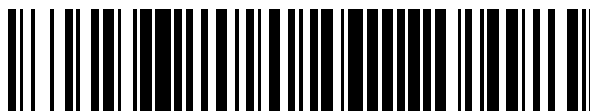


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 137**

51 Int. Cl.:

A61K 8/11 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052683**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO2010019413**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09807075 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2323613**

54 Título: **Partículas compuestas que tienen un sistema protector a base de antioxidante, y composiciones tópicas que comprenden las mismas**

30 Prioridad:

12.08.2008 US 88032 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2017

73 Titular/es:

**ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US**

72 Inventor/es:

**SENTE, ILSE;
DECLERCQ, LIEVE;
MAES, DANIEL H.;
SOJKA, MILAN FRANZ;
CUMMINS, PHILLIP;
FTHENAKIS, CHRISTINA G.;
PERNODET, NADINE A.;
LEE, (DR.) WILSON A.;
NAJDEK, LINDA;
MCKEEVER-ALFIERI, MARYANN y
TETA, LAWRENCE P.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 137 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

Partículas compuestas que tienen un sistema protector a base de antioxidante, y composiciones tópicas que comprenden las mismas

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

- 5 El presente documento reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 61/088.32 presentada el 12 de agosto de 2008.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones tópicas que comprenden partículas compuestas con un sistema protector único a base de antioxidante para aumentar la protección de la piel frente al estrés oxidativo causado por exposición a luz ultravioleta (UV) u otros factores ambientales.

Antecedentes de la invención

- 15 Las especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos (inorgánicos u orgánicos), son productos secundarios naturales del metabolismo normal del oxígeno por las células vivas. Por un lado, las ROS desempeñan papeles importantes en la señalización celular, un proceso denominado señalización redox, y también son usadas por el sistema inmunológico para atacar y eliminar patógenos, protegiendo de este modo a las células vivas contra la invasión por los patógenos de este tipo. Por otro lado, las especies reactivas del oxígeno, si no se reducen o eliminan a tiempo, pueden causar daños extensos a todos los componentes de las células vivas, incluyendo proteínas, lípidos y ADN. Por lo tanto, para mantener una adecuada homeostasis celular, se debe establecer un equilibrio entre la producción y el consumo de ROS. Diversas enzimas producidas por las células vivas, tales como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, funcionan como antioxidantes celulares para eliminar el exceso de especies reactivas del oxígeno. Por consiguiente, las especies reactivas del oxígeno están presentes solo a niveles bajos en las células vivas normales, y el daño causado por ellas se repara constantemente mediante diversos mecanismos de reparación celular. Sin embargo, en momentos de estrés ambiental, los niveles de ROS pueden aumentar de forma radical, lo que puede conducir a un desequilibrio entre la producción de ROS por un sistema biológico y la capacidad del sistema biológico para desintoxicar los compuestos intermedios reactivos o reparar los daños resultantes. Esto se acumula en una situación denominada normalmente "estrés oxidativo". El estrés oxidativo está involucrado en muchas enfermedades, tales como la aterosclerosis, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. También se cree que el estrés oxidativo es un contribuyente importante en el proceso de envejecimiento.

- 30 Lee Wilson y col., Multicomponent polymer coating to block photocatalytic activity of TiO₂ nanoparticles; Chemical Communications, **45**, 4815-17 (2007) describe un revestimiento de polímero usado para bloquear la actividad fotocatalítica de las nanopartículas de TiO₂. Se usa el injerto de moléculas antioxidantes, y se dice que el injerto de un revestimiento de polímero hidrófobo adicional estabiliza al antioxidante.

- 35 El documento de patente US 6.814.959 se refiere a agentes que reflejan o absorben la radiación UV, diseñados para su aplicación en la piel, las membranas mucosas, el cuero cabelludo y el cabello para protección contra la radiación UV perjudicial y para reforzar la barrera natural de la piel. Los agentes descritos comprenden partículas poliméricas o lipídicas sólidas polimórfas, cristalinas o semicristalinas. Se pueden añadir sustancias adicionales tales como bloqueadores de UV, sustancias anti-oxidativas ...

- 40 La piel es un órgano en el que las ROS son particularmente susceptibles de formación, ya que está expuesta directamente a diversos ataques ambientales. A lo largo del tiempo bajo la influencia acumulada del estrés oxidativo, la piel comenzará a mostrar diversos signos de envejecimiento, tales como adelgazamiento de la capa del estrato córneo, pérdida de firmeza y tonicidad, sequedad excesiva y aparición de líneas finas y arrugas.

Por lo tanto deseable es proporcionar una composición tópica con fuertes actividades antioxidantes para neutralizar el exceso de ROS y proteger la piel contra los efectos nocivos del estrés oxidativo.

- 45 Se sabe que ciertas partículas usadas comúnmente en composiciones cosméticas, tales como óxidos de hierro, dióxido de titanio y óxido de cinc, causan la generación de ROS, que no solo pueden causar estrés oxidativo en la piel, sino que también pueden interferir con otros ingredientes o componentes en las composiciones cosméticas. Por ejemplo, se sabe que muchos tintes/colorantes orgánicos, agentes de protección solar orgánicos y otros ingredientes cosméticos orgánicos son susceptibles a la descomposición o degradación oxidativa. El uso combinado de las partículas liberadoras de ROS con los ingredientes cosméticos orgánicos de este tipo puede conducir en consecuencia a la descomposición o degradación *in situ* de tales ingredientes cosméticos orgánicos y puede influir de forma adversa en el rendimiento global y en la estabilidad de las composiciones cosméticas.

- 55 Por lo tanto existe una necesidad continua de tratar o modificar las partículas liberadoras de ROS para eliminar o reducir cualquier estrés oxidativo potencial que tales partículas puedan ejercer sobre la piel y evitar que las partículas de este tipo provoquen la descomposición o degradación de otros ingredientes cosméticos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona partículas compuestas que contienen una o más partículas de núcleo capaces de provocar la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS), ya sea solas o después de exposición a la luz ultravioleta (UV) u otros factores ambientales, a la vez que las partículas del núcleo están encapsulados dentro de una cubierta polimérica con un sistema protector único a base de antioxidante. El sistema protector a base de antioxidante funciona para eliminar o reducir cualquier estrés oxidativo potencial que las partículas del núcleo liberadoras de ROS pueda ejercer en la piel y para evitar que tales partículas del núcleo provoquen la descomposición o degradación de otros ingredientes cosméticos, y tan es capaz de neutralizar el exceso de ROS en el entorno circundante y de ese modo proteger la piel frente a cualquier efecto perjudicial potencial de estrés oxidativo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición tópica que contiene una dispersión de partículas compuestas en un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, en el que cada una de las partículas compuestas tiene una o más partículas de núcleo encapsuladas dentro de una cubierta polimérica, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo contiene un material capaz de provocar generación de ROS, en la que un primer antioxidante capaz de inactivar o neutralizar ROS está co-encapsulado o co-atrapado con las partículas de núcleo dentro de la cubierta polimérica, y en la que un segundo antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel está revestido sobre la cubierta polimérica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una partícula compuesta que contiene una o más partículas de núcleo encapsuladas dentro de una cubierta polimérica, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo contiene un material capaz de provocar generación de ROS, en la que un primer antioxidante capaz de inactivar o neutralizar ROS está co-encapsulado o co-atrapado con las partículas de núcleo dentro de la cubierta polimérica, y en la que un segundo antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel está revestido sobre la cubierta polimérica.

Otros aspectos y objetivos de la presente invención serán más evidentes a partir de la descripción, ejemplos y reivindicaciones que siguen a continuación.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1 es una vista transversal esquemática de una partícula compuesta a modo de ejemplo, de acuerdo con una realización de la presente invención.

FIG. 2 es una vista transversal esquemática de otra partícula compuesta a modo de ejemplo, de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención.

Descripción detallada de la invención, y realizaciones preferentes de la misma

Las partículas compuestas de la presente invención, mediante el uso de un sistema de protección único que contiene dos antioxidantes diferentes colocados en dos ubicaciones diferentes, son capaces de reducir de forma significativa o eliminar por completo la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) producida por las partículas de núcleo a la vez que se proporciona de forma simultánea un aumento de la protección de la piel contra el daño oxidativo.

Cualquier partícula sólida inorgánica u orgánica que sea capaz de producir generación de ROS se puede usar como las partículas de núcleo para formar las partículas compuestas de la presente invención. Por ejemplo, las partículas de núcleo pueden estar formadas de ciertos óxidos metálicos, tales como óxidos de hierro, óxido de cinc y dióxido de titanio. De forma más específica, las partículas de núcleo de la presente invención pueden comprender tanto dióxido de titanio como óxido de cinc. Se sabe que las partículas de óxido de cinc y dióxido de titanio tienen características fotoprotectoras y son componentes particularmente deseables en las composiciones de protección solar. Sin embargo, también se sabe que las partículas de óxido de cinc y de dióxido de titanio en sus estados "desnudo" o no tratado producen la generación de ROS al exponerse a la luz ultravioleta (UV) y por consiguiente conduce a estrés oxidativo sobre la piel así como a la descomposición oxidativa o degradación de otros componentes cosméticos orgánicos en el entorno circundante, tales como, por ejemplo, colorantes orgánicos o agentes de protección solar orgánicos. Por lo tanto, es importante tratar o modificar las partículas de óxido de cinc y dióxido de titanio para superar los inconvenientes que se han descrito anteriormente. En una realización de la presente invención particularmente preferente, algunas de las partículas de núcleo en las partículas de composición de la presente invención comprenden dióxido de titanio, mientras que otras comprenden óxido de cinc. Las partículas de núcleo tal como se usan en la presente invención también puede estar formadas por ingredientes cosméticos orgánicos que son capaces de generar o producir generación de ROS, tales como lípidos insaturados, tintes o colorantes orgánicos, agentes de protección solar orgánicos, compuestos de fragancia, aceites esenciales, y similares.

Las partículas de núcleo usadas en la presente invención pueden ser de cualquier forma regular o irregular, tal como esférica, cúbica, cilíndrica, plana, fibrosa, y similares. Como se usa en el presente documento, el tamaño de partícula medio de las partículas de núcleo puede variar de aproximadamente 0,001 micrómetros 75 a micrómetros. Preferentemente, pero no necesariamente, las partículas tienen un tamaño inferior a 1 micrómetro, más preferentemente que varía de aproximadamente 0,001 a micrómetros a aproximadamente 0,1 a micrómetros, y lo

más preferentemente de aproximadamente 0,01 micrómetros a aproximadamente 0,05 micrómetros.

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, las partículas de núcleo de la presente invención están encapsuladas o atrapadas dentro de una cubierta polimérica. La cubierta polimérica de la presente invención puede comprender cualquier polímero sintético o natural adecuado. Preferentemente, pero no necesariamente, la cubierta polimérica tal como se usa en la presente invención comprende al menos un polímero sintético obtenido por polimerización de uno o más monómeros etilénicamente insaturados para formar homopolímeros o copolímeros de monómeros etilénicamente insaturados, o copolímeros de monómeros etilénicamente insaturados y uno o más grupos orgánicos. Los ejemplos de monómeros etilénicamente insaturados que pueden ser adecuados para la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, cloruro de vinilideno, cloruro de vinilo, acrilonitrilo, ácido acrílico y sus ésteres alifáticos o aromáticos C1-C20 correspondientes, ácido metacrílico y sus ésteres alifáticos o aromáticos C1-20 correspondientes, acrilamida, metacrilamida, vinil pirrolidona, alquenos tales como estireno, etileno, propileno, butileno, metilpenteno, 1,3-butadieno, y similares. La cubierta polimérica de la presente invención está formada por polímeros sintéticos adecuados, seleccionados entre poliésteres, poliamidas, polilactamidas, poliimidas, policarbonatos, policetonas, acetato de celulosa, polisulfonas, sulfuro de polifenilenos, óxidos de polifenileno, ácidos polilácticos, polivinilpirrolidona, poliestireno, poliácridonitrilo, poliácridamida, polimetilmetacrilato, poliácridatos, y copolímeros de los polímeros mencionados anteriormente.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, las partículas de núcleo están atrapadas dentro de una cubierta polimérica colapsada, que está formada a partir de una microesfera hueca con una cubierta polimérica deformable que encapsula en ella un fluido expansible. De forma específica, tales microesferas huecas se mezclan con las partículas de núcleo que van a ser atrapadas y un disolvente orgánico polar. El disolvente orgánico polar hace que las cubiertas poliméricas deformables de las microesferas huecas se hinchen, pero sin disolverlas, de manera que se formen múltiples microcanales en las cubiertas poliméricas hinchadas para permitir la entrada de las partículas de núcleo en las microesferas huecas y la salida del fluido expansible de las mismas. De una manera correspondiente se forman microesferas que comprenden cada una cubierta colapsada polimérica con uno o más de las partículas de núcleo atrapadas en la misma. El proceso de atrapamiento y los materiales usados en la formación de tales microesferas describen con mayor detalle en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 12/138.742 presentada el 13 de junio de 2008 como "COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS SÓLIDAS ATRAPADAS EN MICROESFERAS POLIMÉRICAS COLAPSADAS Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR LAS MISMAS", cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

Para disminuir de forma eficaz o eliminar las especies reactivas del oxígeno (ROS) liberadas por las partículas de núcleo, un primer antioxidante, que es un neutralizador de ROS, está co-encapsulado o co-atrapado con las partículas de núcleo dentro de la cubierta polimérica. De esta manera, el primer antioxidante se localiza o inmoviliza en estrecha proximidad con las partículas de núcleo y por lo tanto es capaz de inactivar o neutralizar cualquier ROS generada en las proximidades de las partículas de núcleo con una eficacia mejorada de forma significativa.

Como el primer antioxidante de la presente invención se puede usar cualquier neutralizador de ROS adecuado, que incluye, pero no se limita a: neutralizador de oxígeno singlete, neutralizador de superóxido, neutralizador de radicales hidroxilo, o mezcla o combinación de los mismos. Por ejemplo, el primer antioxidante se puede seleccionar entre las siguientes categorías generales: (A) tocoferoles (tales como vitamina E), tocotrienoles y sus derivados tales como acetatos y succinatos; (B) carotenoides tales como alfa-caroteno, beta-caroteno (también conocido como Vitamina A), gamma-caroteno, licopeno, luteína, beta-critoxantina, zeaxantina y astaxantina; (C) minerales tales como cinc, selenio y magnesio, mientras que los compuestos que contienen selenio incluyen además selenoproteínas; (D) polifenoles tales como flavonoides, ácidos fenólicos y compuestos que no son ácido fenólico tales como elagitaninos, galotaninos y taninos condensados; (E) ácidos lipoicos tales como ácido alfa-lipoico y ácido dihidrolipoico; (F) proteínas de unión a iones de metal de transición tales como ceruloplasmina, lactoferrina y transferrina; (G) melatonina; (H) hormonas y compuestos relacionados con hormonas, tales como estrógenos, tiroxina y deshidroepiandrosterona; (I) poliaminas tales como cadaverina, putrescina, espermidina y espermina; (J) tamoxifeno y sus metabolitos tales como 4-hidroxitamoxifeno; (K) propofol; (L) ácido cinnámico y derivados de los mismos; (M) cumarinas; (N) estilbenos, tales como resveratrol; (O) proteínas tales como albúmina y aminoácidos tales como creatina. Otros antioxidantes que también se pueden usar como el primer antioxidante en las partículas compuestas de la invención incluyen terpenoides, compuestos de organosulfuro, indoles, lignanos, coenzima Q, ácido úrico, cobre y picnogenol.

De forma más específica, el primer antioxidante de la presente invención se puede seleccionar entre el grupo que consiste en extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringilidenel malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso (EUK-134), ácido ferúlico, monofosfato del ácido ferúlico, extracto de *Ficus carica* (higo común), gamma-oryzanol, extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroxidi dimetoxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-

histidina, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de hoja de *Morinda citrifolia* (noni), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), quercetina, hidrato de quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, extracto de *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo), extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, tocoferol y ésteres del mismo, extracto de vainilla, polifenoles de nuez, y mezclas o combinaciones de los mismos. Entre los antioxidantes enumerados anteriormente, como el primer antioxidante son particularmente preferentes N-acetil cisteína (NAC), gamma-oryzanol, y tetrahidrocurcuminoides, aunque el gamma-oryzanol es el más preferentes.

Aunque las ROS generadas en las proximidades de las partículas del núcleo se pueden eliminar o reducir de forma significativa por el primer antioxidante dentro de la cubierta polimérica de las partículas compuestas de la presente invención, la piel humana aún puede estar sometida a estrés oxidativo producido por otros factores ambientales tales como luz ultravioleta (UV), humo, agentes químicos agresivos, y similares, que pueden conducir a daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN en las células de la piel. Los lípidos son normalmente la primera diana de tales ataques oxidativos, y por lo tanto el nivel de peroxidación lipídica se usa comúnmente como biomarcador indicativo del daño oxidativo a la piel. La expresión "peroxidación lipídica" se refiere a la degradación oxidativa de cualquiera de lípidos extracelulares o lípidos en las membranas celulares, lo que da como resultado daño celular. Por ejemplo, este proceso puede dar lugar a una reacción en cadena de radicales libres, en la que ROS reacciona primero con un átomo de hidrógeno para formar un radical de ácido graso y agua, el radical de ácido graso (que no es estable por sí mismo) reacciona a continuación rápidamente con oxígeno molecular para formar un radical de peroxilo-ácido graso, el radical de peroxilo-ácido graso (que tampoco es estable por sí mismo) reacciona posteriormente con otro ácido graso libre para formar un radical de ácido graso diferente y un peróxido de hidrógeno o reacciona consigo mismo para formar un peróxido cíclico. La reacción en cadena evolucionará con un nuevo radical de ácido graso formado en cada ciclo, hasta que los radicales de ácidos grasos reaccionen entre sí para producir especies no radicales o sean eliminados por antioxidantes en el ambiente circundante. Si esta reacción en cadena no se termina lo suficientemente rápido, puede conducir a un daño significativo a la membrana celular. Una segunda vía es una generación de oxígeno singlete mediante un fotosensibilizador endógeno que puede iniciar la formación de peróxidos lipídicos. Además, los productos finales de la oxidación pueden ser mutagénicos o carcinogénicos. Por ejemplo, el producto final malondialdehído puede reaccionar con ADN y de ese modo conducir a daño y mutación del ADN.

Para proteger la piel contra los efectos perjudiciales descritos anteriormente del daño oxidativo a la piel descrito anteriormente, se proporciona un segundo antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel, incluyendo peroxidación lipídica cutánea. Tal segundo antioxidante recubre la cubierta polimérica de la partícula compuesta de la presente invención, de modo que se puede liberar en el entorno circundante con el tiempo para combatir el estrés oxidativo y proteger la piel contra el daño oxidativo potencial. Cualquier antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel, incluyendo la peroxidación lipídica cutánea, se puede usar como el segundo antioxidante en la presente invención, que incluye, pero no se limita a: palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, maleato de ascorbil tocoferilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Caesalpinia paraensis*, ácidos clorogénicos, extracto de *Polypodium leucotomos*, extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, maleato de ascorbil tocoferilo (2-CME), extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, aceite de flor de *Chamomilla recutita* (matricaria), catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringiliden malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso, ácido ferúlico, monofosfato del ácido ferúlico, extracto de *Ficus carica* (higo común), gamma-oryzanol, extracto de cáscara de *Garcinia mangostana*, glucosilrutina, extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroximetiloxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-histidina, extracto de semilla de *Helianthus annuus* (girasol), extracto de regaliz, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de corteza de *Mimosa tenuiflora*, extracto de hoja de *Morinda citrifolia* (noni), ácido nordihidroguaiaretico (NDGA), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), extracto de flor de *Nymphaea alba* (lirio de agua), extracto de semilla de *Oenothera biennis* (onagra), extracto de *Oryza sativa* (arroz), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de semilla de *Perilla ocymoides*, {extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), extracto de fruto de *Pimpinella anisum* (anís), extracto de corteza de *Pinus pinaster* (pino marítimo francés), extracto de semilla de *Psoralea corylifolia*, extracto de *Punica granatum* (granada) quercetina, hidrato de quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, rutina hidrato, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, azida sódica, extracto de *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo), extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, fermento de *Thermus thermophilus*, tocoferol y ésteres del mismo, tocotrienoles, ubiquinona, extracto de *Vaccinium myrtillus*

(arándano), extracto de vainilla, polifenoles de nuez, extracto de wasabi, xantófila, y mezclas o combinaciones de los mismos. Entre los antioxidantes enumerados anteriormente, el maleato de ascorbil tocoferilo, que está disponible en el mercado con el nombre comercial 2-CME™ de Senju Pharmaceutical Co., Ltd. en Japón, es particularmente preferente como el segundo antioxidante.

El segundo antioxidante descrito anteriormente se une preferentemente a la cubierta polimérica mediante cualquiera de enlaces químicos o físicos. Por ejemplo, el segundo antioxidante se puede unir a la cubierta polimérica mediante enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, o fuerzas de Van der Waals. Independientemente del mecanismo de unión, se prefiere que el segundo antioxidante se pueda separar fácilmente de las partículas compuestas y se pueda liberar en el entorno circundante después de su aplicación sobre la piel, para proteger la piel contra daños oxidativos potenciales tales como la peroxidación lipídica.

La FIG. 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de una partícula compuesta a modo de ejemplo, de acuerdo con una realización de la presente invención. De forma específica, la partícula de la composición 10 comprende una cubierta polimérica 12, que encapsula o atrapa en ella partículas de núcleo 14, que son capaces de liberar ROS, y un primer antioxidante 16, que es capaz de neutralizar o reducir la ROS liberada por las partículas de núcleo 14. Un segundo antioxidante 18 capaz de prevenir o reducir la peroxidación lipídica de la piel está revestido sobre la cubierta polimérica 12. Preferentemente, el segundo antioxidante 18 se une a la superficie exterior de la cubierta polimérica 12 mediante enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, o fuerzas de Van der Waals.

La FIG. 2 muestra una vista esquemática en sección transversal de otra partícula compuesta a modo de ejemplo, de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención. De forma específica, la partícula de la composición 20 comprende una cubierta polimérica 22, que encapsula o atrapa en ella partículas de núcleo 24, que son capaces de liberar ROS, y un primer antioxidante 26, que es capaz de neutralizar o reducir la ROS liberada por las partículas de núcleo 24. Una segunda capa polimérica 27, que contiene un segundo antioxidante 28 capaz de prevenir o reducir la peroxidación lipídica de la piel, se reviste sobre la cubierta polimérica 22. La segunda capa polimérica 27 puede estar formada por cualquier material polimérico adecuado, que puede ser el mismo o diferente del material polimérico que forma la cubierta 22. Los materiales adecuados para formar la segunda capa polimérica 27 incluyen materiales formadores de película tales como homo- o copolímeros naturales o sintéticos compuestos por monómeros etilénicamente insaturados que incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico o sus ésteres de alquilo C₁-C₁₀, etileno, propileno, o vinilpirrolidonas; gomas de silicona, que son organosiloxanos que tienen generalmente una viscosidad que varía de aproximadamente 200.000 a 10.000.000 centipoises a temperatura ambiente; ceras animales, vegetales, de silicona o minerales; éster orgánico o aceites de hidrocarburo, o resinas de silicona tales como trimetilsiloxi silicato o polimetilsilsesquioxano; polímeros celulósicos; ácidos grasos (por ejemplo, ácidos grasos carboxílicos que tengan de aproximadamente 6 a 40 átomos de carbono que pueden ser líquidos, sólidos o semisólidos a temperatura ambiente), alcoholes grasos (por ejemplo, alcoholes que tengan de 6 a 50 átomos de carbono que pueden ser líquidos, sólidos o semisólidos a temperatura ambiente), y materiales inorgánicos. De forma preferente, pero no necesariamente, el material formador de película comprende un polímero de alquilo y silicona o de forma más específica un alquilmetilsiloxano graso, tal como cetil dimeticona, estearil dimeticona, o behenil dimeticona, u otros siloxanos modificados, tales como siliconas polioxi-alquilenadas denominadas por lo general copoliol de dimeticona o copoliol de cetil dimeticona. Por ejemplo, se puede usar un polimetilhidrogenosiloxano, que está disponible en el mercado en Dow Corning Corporation en Midland, MI, con el nombre comercial fluido MH 1107 de Dow Corning®, como material formador de película en la presente invención. Este material de polimetilhidrogenosiloxano es un líquido incoloro de silicona que se puede curar de manera térmica en presencia de un catalizador (por ejemplo, octoato de cinc, octoato de hierro, dilaurato de dibutil estaño y octoato de estaño) para formar una membrana sólida, impermeable a los líquidos que consta de dimeticona reticulada sobre las microesferas de la presente invención. Para otro ejemplo, los copolímeros de silicona comercializados por Dow Corning con el nombre comercial BIO-PSA, que se forman haciendo reaccionar una resina de siloxano con un diorganosiloxano, también se puede usar como materiales formadores de película en la presente invención para formar la segunda capa polimérica 27 sobre la cubierta polimérica 22. Entre los diversos tipos de materiales BIO-PSA disponibles en Dow Corning, son particularmente preferentes los fluidos 7-4404, 7-4405, y 7-4411 de Dow Corning® (que contienen sílice trimetilada tratada con dimetilsiloxano y dispersada en un disolvente cosméticamente aceptable, tal como octametiltrisiloxano, isododecano, o decametiltetrasiloxano).

Las partículas compuestas de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, pueden tener un tamaño de partícula medio que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 1 a 50 micrómetros, incluso más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 micrómetros, y lo más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 micrómetros, tal como se determina con un Analizador de Tamaño de Partícula de Malvern, disponible en Malvern Instrument en Worcestershire, Reino Unido. Las partículas del núcleo pueden representar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 90 % del peso total de las partículas compuestas resultantes, más preferentemente de un 10 % a aproximadamente un 75 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 60 % del peso total. La cubierta polimérica puede representar de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 75 % del peso total de las partículas compuestas resultantes, más preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 60 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 % del peso total. El primer antioxidante puede representar de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 % del peso total de las partículas compuestas resultantes, más preferentemente de aproximadamente un 0,2 % a

aproximadamente un 15 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 % del peso total. El segundo antioxidante puede representar de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 30 % del peso total de las partículas compuestas resultantes, más preferentemente de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 15 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 % del peso total. La segunda capa polimérico opcional, como se ha descrito anteriormente en el presente documento en la FIG. 2, puede representar de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % del peso total de las partículas compuestas resultantes, más preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 20 % y lo más preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 15 % del peso total.

Las partículas compuestas de la presente invención se pueden añadir directamente a cualquier vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable para formar una composición cosmética o tópica. Para fines de la presente invención, los vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables son sustancias que son biológicamente compatibles con la piel humana y se pueden usar para formular principios activos que se han descrito anteriormente en el presente documento y/o que se describen en lo sucesivo en el presente documento en una crema, gel, emulsión, líquido como suspensión, polvo, revestimiento de uñas, aceite para la piel, o loción que se puede aplicar por vía tópica. En el caso en el que el vehículo cosmética en el que aceptable esté en forma de una emulsión, éste puede contener de aproximadamente un 0,1 a un 99 %, preferentemente de aproximadamente un 0,5 a un 95 %, más preferentemente de aproximadamente un 1 a un 80 % en peso de la composición total de agua y de aproximadamente un 0,1 a un 99 %, preferentemente de aproximadamente un 0,1 a un 80 %, más preferentemente de aproximadamente un 0,5 a un 75 % en peso de la composición total de aceite. En el caso en el que la composición sea anhidra, ésta puede comprender de aproximadamente un 0,1 a un 90 % en peso de aceite y de aproximadamente un 0,1 a un 75 % en peso de otros ingredientes tales como pigmentos, polvos, disolventes no jugo acuosos (tales como alcoholes mono-, di-, o polihídricos, etc. En el caso de que la composición esté en forma de un gel, solución o suspensión de base acuosa, éste puede comprender de aproximadamente un 0,1 a un 99 % en peso de agua y de aproximadamente un 0,1 a un 75 % en peso de otros ingredientes tales como agentes botánicos, disolventes no acuosos, etc.

El vehículo o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables pueden estar presentes en la composición tópica o cosmética de la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 99,9 %, preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 99,5 %, más preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 99 %, y lo más preferentemente de aproximadamente un 10 % a un 90 % en peso total de la composición tópica o cosmética.

La composición tópica o cosmética puede contener uno o más agentes activos para el cuidado de la piel agentes que proporcionan beneficios a la piel, en lugar de mejorar simplemente las características físicas o estéticas de la composición tópica. Si estuvieran presentes, tales agentes activos para el cuidado de la piel pueden variar de aproximadamente un 0,01 a un 50 %, preferentemente de aproximadamente un 0,05 a un 35 % en peso de la composición total. Los aditivos para el cuidado de la piel a modo de ejemplo que se pueden usar en las composiciones tópicas o cosméticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: protectores solares químicos o físicos, agentes autobronceadores tales como dihidroxiacetona, agentes antiacné (por ejemplo, resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, y similares), agentes inhibidores de enzimas, agentes estimulantes del colágeno, agentes para la erradicación de manchas de edad y queratosis, agentes analgésicos, anestésicos, antimicrobianos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antilevadura, agentes antifúngicos y agentes antivirales), agentes anticaspa, agentes antidermatitis, agentes antipruríticos, antieméticos, agentes antiinflamatorios, agentes antihiperqueratolíticos, antitranspirantes, agentes antipsoriáticos, agentes antiseborreicos, agentes antihistamínicos, agentes aclaradores de la piel, agentes despigmentantes, agentes para calmar/curar la piel (por ejemplo, extracto de aloe vera, alantoína, y similares), corticosteroides, hormonas, proteínas o péptidos, vitaminas y derivados de los mismos (por ejemplo, vitamina A, vitamina E, vitamina B₃, vitamina B₅, y similares), exfoliantes, retinoides (por ejemplo, ácido retinoico y retinol), farnesol, bisabolol, fitantriol, glicerol, urea, guanidina (por ejemplo, amino guanidina), clotrimazol, ketoconazol, miconozol, griseofulvina, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclocilina, minociclina, hidroquinona, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolina, albuterol, hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona y 17-butilato de hidrocortisona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, peróxido de benzoílo, crotamitón, propranolol, prometazina, y mezclas o derivados de los mismos. En una realización preferente, pero no necesaria de la presente invención, la composición tópica comprende uno o más agentes activos para el cuidado de la piel seleccionados entre el grupo que consiste en agentes de protección solar, agentes autobronceadores, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antiacné, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes de aclaramiento de la piel, proteínas o péptidos, vitaminas y derivados de los mismos, exfoliantes, ingredientes que estimulan la reparación del ADN, ingredientes que proporcionan protección inmunológica, ingredientes que estimulan la renovación celular, ingredientes que estimulan la reparación de la barrera cutánea, agentes hidratantes y mezclas de los mismos.

En una realización preferente de la presente invención, la composición tópica o cosmética es una composición de protección solar que comprende partículas compuestas que contienen partículas de núcleo formadas por óxido de cinc, dióxido de titanio, o ambos. Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, se sabe que las partículas de óxido de cinc o dióxido de titanio tienen características fotoprotectoras y por lo tanto se pueden usar como agentes físicos de protección solar, pero sus usos en composiciones tópicas o cosméticas son limitados

debido a su fotoactividad, es decir, su tendencia a provocar la generación de especies reactivas del oxígeno después de la exposición a la luz UV, que puede degradar o de otro modo interferir con ciertos ingredientes cosméticos orgánicos o agentes activos para el cuidado de la piel que son susceptibles de descomposición o degradación oxidativa. El tratamiento o la modificación de las partículas de óxido de cinc y/o de dióxido de titanio, tal como se describe en la presente invención, elimina o reduce de forma eficaz las especies reactivas del oxígeno generadas en las proximidades de tales partículas después de la exposición a UV, pero sin afectar de forma adversa a las propiedades de protección solar de las partículas de este tipo.

En consecuencia, las partículas compuestas de la presente invención que contienen óxido de cinc y/o dióxido de titanio se pueden preparar con ingredientes cosméticos orgánicos o aditivos para el cuidado de la piel que se sabe que son susceptibles de descomposición o degradación oxidativa para formar composiciones de protección solar estables un aumento significativo de la estabilidad general y periodo de almacenamiento prolongado. Por ejemplo, las partículas compuestas que contienen óxido de cinc y/o dióxido de titanio se pueden formular con uno o más colorantes orgánicos susceptibles de descomposición o degradación oxidativa para formar composiciones cosméticas con color que también tienen propiedades de protección solar. Para otro ejemplo, las partículas compuestas que contienen óxido de cinc y/o dióxido de titanio se pueden formular con uno o más agentes de protección solar orgánicos susceptibles de descomposición o degradación oxidativa, formando de este modo composiciones de protección solar que no solamente se caracterizan por altos valores de SPF (por ejemplo, SPF 30 o superior), sino también por un aumento de la estabilidad general sorprendente e inesperado la estabilidad general y periodo de almacenamiento prolongado. Si estuvieran presentes, estos agentes de protección solar orgánicos pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 45 % en peso de la composición total.

Los agentes de protección solar orgánicos que se pueden usar en combinación conjuntamente con las partículas compuestas de la presente invención que contienen TiO_2 y/o ZnO incluyen, pero no se limitan a protectores solares de UVA y UVB, tales como benzofenonas y derivados de las mismas (por ejemplo, benzofenona-3, dioxibenzona, sulisobenzona, octabenzona, benzofenonas sustituidas con hidroxilo y/o metoxi y ácidos benzofenonasulfónicos y sales de los mismos); derivados de ácido salicílico (por ejemplo, salicilato de etilenglicol, salicilato de trietanolamina, salicilato de octilo, salicilato de homomentilo, y salicilato de fenilo); ácido urocánico y derivados del mismo (por ejemplo, urocánico de etilo); ácido p-aminobenzoico (PABA) y derivados del mismo (por ejemplo, ésteres de etilo/isobutilo/glicerilo del mismo y p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, que también se denomina PABA de octildimetilo); antranilatos y derivados de los mismos (por ejemplo, o-aminobenzoatos y diversos ésteres del ácido aminobenzoico); derivados de benzalmalonato; derivados de benzoimidazol; imidazolininas; derivados de bis-benzazolido; dibenzoilmetanos y derivados de los mismos (por ejemplo, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, que normalmente se denomina "avobenzona", y 4-isopropil-dibenzoilmetano); benzoazol/benzodiazol/benzotriazoles y derivados de los mismos (por ejemplo, 2-(2-hidroxilo-5-metilfenil) benzotriazol y metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, que normalmente se denomina "Tinosorb M"); difenilacrilatos y derivados de los mismos (por ejemplo, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, que normalmente se denomina "octocrieno", y 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilo, que normalmente se denomina "etocrieno"); diésteres o poliésteres que contienen grupos sustitutivos de difenilmetileno o 9H-fluoreno; ácido 2-fenil-benzoimidazol-5-sulfónico (PBSA); 4,4-diarilbutadienos; cinamatos y derivados de los mismos (por ejemplo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, p-metoxicinamato de octilo, umbeliferona, metilumbeliferona, metilaceto-umbeliferona, esculetina, metilesculetina y dafnetina); canfores y derivados de los mismos (por ejemplo, 3-bencilidencanfor, 4-metilbencilidencanfor, poliacrilamidometil bencilidencanfor, ácido benciliden canfor sulfónico, y ácido tereftaliliden diccanfor sulfónico, que normalmente se denomina "Encamsule"); triazinas y derivados de las mismas (por ejemplo, 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, que normalmente se denomina "Tinosorb S"); naftalatos y derivados de los mismos (por ejemplo, 2,6-naftalato de dietilhexilo); naftolsulfonatos y derivados de los mismos (por ejemplo, sales sódicas de los ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); dibenzalacetona y benzalacetona; difenilbutadienos y derivados de los mismos; ácido di-hidroxi-naftoico y sales del mismo; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (por ejemplo, derivados de 7-hidroxilo, 7-metilo, y 3-fenilo de la misma); azoles/diazoles/triazoles y derivados de los mismos (por ejemplo, 2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, y diversos aril benzotriazoles); quinina y derivados de la misma (por ejemplo, sales de bisulfato, sulfato, cloruro, oleato, y tanato de la misma); quinolina y derivados de la misma (por ejemplo, sales de 2-fenilquinolina y 8-hidroxiquinoline); ácido tánico y derivados del mismo (por ejemplo, derivados de hexaetiléter del mismo); hidroquinona y derivados de la misma; ácido úrico y derivados del mismo; ácido vilóurico y derivados del mismo; y mezclas o combinaciones de los mismos. Las sales y las formas neutralizadas de otro modo de ciertos protectores solares ácidos del listado mencionado anteriormente en el presente documento también son útiles en el presente documento. Estos agentes de protección solar orgánicos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. Además, otros extractos animales o vegetales conocidos que tienen capacidad de absorber luz UV se pueden usar de forma adecuada, solos o en combinación.

Los agentes de protección solar orgánicos que son particularmente útiles para la práctica de la presente invención son: 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, salicilato de 2-etilhexilo, 3,3,5-trimetilciclohexilsalicilato, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, 2-hidroxilo-4-metoxibenzofenona, 2,2-dihidroxilo-4-metoxibenzofenona, 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, ácido tereftaliliden diccanfor sulfónico, 2,6-naftalato de dietilhexilo, trioleato de digaloilo, 4-[bis(hidroxipropil)]aminobenzoato de etilo, p-aminobenzoato de glicerol, antranilato de metilo, ácido p-

dimetilaminobenzoico o aminobenzoato, p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfoniobenzoxazoico, y mezclas o combinaciones de los mismos. Preferentemente, el 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano se proporciona en las composiciones de protección solar de la presente invención, ya sea con partículas compuestas que contienen TiO₂, o partículas compuestas que contienen ZnO, o ambas. Más preferentemente, las composiciones de protección solar de la presente invención incluyen adicionalmente un segundo agente de protección solar orgánico seleccionado entre los listados que se han proporcionado anteriormente en el presente documento.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede contener uno o más aceites, que pueden ser silicona, orgánicos, o mezclas de los mismos. Si están presentes, tales aceites pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 99 % en peso de la composición total e incluyen siliconas volátiles o no volátiles tales como ciclometicona; metil trimeticona; octametiltrisiloxano; decametiltetrasiloxano; dodecametilpentasiloxano; dimeticona; fenil trimeticona trimetilsiloxifenil dimeticona; fenil dimeticona; cetil dimeticona; copoliol de dimeticona, copoliol de cetil dimeticona; siliconas gliceroladas tales como lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona; o mezclas de los mismos. Los ésteres adecuados incluyen mono-, di- o triésteres de ácidos grasos C4-30 y alcoholes C1-20 mono-, di- o polihidricos, tales como ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, estearilo, behenilo e isoestearilo) de glicerina, o ésteres de ácidos grasos de ácidos alfa hidroxílicos tales como ácido cítrico, málico, o láctico y similares. Los hidrocarburos adecuados incluyen olefinas monoméricas o poliméricas o alfa olefinas, tales como poliisobuteno, polideceno, polibuteno, o derivados hidrogenados de los mismos.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender uno o más agentes humectantes. Si están presentes, pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 20 % en peso de la composición total e incluyen glicoles de alquileo C1-4 tales como butileno, propileno, etilenglicol, glicerina y similares.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede contener una o más ceras que tengan preferentemente un punto de fusión que varíe entre aproximadamente 30 y 150 °C. Si están presentes, las ceras de este tipo pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 45 % en peso de la composición total e incluyen ceras animales, vegetales, minerales o siliconas. Los ejemplos incluyen alquil dimeticonas estearil dimeticona, candelilla, polietileno, ozocerita, cera de abejas, y similares.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender uno o más elastómeros de organosiloxano, ya sea emulsionantes o no emulsionantes. Si están presentes, los elastómeros de este tipo pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 30 % en peso de la composición total. Los ejemplos de elastómeros adecuados incluyen polímero cruzado de dimeticona/vinilo; polímero cruzado de dimeticona/dimeticona PEG/PPG 10/15; y similares.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede incluir uno o más pigmentos o polvos o mezclas de los mismos. Si está presente, los intervalos sugeridos de tales pigmentos o polvos son de aproximadamente un 0,1 a un 85 % en peso de la composición total. Los tamaños de partícula de los pigmentos o polvos de este tipo pueden variar de aproximadamente 0,05 a 200 micrómetros pero preferentemente son de aproximadamente 50-100 micrómetros. Los ejemplos de pigmentos incluyen pigmentos orgánicos tales como colores D&C o FD&C con las lacas de los mismos incluyen colores azules, marrones, rojos, etc; u óxidos de hierro inorgánicos tales como óxidos de hierro de color marrón, amarillo, verde, rojo. Los polvos adecuados incluyen dióxido de titanio, nailon, PMMA, nitrato de boro, mica, y similares.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender uno o más tensioactivos no iónicos, en particular si la composición tópica o cosmética de la presente invención se proporciona en forma de emulsión. Si están presentes, los tensioactivos de este tipo pueden variar de aproximadamente un 0,1 a un 20 % en peso de la composición total. Los tensioactivos adecuados incluyen alcoholes C6-30 grasos etoxilados tales como steareth, beheneth, ceteth en los que el número que sigue a cada uno de los tensioactivos se refiere al número de grupos de óxido de etileno repetitivos que pueden oscilar entre 2 y 250, por ejemplo steareth-2, beheneth-30 y así sucesivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una partícula compuesta que comprende una o más partículas de núcleo encapsuladas dentro de una cubierta polimérica, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo comprenden un material capaz de liberar radicales libres de oxígeno, en la que un primer antioxidante capaz de inactivar o neutralizar especies reactivas del oxígeno está co-encapsulado o co-atrapado con las partículas de núcleo dentro de la cubierta polimérica, y en la que un segundo antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel está revestido sobre la cubierta polimérica, y unido a dicha cubierta polimérica mediante cualquiera de enlaces químicos o físicos, y en la que dicha cubierta polimérica está formada a partir de un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéster, poliamida, polifitalamida, poliimida, policarbonato, policetona, acetato de celulosa, polisulfona, sulfuro de polifenileno, óxidos de polifenileno, ácido poliláctico, polivinilpirrolidona, poliestireno, poliacrilonitrilo, poliácridamida, polimetilmetacrilato, y poliácridato.
2. La partícula compuesta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo comprenden un óxido metálico, siendo seleccionado dicho óxido metálico preferentemente entre TiO_2 y ZnO .
3. La partícula compuesta de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el primer antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en neutralizadores de oxígeno singlete, neutralizadores de superóxido, neutralizadores de radical hidroxilo, y mezclas o combinaciones de los mismos.
4. La partícula compuesta de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el primer antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringilidenel malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso (EUK-134), ácido ferúlico, monofosfato del ácido ferúlico, extracto de *Ficus carica* (higo común), extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroxil dimetoxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-histidina, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de hoja de *Morinda citrifolia* (noni), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), extracto de *Punica granatum* (granada), quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, extracto de *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo), extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, tocoferol y ésteres del mismo, extracto de vainilla, polifenoles de nuez, preferentemente gamma-oryzanol, y mezclas o combinaciones de los mismos.
5. La partícula compuesta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el segundo antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Caesalpinia paraensis*, ácidos clorogénicos, extracto de *Polypodium leucotomos*, extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, maleato de ascorbil tocoferilo (2-CME), extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, aceite de flor de *Chamomilla recutita* (matricaria), catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringiliden malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso, ácido ferúlico, monofosfato del ácido ferúlico, extracto de *Ficus carica* (higo común), gamma-oryzanol, extracto de cáscara extracto de cáscara de *Garcinia mangostana*, glucosilrutina, extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroxil dimetoxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-histidina, extracto de semilla de *Helianthus annuus* (girasol), extracto de regaliz, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de corteza de *Mimosa tenuiflora*, extracto de hoja de *Morinda citrifolia* (noni), ácido nordihidroguaiaretico (NDGA), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), extracto de flor de *Nymphaea alba* (lirio de agua), extracto de semilla de *Oenothera biennis* (onagra), extracto de *Oryza sativa* (arroz), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de semilla de *Perilla ocymoides*, extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), extracto de fruto de *Pimpinella anisum* (anis), extracto de corteza de *Pinus pinaster* (pino marítimo francés), extracto de semilla de *Psoralea corylifolia*, extracto de *Punica granatum* (granada), quercetina, hidrato de quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, rutina hidrato, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, azida sódica, extracto de *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo),

extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, fermento de *Thermus thermophilus*, tocoferol y ésteres del mismo, tocotrienoles, ubiquinona, extracto de *Vaccinium myrtillus* (arándano), extracto de vainilla, polifenoles de nuez, extracto de wasabi, xantófila, preferentemente maleato de ascorbil tocoferilo, y mezclas o combinaciones de los mismos.

- 5 6. La partícula compuesta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende adicionalmente al menos un compuesto orgánico susceptible de descomposición o degradación oxidativa, siendo dicho compuesto orgánico seleccionado preferentemente entre un colorante orgánico o un agente de protección solar orgánico.
- 10 7. Una composición tópica que comprende una dispersión de partículas compuestas en un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, en la que cada una de dichas partículas compuestas comprende una o más partículas de núcleo encapsuladas dentro de una cubierta polimérica, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo comprenden un material capaz de liberar especies reactivas del oxígeno, en la que un primer antioxidante capaz de inactivar o neutralizar especies reactivas del oxígeno está co-encapsulado o co-atrapado con las partículas de núcleo dentro de la cubierta polimérica, y en la que un segundo antioxidante capaz de prevenir o reducir el daño oxidativo a la piel está revestido sobre la cubierta polimérica, y unido a dicha cubierta polimérica mediante cualquiera de enlaces químicos o físicos, y en la que dicha cubierta polimérica está formada a partir de un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéster, poliamida, polifitalamida, poliimida, policarbonato, policetona, acetato de celulosa, polisulfona, sulfuro de polifenileno, óxidos de polifenileno, ácido poliláctico, polivinilpirrolidona, poliestireno, poliacrilonitrilo, poliácridamida, polimetilmetacrilato, y poliácridato.
- 20 8. La partícula compuesta de acuerdo con la reivindicación 7, en la que al menos algunas de las partículas de núcleo comprenden un óxido metálico, siendo seleccionado dicho óxido metálico preferentemente entre TiO_2 y ZnO .
9. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el primer antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en neutralizadores de oxígeno singlete, neutralizadores de superóxido, neutralizadores de radical hidroxilo, y mezclas o combinaciones de los mismos.
- 25 10. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el primer antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringiliden malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso (EUK-134), ácido ferúlico, ácido ferúlico mono-fosfato, extracto de *Ficus carica* (higo común), extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroxil dimetoxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-histidina, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de hoja de *Morinda citrifolia* (noni), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), extracto de *Punica granatum* (granada), quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, extracto de *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo), extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, tocoferol y ésteres del mismo, extracto de vainilla, polifenoles de nuez, preferentemente gamma-oryzanol, y mezclas o combinaciones de los mismos.
- 45 11. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que el segundo antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Caesalpinia paraensis*, ácidos clorogénicos, extracto de *Polypodium leucotomos*, extracto de corteza de *Acacia catechu*, alfa-tocoferol, antocianinas, extracto de hoja de *Argania spinosa*, extracto de *Aronia* (aronia), ácido ascórbico y ésteres del mismo, maleato de ascorbil tocoferilo (2-CME), extracto de *Aspalathus linearis* (rooibos), baicalina, bakuchiol, extracto de bambú, extracto de hoja de bambú, benfotiamina, hidroxitolueno butilado (BHT), extracto de *Camellia sinensis*, aceite de flor de *Chamomilla recutita* (matricaria), catequinas, ácidos clorogénicos, extracto de *Chondrus crispus* (carragenano), extracto de cáscara de cítricos, extracto de cacao, polifenoles de cacao, extracto de arándano, descarboxi carnosina HCl, siringiliden malonato de dietilhexilo, galato de epigallocatequina (EGCG), cloruro de etilbisiminometilguayacol manganeso, ácido ferúlico, monofosfato del ácido ferúlico, extracto de *Ficus carica* (higo común), gamma-oryzanol, extracto de cáscara de *Garcinia mangostana*, glucosilrutina, extracto de pepita de uva, extracto de piel de uva, extracto de 4-hidroxi-isoleucina, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y fosfato del mismo, malonato de hidroxil dimetoxibencilo, extracto de *Hypoxis hemerocallidea* (patata africana), idebenona, kaempferol, extracto de semilla de kiwi, polvo de nuez de kola (cola), L-ergotioneína, L-histidina, extracto de semilla de *Helianthus annuus* (girasol), extracto de regaliz, ácido lipoico y ésteres del mismo, extracto de semilla de litchi, L-2-oxo-tiazolidina (OTZ), luteína, luteolina, gluconato de manganeso, manitol, extracto de corteza de *Mimosa tenuiflora*, extracto de hoja de *Morinda*
- 60

- citrifolia* (noni), ácido nordihidroguaiaretico (NDGA), miricetina, N-acetil cisteína (NAC), extracto de flor de *Nymphaea alba* (lirio de agua), extracto de semilla de *Oenothera biennis* (onagra), extracto de *Oryza sativa* (arroz), pentagaloilglucosa (PGG), extracto de semilla de *Perilla ocymoides*, (extracto de *Phyllanthus emblica* (grosellero de la India), extracto de fruto de *Pimpinella anisum* (anis), extracto de corteza de *Pinus pinaster* (pino marítimo francés),
- 5 extracto de semilla de *Psoralea corylifolia*, extracto de *Punica granatum* (granada), quercetina, hidrato de quercetina, quercitrina, extracto de vino tinto, resveratrol y derivados del mismo, extracto de *Ribes nigrum* (grosella negra), extracto de *Rhodiola rosea* (raíz dorada), extracto de fruto de *Rosa roxburghii* (rosa de castaño), extracto de romero, ácido rosmarínico, rutina, rutina hidrato, ácido salicílico, fosfato cíclico de saliciloilo, azida sódica, extracto de
- 10 *Scutellaria*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de *Siringa vulgaris* (Lilo), extracto de espinaca, tetrahidrocurcuminoides, fermento de *Thermus thermophilus*, tocoferol y ésteres del mismo, tocotrienoles, ubiquinona, extracto de *Vaccinium myrtillus* (arándano), extracto de vainilla, polifenoles de nuez, extracto de wasabi, xantófila, preferentemente maleato de ascorbil tocoferilo, y mezclas o combinaciones de los mismos.
12. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende
- 15 adicionalmente al menos un compuesto orgánico susceptible de descomposición o degradación oxidativa, siendo dicho compuesto orgánico seleccionado preferentemente entre un colorante orgánico y un agente de protección solar orgánico.

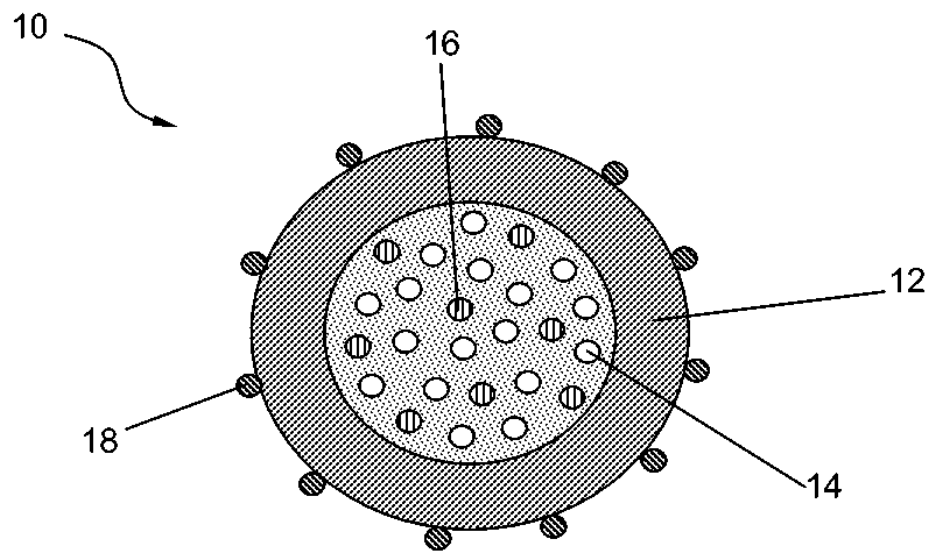


FIG. 1

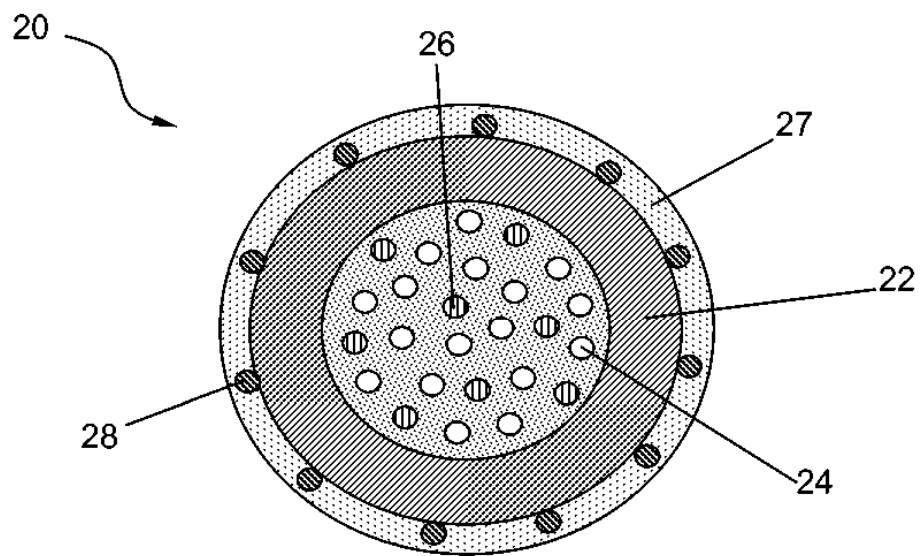


FIG. 2