificador durante 15 minutos.

- 5 b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 6,06 g de Myrj 45 (estearato de polioxietileno (8)), 2,68 g de CCTA (al 29 %), 64,54 g de APV (al 10 %) y 328,13 g de agua.

La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 6000 rpm durante 2 minutos. Después, se añadieron 49,93 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y 5 ml de silicato de sodio (al 25 %), y después se ajustó el pH a 3. La mezcla se transfirió a un reactor y se agitó durante 20 h.

Ejemplo 3 - Encapsulación de POB (POB dispersado en DC-350)

- 10 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 67,49 g de POB (al 75 %), 130,92 g de DC-350 (polidimetilsiloxano, obtenido de Dow Corning, Estados Unidos) y 10,16 g de alcohol cetílico como agente dispersante, y 45,42 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 4000 rpm durante 2 minutos y después mediante microfluidificador durante 15 minutos.

- 15 b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 5,69 g de Myrj 45 (estearato de polioxietileno (8)), 2,25 g de CCTA (al 29 %), 65,05 g de APV (al 10 %) y 327,24 g de agua.

Las dos fases se precalentaron a 50 °C y, después, se añadió la fase oleosa (a) a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 2 minutos. Después, se añadieron 50,09 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y la solución se volvió viscosa. Después, se diluyeron 5 ml de silicato de sodio (al 25 %) hasta 100,09 g con agua y la solución que se obtuvo se añadió a la mezcla viscosa en cizallamiento de 5000 rpm durante 1 minuto. El pH se ajustó a 3 y después la mezcla se transfirió al reactor y se agitó durante 20 h.

Ejemplo 4 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 25 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 68,64 g de POB (al 75%), 129,58 g de escualano (obtenido de Lake Oil, España) y 5,08 g de MIEG como agente dispersante, y 89,85 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 2 minutos y después mediante microfluidificador durante 15 minutos.

- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 1,18 g de CCTA (al 29 %), 65,10 g de APV (al 10 %) y 329,93 g de agua.

La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 30 segundos. Después, se añadieron 49,64 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento durante 30 segundos adicionales. Después, se añadieron 20,72 g de solución de sulfato de aluminio (al 50 %) y el pH obtenido fue de 3. La mezcla se transfirió al reactor precalentado a 40 °C y la mezcla se agitó a 118 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se disminuyó hasta temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 5 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 35 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 80,63 g de POB (al 75%), 108,15 g de escualano (obtenido de Lake Oil, España) y 5,71 g de MIEG como agente dispersante, y 27,97 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto y después mediante microfluidificador durante 15 minutos.

- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 1,02 g de CCTA (al 29 %), 60,27 g de APV (al 10 %) y 290,09 g de agua.

40 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 30 segundos. Después, se añadieron 30,58 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento durante 30 segundos adicionales. Después, se añadieron 20,09 g de solución de sulfato de aluminio (al 50 %) en cizallamiento durante 30 segundos y el pH obtenido fue de 3,2. La mezcla se transfirió a un reactor precalentado a 40 °C y la mezcla se agitó a 100 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se disminuyó hasta temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 6 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 50 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 53,19 g de POB (al 75%), 75,21 g de escualano y 5,12 g de MIEG como agente dispersante, y 80,68 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto y después mediante microfluidificador durante 15 minutos.

- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 4,16 g de CCTA (al 29 %), 6,5 g de APV (al 10 %) y 280,45 g de agua.

55 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 30 segundos. Después, se añadieron 90,11 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento durante 30 segundos adicionales. Después, se añadieron 9,96 g de sulfato de aluminio disueltos en 15,19 g de agua, y la mezcla obtenida se molió a 6100 rpm durante 1 minuto. Después, la mezcla se transfirió a un reactor precalentado a 38,8 °C y se agitó a

118 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se disminuyó a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 7 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 5 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 106,35 g de POB (al 75%), 88,09 g de escualano y 4,91 g de MIEG como agente disgregante, y 41,05 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto. Se obtuvo una mezcla gruesa y no pudo molérsela mediante microfluidificador.
- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 1,31 g de CCTA (al 29 %), 6,3 g de APV (al 10 %) y 283,1 g de agua.

10 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 30 segundos. Después, se añadieron 60,66 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento durante 30 segundos. Después, se añadieron 50,18 g de sulfato de aluminio (al 50 %) y la mezcla obtenida se molió a 6000 rpm durante 1 minuto. Después, la mezcla se transfirió a un reactor precalentado a 41,8 °C y se agitó a 100 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 8 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 15 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 106,24 g de POB (al 75%), 61,12 g de escualano y 5,65 g de alcohol cetílico como agente dispersante, y 60,49 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1,5 minutos. Se obtuvo una mezcla gruesa y no pudo molérsela mediante microfluidificador.
- 20 b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 1,09 g de CCTA (al 29 %), 61,52 g de APV (al 10 %) y 269,45 g de agua.

25 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 5000 rpm durante 30 segundos. Después, se añadieron 59,87 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento durante 1 minuto. Después, se añadieron 21,87 g de sulfato de aluminio (al 50 %) y la mezcla resultante se molió a 6000 rpm durante 1 minuto. Después, la mezcla se transfirió a un reactor precalentado a 40 °C y se agitó durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 9 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 30 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 105,28 g de POB (al 75%), 130,13 g de escualano y 5,48 g de Span 20, y 32,51 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto. Se obtuvo una mezcla gruesa y no pudo molérsela mediante microfluidificador.
- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 4,31 g de CCTA (al 29 %), 6,5 g de APV (al 10 %) y 279,8 g de agua.

35 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 4000 rpm y, después, se añadieron 90,41 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó 1 minuto el cizallamiento. Después, se añadieron 20,88 g de sulfato de aluminio (al 50 %) y la mezcla resultante se molió a 5000 rpm durante 1 minuto. Después, la mezcla se transfirió a un reactor precalentado a 39,2 °C y se agitó a 103 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 60 h.

Ejemplo 10 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 40 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 80,25 g de POB (al 75%), 107,04 g de escualano y 5,01 g de alcohol cetílico, y 30,40 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto. Se obtuvo una mezcla gruesa y no pudo molérsela mediante microfluidificador.
- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 4,33 g de CCTA (al 29 %), 6,16 g de APV (al 10 %) y 279,59 g de agua.

45 La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 4000 rpm y, después, se añadieron 59,43 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y después se homogeneizó la mezcla resultante a 8000 rpm durante 1 minuto, dado que la mezcla era muy gruesa. Después, se añadieron 49,45 g de sulfato de aluminio (al 50 %) y la mezcla obtenida se molió a 8000 rpm durante 30 segundos. Después, se transfirió la mezcla a un reactor precalentado a 41,2 °C y se agitó a 103 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 11 - Encapsulación de POB (POB dispersado en escualano)

- 50 a) Preparación de la fase oleosa: se molió una mezcla de 80,2 g de POB (al 75%), 93,5 g de escualano (obtenido de Lake Oil, España) y 5,38 g Span 20 y 42,07 g de TEOS, en primer lugar mediante alto cizallamiento a 10.000 rpm durante 1 minuto y después mediante microfluidificador durante 15 minutos.
- b) Preparación de la fase acuosa: se preparó una fase acuosa que incluía 4,05 g de CCTA (al 29 %), 61,51 g de APV (al 10 %) y 257,74 g de agua.

La fase oleosa (a) se añadió a la fase acuosa (b) en cizallamiento a 4000 rpm y, después, se añadieron 61,42 g de Ludox TM 50 (al 50 %) y se continuó el cizallamiento a 5000 rpm durante 1 minuto. Después, se añadieron 21,1 g de sulfato de aluminio (al 50 %) y la mezcla obtenida se molió a 5000 rpm durante 1 minuto. Después, la mezcla se transfirió al reactor precalentado a 41,2 °C y se agitó a 103 rpm durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 20 h.

Ejemplo 12: Formulación de ATRA encapsulado y de POB encapsulado (E-ATRA al 0,1% / E-POB al 6%).

Ingredientes:

- (a) Suspensión de E-ATRA: equivalente a ATRA al 0,1%, (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1).
- (b) Suspensión de E-POB: equivalente a POB al 6 % (preparado de acuerdo con el procedimiento de uno cualquiera de los Ejemplos 2-11).
- (c) Carbómero 980: al 1,2 % (Carbopol 980 NF de Lubrizol)
- (d) Carbómero 1342: al 0,3% (Pemulen TR-2 NF de Lubrizol)
- (e) Hidróxido de sodio (gránulos de hidróxido de sodio extra puro Ph Eur, BP, JP, NF, FCC, E 524 de Merck)
- (f) Agua

Preparación de la formulación:

Se dispersaron el carbómero 980 y el carbómero 1342 en agua hasta una suspensión homogénea sin grumos. La suspensión de E-ATRA se añadió a la suspensión de carbómeros. La suspensión de E-POB se añadió a la suspensión de carbómeros. Se añadió hidróxido de sodio para alcanzar valores de pH de 5,0±0,1. Se añadió agua hasta el máximo del 100 % del peso de la formulación. Para finalizar, la formulación se mezcló hasta la homogeneidad.

Ejemplo 13: Formulación de ATRA encapsulado y de POB encapsulado (E-ATRA al 0,1% / E-POB al 6%).

Ingredientes:

- (a) Suspensión de E-ATRA: equivalente a ATRA al 0,1%, (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1).
- (b) Suspensión de E-POB: equivalente a POB al 6 % (preparado de acuerdo con el procedimiento de uno cualquiera de los Ejemplos 2-11).
- (c) Carbómero 980: al 1,0 % (Carbopol 980 NF de Lubrizol)
- (d) Hidroxietilcelulosa: al 0,7 % (hidroxietilcelulosa Natrosol® 250 HHX PHARM de Hercules).
- (e) Hidróxido de sodio (gránulos de hidróxido de sodio extra puro Ph Eur, BP, JP, NF, FCC, E 524 de Merck)
- (f) Agua

Preparación de la formulación:

Se dispersaron en agua el carbómero 980 e hidroxietil celulosa hasta una suspensión homogénea sin grumos. La suspensión de E-ATRA se añadió en la suspensión. La suspensión de E-POB se añadió en la suspensión. Se añadió hidróxido de sodio hasta alcanzar valores de pH de 5,0±0,1. Se añadió agua hasta el máximo del 100 % del peso de la formulación. Para finalizar, la formulación se mezcló hasta la homogeneidad.

Ejemplo 14: Formulación de ATRA encapsulado y POB encapsulado (E-ATRA al 0,1% / E-POB al 6%).

Ingredientes:

- (a) Suspensión de E-ATRA: equivalente a ATRA al 0,1%, (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1).
- (b) Suspensión de E-POB: equivalente a POB al 6 % (preparado de acuerdo con el procedimiento de uno cualquiera de los Ejemplos 2-11).
- (c) Hidroxietil celulosa: al 1,25 % (hidroxietilcelulosa Natrosol® 250 HHX PHARM de Hercules)
- (d) Hidroxipropil celulosa: al 0,5 % (hidroxietilcelulosa Natrosol® 250 HHX PHARM de Hercules).
- (e) Glicerina: al 15 % (Glicerina al 99,5 % USP de Oleochemicals)
- (f) Ácido clorhídrico (ácido clorhídrico fumante al 37 % extra puro Ph Eur, BP, JP, NF de Merck)
- (g) Agua

Preparación de la formulación:

La suspensión de E-ATRA se mezcló con agua. La suspensión de E-POB se añadió a la suspensión de E-ATRA. Se humedecieron la hidroxietil celulosa y la hidroxipropil celulosa con glicerina en un envase distinto. La pasta humedecida se añadió a la suspensión de E-ATRA y E-POB. Se añadió ácido clorhídrico hasta alcanzar un nivel de pH de 3,5±0,1. El resto del agua se añadió hasta llegar al máximo del 100 % de la formulación. Para finalizar, la formulación se agitó hasta la homogeneidad.

Ejemplo 15: Formulación de ATRA encapsulado y POB encapsulado (E-ATRA al 0,1% / E-POB al 6%).

Ingredientes:

- (h) Suspensión de E-ATRA: equivalente a ATRA al 0,1%, (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1).
- 5 (i) Suspensión de E-POB: equivalente a POB al 6% (preparado de acuerdo con el procedimiento de uno cualquiera de los Ejemplos 2-11).
- (j) Hidroxietil celulosa: al 1,25 % (hidroxietil celulosa Natrosol® 250 HHX PHARM de Hercules)
- (k) Hidroxipropil celulosa: al 0,3 % (Klucel®).
- (l) Glicerina: al 5 % (Glicerina al 99,5 % USP de Oleochemicals)
- 10 (m) Ácido clorhídrico (ácido clorhídrico fumante al 37 % extra puro Ph Eur, BP, JP, NF de Merck)
- (n) Agua

Preparación de la formulación:

15 La suspensión de E-ATRA se mezcló con agua. La suspensión de E-POB se añadió a la suspensión de E-ATRA. Se humedecieron la hidroxietil celulosa y la hidroxipropil celulosa con glicerina en un envase distinto. La pasta humedecida se añadió a la suspensión de E-ATRA y E-POB. Se añadió ácido clorhídrico hasta alcanzar un nivel de pH de 3,5±0,1. El resto del agua se añadió hasta un máximo del 100 % de la formulación. Para finalizar, la formulación se mezcló hasta la homogeneidad.

Ejemplo 16: Estabilidad de las formulaciones de ATRA encapsulado y POB encapsulado (E-ATRA al 0,1% / E-POB al 6%)

20 Los siguientes datos de estabilidad se obtuvieron a partir de mediciones de las formulaciones de los Ejemplos 12 - 15 realizadas utilizando ensayos de tretinoína, se midieron de acuerdo con USP32, edición de 2009, página 3779 - Crema de tretinoína.

Tabla 1 - Estabilidad de la formulación en el Ejemplo 12

Pruebas	Límites de especificación	Tiempo cero	Tiempo			
			2 s	1 mes	2 meses	3 meses
Ensayo	0,09-0,11 %	0,107	0,103	0,099	0,091	
DTR, %	LT 3,0 %	0,8	0,8	0,2	0,9	
Suma de los productos de degradación	recoger datos	0,42	0,83	1,22	1,47	
TRR 0,25		0,34	0,23	0,22	0,19	
TRR 0,56				0,09	0,09	
TRR 0,86				0,09	0,09	
TRR 0,921			0,07	0,09	0,09	
TRR 0,935				0,08	0,09	
TRR 0,963		0,09	0,09	0,08	0,08	
TRR 1,2				0,1	0,18	
TRR 1,24				0,08	0,13	0,21
TRR 1,578				0,12	0,15	0,19
TRR 1,592			0,23	0,28	0,34	

Tabla 2 - Estabilidad de la formulación en el Ejemplo 13

Pruebas	Límites de especificación	Tiempo cero	Tiempo			
			8 días	1 mes	2 meses	3 meses
Ensayo	0,09-0,11 %	0,106	0,104	0,099	0,094	
DTR, %	LT 3,0%	0,6	0,8	0,3	0,1	
Suma de los productos de degradación	recoger datos	0,51	1,0	1,57	1,91	
TRR 0,25		0,38	0,32	0,24	0,19	
TRR 0,28						
TRR 0,56						
TRR 0,86				0,09		
TRR 0,921				0,09	0,09	
TRR 0,935						
TRR 0,963		0,13	0,09			
TRR 1,2				0,12	0,2	
TRR 1,24				0,11	0,23	0,36
TRR 1,578			0,2	0,24	0,29	

(continuación)

Pruebas	Límites de especificación	Tiempo cero	Tiempo			
			8 días	1 mes	2 meses	3 meses
TRR 1,592			0,46	0,66	0,77	

Tabla 3 - Estabilidad de la formulación en el Ejemplo 14

Pruebas	Límites de especificación	Tiempo cero	Tiempo				
			2 s	1 mes	2 meses	9 meses	
Ensayo	0,09-0,11 %	0,107	0,102	0,100			
DTR, %	LT 3,0 %	0,8	2,5	0,9			
Suma de los productos de degradación	recoger datos	0,44	0,6	0,7			
TRR 0,25		0,24	0,15	0,21			
TRR 0,28							
TRR 0,56							
TRR 0,86							
TRR 0,921		0,1	0,09	0,12			
TRR 0,935		0,1	0,09				
TRR 0,963							
TRR 1,2							
TRR 1,24							
TRR 1,52							
TRR 1,578				0,11	0,16		
TRR 1,592				0,18	0,24		

Tabla 4 - Estabilidad de la formulación en el Ejemplo 15

Pruebas	Límites de especificación	Tiempo cero	Tiempo				
			2 s	1 mes	2 meses	9 meses	
Ensayo	0,09-0,11 %	0,109	0,107	0,105	0,104		
DTR, %	LT 3,0 %	0,7	0,4	0,2	0,5		
Suma de los productos de degradación	recoger datos	0,35	0,8	0,88	0,93		
TRR 0,25		0,25	0,34	0,27	0,13		
TRR 0,28							
TRR 0,56							
TRR 0,86					0,08		
TRR 0,921				0,09	0,12	0,1	
TRR 0,935							
TRR 0,963		0,10	0,08				
TRR 1,2							
TRR 1,24							
TRR 1,52							
TRR 1,578				0,12	0,21	0,26	
TRR 1,592				0,18	0,28	0,37	

Tabla 5 – Resultados de estabilidad de las Formulaciones 12-15 (Tiempo cero y 40C)

Formulación	Tiempo cero			40C			
				1 semana			
	Ensayo	DTR	% de prod. degrad.	Ensayo	DTR	% de prod. degrad,	% de degrad. desde t0
Ejemplo 12	0,107	0,8	0,42	0,092	1	1,88	14,0
Ejemplo 13	0,106	0,6	0,51	0,09	0,2	2,8	15,1
Ejemplo 14	0,107	0,8	0,44	0,098	1,2	0,9	8,4
Ejemplo 15	0,109	0,7	0,35	0,104	0,9	0,7	4,6

Tabla 6 - Resultados de estabilidad de las formulaciones 12-15 (25C)

Formulación	25C											
	2 semanas				1 mes				2 meses			
	Ensayo	DTR	% de prod. degrad.	% de degrad. desde t0	Ensayo	DTR	% de prod. degrad.	% de degrad. desde t0	Ensayo	DTR	% de prod. degrad.	% de degrad. desde t0
Ejemplo 12	0,103	0,8	0,83	3,7	0,099	0,2	1,22	7,5	0,091	0,9	1,47	15,0
Ejemplo 13	0,104	0,8	1,0	1,9	0,099	0,3	1,57	6,6	0,094	0,1	1,91	11,3
Ejemplo 14	0,102	2,5	0,6	4,7	0,100	0,9	0,7	6,5				100,0
Ejemplo 15	0,107	0,4	0,8	1,8	0,105	0,2	0,88	3,7	0,104	0,5	0,93	4,6

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de microcápsulas que tienen un núcleo encapsulado dentro de una cubierta de óxido metálico, comprendiendo dicho procedimiento:
 - 5 (a) preparar una emulsión de aceite en agua mediante emulsificación de una fase oleosa que comprende al menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase, en una fase acuosa, en la que al menos una de dichas fase oleosa y fase acuosa comprende un precursor sol-gel;
 - (b) someter dicha emulsión a condiciones de formación de microcápsulas; obteniendo de este modo dichas microcápsulas;
- 10 en el que dicho núcleo de dichas microcápsulas es sólido o semisólido a temperatura ambiente y tiene una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a aproximadamente 1.000.000 cP.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho al menos un agente activo se selecciona de un agente farmacéutico, un agente cosmético y un agente dermatológico.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos una nanopartícula de óxido metálico se añade a dicha fase acuosa antes, durante o después de la preparación de la emulsión de aceite en agua de la
 - 15 etapa (a).
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho al menos un material de cambio de fase se selecciona de parafina natural o sintética, alcoholes alifáticos, ácidos grasos o cualquier combinación de los mismos.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente añadir una sal de óxido metálico a dicha fase acuosa antes, durante o después de la emulsificación de la etapa (a).
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha fase oleosa comprende un precursor sol-gel.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH de dicha fase acuosa está en el intervalo de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9.
8. Microcápsulas que comprenden un núcleo encapsulado por una cubierta de óxido metálico, en las que dicho núcleo tiene una viscosidad de entre aproximadamente 300 cP a aproximadamente 1.000.000 cP, y comprende al
 - 25 menos un agente activo y al menos un material de cambio de fase; en las que el espesor de dicha cubierta de óxido metálico está en el intervalo de 0,1-10 micrómetros; y en las que dicha cubierta se obtiene a partir de (a) nanopartículas de óxido metálico y (b) un precursor sol gel hidrolizado y polimerizado.
9. Las microcápsulas de acuerdo con la reivindicación 8, en las que dicho al menos un material de cambio de fase se selecciona de parafina natural o sintética, alcoholes alifáticos, ácidos grasos o cualquier combinación de los mismos.
- 30 10. La microcápsula de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho al menos un agente activo se selecciona de un agente farmacéutico, un agente cosmético y un agente agroquímico.
11. Las microcápsulas de acuerdo con la reivindicación 8, en las que dicho núcleo comprende un agente dermatológico.
12. Las microcápsulas de acuerdo con la reivindicación 8, que tienen la capacidad de ser estables durante un
 - 35 periodo de entre aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 2 años a temperatura ambiente.
13. Una composición que comprende microcápsulas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de acné, infección, inflamación, prurito, psoriasis, seborrea, dermatitis de contacto, rosácea y una combinación de los mismos.
- 40 15. Microcápsulas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, para su uso en la preparación de una composición administrada por vía tópica.