

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/27** (2006.01)  
**A61K 8/29** (2006.01)  
**A61K 33/24** (2006.01)  
**A61K 33/30** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61K 8/81** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 8/02** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2008 PCT/US2008/083607**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009 WO09079135**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08863316 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2234583**

54 Título: **Composiciones que comprenden partículas sólidas atrapadas en microesferas poliméricas colapsadas y procedimientos para su fabricación**

30 Prioridad:

**17.12.2007 US 14235**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.06.2017**

73 Titular/es:

**ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)  
767 FIFTH AVENUE  
NEW YORK, NY 10153, US**

72 Inventor/es:

**SOJKA, MILAN F.;  
CUMMINS, PHILLIP;  
FTHENAKIS, CHRISTINA G. y  
XAVIER, JEAN HARRY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 620 455 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

Composiciones que comprenden partículas sólidas atrapadas en microesferas poliméricas colapsadas y procedimientos para su fabricación

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones tópicas que comprenden componentes en partículas estabilizados, así como procedimientos para su fabricación.

### Antecedentes de la invención

Las composiciones cosméticas o tópicas comprenden normalmente uno o más componentes en partículas, tales como por ejemplo pigmentos o colorantes, cargas, espesantes, agentes de filtro solar y similares.

- 10 Dichos componentes en partículas son generalmente insolubles en el disolvente o sistema vehículo correspondiente, y siendo así permanecen dispersados o suspendidos en las composiciones cosméticas o tópicas.

Sin embargo, siempre que se producen cambios en el pH y la temperatura del entorno circundante, las partículas dispersadas o suspendidas se pueden aglomerar entre sí y separarse por precipitación de la composición. Asimismo, cuanto más pequeño es el tamaño de partícula, mayor es el área superficial activa y más susceptibles son los componentes en partículas de interacciones adversas o interferencias con otros ingredientes o componentes de las composiciones cosméticas o tópicas, que pueden desestabilizar las composiciones cosméticas o tópicas o reducir su eficiencia global.

- 15 En el documento WO 07/038404 se describe una composición tópica que comprende microesferas huecas termoplásticas que tienen al menos un agente beneficioso para la piel atrapado en su interior. Dichas microesferas (disponibles en el mercado con la marca Expancel®) pueden ir revestidas con un revestimiento polimérico. Las microesferas tienen un núcleo hueco que está ocupado con un gas y se reemplaza al menos una porción de dicho gas por un agente beneficioso para la piel, utilizando un disolvente para abrir los poros en la superficie. El disolvente no es un disolvente fuertemente polar (no está recomendada acetona).

- 20 El documento EE.UU. 5.219.561 se refiere a una composición cosmética en forma de polvos compactados que comprende una dispersión de EXPANCEL® mezclada con pigmentos/polvos, tales como dióxido de titanio, una fase oleosa y/o agentes de estabilidad, así como ingredientes opcionales, mezclándose todo ello en combinación y compactándose después.

- 25 El documento EE.UU. 2007/071978 describe composiciones tópicas que comprenden microesferas huecas termoplásticas para la entrega de agentes beneficiosos para la piel atrapados en su interior. Dichas microesferas están disponibles en el mercado con la marca Expancel DE o Expancel WE.

- 30 Por lo tanto, existe una permanente necesidad de tratar y modificar los componentes en partículas de las composiciones cosméticas o tópicas con el fin de eliminar o mitigar los inconvenientes que se han descrito y mejorar la estabilidad global de las composiciones sin afectar adversamente las propiedades químicas o físicas de los componentes en partículas. R:\31700\31728 EP ELC\2 - EXAMEN\31728EP-OA3-Notificación 94(3) CBE\31728EP páginas de descripción 1 a 2a.doc

Existe asimismo la necesidad de mejorar las propiedades químicas y/o físicas de los componentes en partículas a través de un tratamiento o modificación superficial.

### Sumario de la invención

- 40 En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición tópica que comprende una dispersión de microesferas en un vehículo, cosmética o farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dichas microesferas una envuelta polimérica colapsada en la que están atrapadas una o más partículas sólidas.

En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una microesfera que comprende una envuelta polimérica colapsada en la que están atrapadas una o más partículas sólidas, estando revestida además la envuelta polimérica colapsada con una membrana impermeable a los líquidos.

- 45 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición de filtro solar tópica que comprende una dispersión de microesferas en un vehículo, cosmética o farmacéuticamente aceptable, comprendiendo cada una de las microesferas una envuelta polimérica colapsada en la que están atrapadas una o más partículas sólidas que comprenden dióxido de titanio, óxido de zinc o una combinación de los mismos.

- 50 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para modificar o tratar partículas sólidas que comprende:

(a) formar una mezcla gelificada mezclando ya sea de manera simultánea o sucesiva en cualquier orden: (1) microesferas huecas que comprenden individualmente una envuelta polimérica deformable en la que está atrapado un fluido expandible, (2) un disolvente orgánico polar capaz de hinchar, pero no disolver, las envueltas poliméricas de las microesferas huecas, siendo el disolvente orgánico polar acetona, y (3) partículas sólidas, en las que entran las moléculas del disolvente orgánico polar entre las cadenas poliméricas de la envuelta

- 55

polimérica e interrumpen los enlaces intermoleculares entre las cadenas, formando micro-canales en las envueltas de polímero hinchadas para permitir la entrada de las partículas sólidas en las microesferas huecas y la salida del fluido expandible de las mismas, formando así microesferas que comprenden individualmente una envuelta polimérica colapsada que tiene un tamaño de partícula medio comprendido en el intervalo de

(b) desgasificar la mezcla gelificada a presión reducida o en condiciones de vacío para retirar el fluido expandible de la mezcla gelificada;

(c) introducir agua en la mezcla gelificada desgasificada con suficiente agitación como para inactivar la mezcla gelificada para separar las microesferas entre sí; y

(d) retirar la acetona y el agua para dar como resultado un polvo que fluye libremente.

Otros aspectos y objetivos de la presente invención se harán más evidentes a partir de la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones que se exponen a continuación.

### **Breve descripción de los dibujos**

FIG. 1 son vistas esquemáticas de: (1) una microesfera hueca sin tratar con una envuelta polimérica deformable y un fluido expandible atrapado en su interior; y (2) una microesfera que contiene una envuelta polimérica colapsada que tiene partículas sólidas atrapadas en su interior y una membrana impermeable a los líquidos que la reviste por encima, que se forma a través del tratamiento de la microesfera hueca sin tratar de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

FIG. 2 es una imagen de Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) de las microesferas formadas por atrapamiento de partículas de  $\text{TiO}_2$  en microesferas EXPANCEL® de acuerdo con uno de los modos de realización de la presente invención.

FIG. 3 es un gráfico en el que se muestra el porcentaje de los cambios de color (%) de un colorante orgánico (Rojo 28) tras 22 horas de exposición a luz ultravioleta (UV), proporcionándose el colorante orgánico tanto en solitario como una muestra de control, como en combinación con varios tipos de partículas de  $\text{TiO}_2$ , incluyendo partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular (o desnudas) y partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera con oxidantes y sin oxidantes, de acuerdo con modos de realización alternativos de la presente invención.

FIG. 4 muestra los espectros de absorbancia de UV de composiciones de filtro solar que contienen partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular (o desnudas) o las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera de la presente invención tras la exposición a luz UV.

FIG. 5A muestra las curvas de foto-absorbancia de una composición de filtro solar que contiene partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular (o desnudas) y avobenzona tras la exposición a luz UV a varias intensidades.

FIG. 5B muestra las curvas de foto-absorbancia de una composición de filtro solar que contiene las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera de la presente invención y avobenzona, tras la exposición a luz UV a varias intensidades.

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

La presente invención proporciona componentes en partículas estabilizados que son útiles en composiciones cosméticas o tópicas, así como procedimientos para estabilizar componentes en partículas. Específicamente, los componentes en partículas están atrapados en microesferas poliméricas que tienen un tamaño de partícula medio que es al menos 10 veces mayor, preferentemente 20 veces, más preferentemente 50 veces, siendo lo más preferente 100 mayor que el tamaño de partícula medio de los propios componentes en partículas. Cada una de las microesferas comprende una envuelta polimérica colapsada que tiene atrapadas en su interior una o más partículas sólidas. Preferentemente, las propiedades físicas y/o químicas de las partículas sólidas atrapadas que conciernen o que están asociadas con la acción de la composición cosmética o tópica deseada no resultan afectadas adversamente, al mismo tiempo que las microesferas significativamente más grandes proporcionan una mejor estabilidad estructural y espacial.

El atrapamiento de las partículas sólidas se consigue en la presente invención proporcionando primero microesferas huecas con envueltas poliméricas deformables que llevan encapsulado dentro un fluido expandible, que se mezclan a continuación, ya sea de forma sucesiva en cualquier orden o simultáneamente, con un disolvente orgánico polar capaz de hinchar, pero no de disolver, las envueltas poliméricas de las microesferas huecas y las partículas sólidas que se han de atrapar. En virtud de esto, se forma una mezcla gelificada que contiene microesferas con envueltas poliméricas en un estado gelificado, suficientemente hinchadas como para tener micro-canales u orificios formados en ellas para permitir la entrada de las partículas sólidas en las microesferas. Dichos micro-canales u orificios en las envueltas poliméricas hinchadas de las microesferas permiten también la salida del fluido expandible desde las microesferas causando de este modo el aplastamiento inmediato o desmoronamiento de las envueltas poliméricas y atrapando las partículas sólidas en el interior de las microesferas. A continuación, se retiran el fluido expandible y el disolvente orgánico polar de la mezcla gelificada. Preferentemente, pero no necesariamente, se revisten las envueltas poliméricas colapsadas con un material que forma película para formar una membrana impermeable a los líquidos encima de ellas, que sirve para aislar las envueltas poliméricas colapsadas de las microesferas de cualquier disolvente del entorno circundante que pueda hinchar o afectar de otro modo la integridad estructural de dichas envueltas poliméricas. De este modo, las partículas sólidas pueden atraparse de forma segura en el interior de las

microesferas con un mínimo riesgo o sin riesgo de que se escape hacia fuera.

Las microesferas huecas tal como se proporcionan inicialmente (es decir, antes de mezclarlas con las partículas sólidas o el disolvente orgánico polar) son preferentemente microesferas poliméricas huecas expandibles, que contienen individualmente una envuelta polimérica deformable que es estanca a los gases y tienen encerrado o encapsulado dentro un fluido expandible. Con el calentamiento, el fluido encerrado o encapsulado puede expandirse volumétricamente para ejercer presión sobre la pared interior de la envuelta polimérica deformable. Al mismo tiempo, la temperatura elevada puede hacer que se ablande la envuelta polimérica, permitiendo de este modo que se expanda toda la microesfera de forma similar a un globo.

Las envueltas poliméricas deformables de las microesferas huecas pueden estar formadas de cualquier polímero reticulado o sin reticular, sintético o natural. Si el polímero está reticulado, preferentemente está débilmente reticulado. Preferentemente, pero no necesariamente, las envueltas poliméricas de las microesferas huecas comprenden al menos un polímero sintético obtenido por polimerización de uno o más monómeros etilénicamente insaturados para formar homopolímeros o copolímeros de monómeros o copolímeros etilénicamente insaturados de monómeros etilénicamente insaturados y uno o más grupos orgánicos. Entre los ejemplos de monómeros etilénicamente insaturados que son adecuados se incluyen por ejemplo cloruro de vinilideno, cloruro de vinilo, acrilonitrilo, ácido acrílico y sus correspondientes ésteres aromáticos o alifáticos de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, ácido metacrílico y sus correspondientes ésteres aromáticos o alifáticos de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, acrilamida, metacrilamida, vinil pirrolidona, alquenos como estireno, etileno, propileno, butileno, metilpenteno, 1,3-butadieno y similares. Las envueltas poliméricas de las microesferas huecas también pueden estar formadas de polímeros sintéticos adecuados, tales como poliésteres, poliamidas, polilftalamidas, poliimidas, policarbonatos, policetonas, acetato de celulosa, polisulfonas, polisulfuros de fenileno, polióxidos de fenileno, poliacidos lácticos, polivinilpirrolidona, poliestireno, poliacrilonitrilo, poliacrilamida, polimetacrilato de metilo, poliácrilatos y copolímeros de los polímeros enumerados. En un modo de realización particularmente preferente, las envueltas poliméricas deformables de las microesferas huecas están formadas de un copolímero de cloruro de vinilideno, acrilonitrilo y/o metacrilato de metilo.

El fluido expandible dentro de las microesferas huecas de la presente invención puede ser cualquier gas adecuado (p.ej. aire o nitrógeno) o hidrocarburos líquidos volátiles (p.ej. isobutano o isopentano). Preferentemente, el fluido expandible se selecciona del grupo que consiste en aire, nitrógeno, isobutano e isopentano. Más preferentemente, el fluido expandible es isobutano o isopentano.

Las microesferas huecas que tienen envueltas poliméricas deformables compuestas de un copolímero de cloruro de vinilideno, acrilonitrilo y metacrilato de metilo con un fluido expandible compuesto de isobutano o isopentano están disponibles en el mercado con la marca comercial EXPANCEL® de Expancel, Inc. en Duluth, Georgia. Las microesferas huecas EXPANCEL® están disponibles en diversas formas, p.ej. secas, húmedas, no expandidas o pre-expandidas. En la presente invención se pueden emplear tanto las microesferas secas no expandidas (EXPANCEL® DU) como las microesferas secas expandidas (EXPANCEL® DE) para atrapar y estabilizar partículas sólidas. Las microesferas EXPANCEL® DU tienen un tamaño de partícula medio comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 40 micrómetros y una densidad de aproximadamente 1-1,3 g/cm<sup>3</sup>. Las microesferas EXPANCEL® DE tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,03-0,07 g/cm<sup>3</sup>.

Se puede utilizar cualquier disolvente orgánico polar adecuado que pueda hinchar suficientemente, pero no disolver, las envueltas poliméricas de las microesferas huecas para tratar las microesferas huecas antes descritas. Entre los ejemplos de disolventes orgánicos polares que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención se incluyen, sin limitarse sólo a ellos: dimetilformamida, cloruro de dimetilo, tricloroetileno (TCE), cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo y metil etil cetona (MEK). Lo más preferente en la presente invención es acetona. Tras el mezclado con las microesferas huecas sin tratar, el disolvente orgánico polar puede hinchar las envueltas poliméricas de las microesferas huecas de manera significativa y convertir en virtud de ello las envueltas poliméricas estancas al gas de las microesferas huecas no tratadas al estado gelificado con múltiples micro-canales o poros formados en ellas.

Las partículas sólidas que han de atrapar y estabilizar de acuerdo con la presente invención pueden consistir en cualquier componente en partícula que se utilice habitualmente en las composiciones cosméticas o tópicas, entre los que se incluyen, sin limitarse sólo a ellos: pigmentos minerales y cargas, como por ejemplo, talco, caolín, mica, oxiclورو de bismuto, hidróxido de cromo, sulfato de bario, polimetacrilatos de metilo (PMMA), nitruro de boro, perlas de nylon, polvos poliméricos (p.ej. polvos BPD 500 compuestos de polímero reticulado diisocianato de hexametileno/trimetilol hexil lactona y sílice, disponibles en el mercado por Kobo Products, Inc. en South Plainfield, NJ), sílice, perlas de sílice, lacas colorantes (p.ej. aluminio o calcio), óxidos de metal (p.ej. óxido de hierro negro, amarillo o azul, óxido de cromo, óxido de zinc y dióxido de titanio), agentes de filtro solar físicos y químicos y otros polvos o partículas orgánicos o inorgánicos. Preferentemente, pero no necesariamente, las partículas sólidas se componen de un material capaz de generar radicales libres de oxígeno y, más preferentemente, un óxido de metal, como óxido de zinc o dióxido de titanio. Las partículas sólidas pueden presentar cualquier forma regular o irregular, como por ejemplo, esférica, cúbica, cilíndrica, plana, fibrosa y similares. El tamaño de partícula medio de las partículas sólidas, tal como se utilizan en la presente invención, deberá ser significativamente más pequeño que el de las microesferas huecas, de manera que las partículas sólidas pueden entrar fácilmente y quedar atrapadas en

las microesferas huecas. Preferentemente, el tamaño de partícula medio de las partículas sólidas es inferior a 1 micrómetro, más preferentemente de aproximadamente 0,001 micrómetros a aproximadamente 0,1 micrómetro, siendo lo más preferente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 micrómetros. Un ejemplo concreto preferente de partículas sólidas incluye partículas de dióxido de titanio modificadas con manganeso disponibles en el mercado con el nombre comercial Optisol™ de Croda, Inc. en Edison, NJ.

Se mezclan las microesferas huecas, el disolvente orgánico polar y las partículas sólidas, tal como se han descrito, ya sea simultánea o sucesivamente, para formar una mezcla gelificada. Si se mezclan de forma sucesiva, se pueden añadir los ingredientes y mezclar en cualquier orden adecuado. Por ejemplo, se pueden mezclar las microesferas huecas y las partículas sólidas primero, seguido de la adición del disolvente orgánico polar para formar una suspensión espesa. También por ejemplo, se pueden dispensar las partículas sólidas en el disolvente orgánico polar primero y, a continuación, mezclarse con las microesferas huecas. Según otro ejemplo más, se pueden añadir las microesferas huecas al disolvente orgánico polar para formar un gel primero y, a continuación, añadir las partículas sólidas al gel. En cualquier caso, todos los ingredientes se mezclan a fondo hasta formar una mezcla homogénea. La relación en peso entre las microesferas huecas y el disolvente orgánico polar es preferentemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:100, y más preferentemente de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:50, de manera que las envueltas poliméricas de las microesferas huecas se puedan hinchar suficientemente con el disolvente. La relación en peso entre las partículas sólidas y las microesferas huecas puede oscilar bastante entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 100:1, preferentemente entre aproximadamente 2:3 y aproximadamente 10:1, y más preferentemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1.

Dado que las envueltas poliméricas de las microesferas huecas se componen de un polímero no reticulado o débilmente reticulado, tal como se ha mencionado anteriormente, las moléculas del disolvente orgánico polar, que son suficientemente pequeñas con respecto a las moléculas poliméricas, pueden entrar entre las cadenas poliméricas, interrumpir los enlaces intermoleculares entre las cadenas poliméricas vecinas y soltar las cadenas poliméricas entre sí. En consecuencia, se hinchan las envueltas poliméricas de las microesferas huecas con el disolvente orgánico polar de manera que forman una mezcla gelificada que contiene redes porosas de cadenas poliméricas interconectadas que se extienden o se dispersan por todo el volumen del disolvente orgánico polar. Las envueltas poliméricas de las microesferas en dicho estado gelificado dejan de ser estancas al gas, y se hacen en cambio porosas, es decir, con micro-canales suficientemente grandes como para permitir la entrada de las partículas sólidas en las microesferas suficientemente hinchadas. Al mismo tiempo, el fluido expandible sale de estas microesferas a través de los micro-canales, haciendo que las envueltas poliméricas gelificadas se aplasten o se desmoronen con el resultado de microesferas contraídas con un volumen global significativamente menor. De esta manera, las partículas sólidas quedan atrapadas dentro de las envueltas poliméricas colapsadas de las microesferas contraídas.

Dichas microesferas contraídas tienen un tamaño de partícula medio comprendido entre aproximadamente 1 y 15 micrómetros y más preferentemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 8 micrómetros. Las microesferas contraídas tienen un tamaño significativamente menor que el de las microesferas huecas sin tratar. Asimismo, las microesferas contraídas dejan de ser huecas y, en cambio, ahora están cargadas con partículas sólidas no quedando ningún espacio vacío o muy poco. Al mismo tiempo, las envueltas poliméricas de las microesferas permanecen en estado gelificado, es decir, hinchadas por el disolvente orgánico polar. Es importante señalar que aunque las microesferas contraídas de la presente invención se modifican morfológica y volumétricamente a través del proceso de gelificación, permanecen como partículas separadas en la mezcla gelificada con poca o ninguna coalescencia. El posterior secado de la mezcla gelificada forma por lo tanto polvos que fluyen libremente que fluyen libremente finos que contienen microesferas con los límites superficiales bien definidos y el mínimo de aglutinación o aglomeración.

El proceso de gelificación, tal como se describe en el presente documento, es fundamentalmente diferente del proceso sol-gel perfectamente conocido. En un proceso sol-gel normal, se solubilizan primero precursores de alcóxido de metal y cloruro de metal para formar una solución (sol) y, a continuación, se someten a reacciones de hidrólisis y de policondensación para formar un sistema coloide compuesto de partículas sólidas dispersadas en un disolvente, seguido de evolución hacia la formación de una red inorgánica que contiene una fase líquida (gel), que se puede secar para retirar la fase líquida del gel formando de este modo un material poroso. En contraposición, el proceso de gelificación de la presente invención no implica reacciones de hidrólisis ni de policondensación, y forma una red de cadenas poliméricas hidrosolubles dispersada en el disolvente orgánico polar.

La mezcla gelificada, tal como se ha descrito, se puede someter a desgasificación, según lo cual, se somete la mezcla gelificada a presión reducida o condiciones de vacío para retirar el fluido expandible de la mezcla gelificada. A continuación, se puede añadir a la mezcla gelificada desgasificada un segundo disolvente que sea miscible con el disolvente orgánico polar previamente utilizado para hinchar/gelificar las microesferas con suficiente agitación, a fin de "inactivar" la mezcla gelificada separando las microesferas hinchadas entre sí. Por ejemplo, cuando el disolvente orgánico polar es acetona, el segundo disolvente puede ser agua, que es miscible con acetona. Como consecuencia de la inmiscibilidad entre el disolvente orgánico polar y el segundo disolvente, las microesferas pasan a estar más separadas en el espacio unas de otras y, por consiguiente, más dispersadas. Dicha mayor dispersión de las microesferas sirve para minimizar el riesgo de coalescencia durante el posterior secado de la mezcla gelificada. La mayor separación de las microesferas se puede conseguir a través de una etapa de filtración o centrifugación, que

es opcional para los fines de la presente invención.

Después de las etapas de desgasificación y apagado, preferentemente, se retiran tanto el disolvente orgánico polar como el segundo disolvente de la mezcla gelificada para formar polvos que fluyen libremente, secos que contienen las microesferas con las partículas sólidas atrapadas en su interior. La retirada del disolvente orgánico polar y el segundo disolvente se puede conseguir fácilmente a través de distintas técnicas de separación y/o secado perfectamente conocidas en la técnica, tales como decantación, centrifugación, filtración, extracción con disolvente, secado con aire, secado al vacío, liofilización, secado por pulverización, secado en lecho fluidizado, secado con fluido supercrítico, y similares. Las envueltas poliméricas hinchadas previamente con el disolvente orgánico polar y que se han hecho porosas con los micro-canales que se extienden en ellas, se contraen significativamente y pierden su porosidad después del secado. Dicho de otro modo, tras la etapa de secado se cierran los micro-canales que se habían formado a través de las envueltas poliméricas hinchadas de las microesferas durante la etapa de gelificación, atrapando en virtud de ello de manera segura las partículas sólidas en el interior de las microesferas. Para minimizar la aglomeración entre las microesferas secadas, se pueden someter además los polvos resultantes a molienda y tamizado a través de una o más rejillas.

Para eliminar o minimizar el posible riesgo de que se escapen las partículas sólidas atrapadas hacia fuera de las microesferas secadas, se revisten los polvos que fluyen libremente, secos resultantes o se tratan superficialmente de otro modo con un material de formación de película que forma una membrana impermeable a los líquidos sobre cada una de las microesferas secadas. De esta manera, las microesferas quedan selladas ante los disolventes del entorno circundante que puedan potencialmente volver a hinchar las envueltas poliméricas de las microesferas y causar el escape de las partículas sólidas atrapadas.

En la presente invención, se puede emplear cualquier material capaz de formar una membrana impermeable a los líquidos, ya sea hidrófila o hidrófoba. Entre los materiales adecuados se incluyen materiales de formación de película, tales como homo- o copolímeros sintéticos o naturales compuestos de monómeros etilénicamente insaturados, entre los que se incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico o sus ésteres de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, etileno, propileno o vinilpirrolidonas, gomas de silicona que son organosiloxanos que tienen generalmente una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 200.000 a 10.000.000 centipoises a temperatura ambiente; ceras animales, vegetales, de silicona o minerales, ésteres orgánicos o aceites de hidrocarburos, o resinas de silicona como silicato de trimetilsiloxi o polimetilsilsesquioxano; polímeros celulósicos; ácidos grasos (p.ej. ácido carboxílicos grasos que tienen de aproximadamente 6 a 40 átomos de carbono que pueden ser líquidos, sólidos o semi-sólidos a temperatura ambiente), alcoholes grasos (p.ej. alcoholes que tienen de 6 a 50 átomos de carbono que pueden ser líquidos, sólidos o semi-sólidos a temperatura ambiente) y materiales inorgánicos. Preferentemente, pero no necesariamente, el material de formación de película comprende un polímero de alquil silicona o, más específicamente, un alquilmetilsiloxano graso, como cetil dimeticona, estearil dimeticona o behenil dimeticona, u otros siloxanos modificados, tales como siliconas polioxilalquileniladas, denominadas típicamente dimeticona copoliol o cetil dimeticona copoliol. Por ejemplo, se puede utilizar como material de formación de película en la presente invención un polimetilhidrogensiloxano, disponible en el mercado por Dow Corning Corporation en Midland, MI con el nombre comercial Dow Corning® MH 1107 fluido. Este material de polimetilhidrogensiloxano es un líquido de silicona incoloro que se puede curar térmicamente en presencia de un catalizador (p.ej. octoato de zinc, octoato de hierro, dilaurato de dibutil estaño y octoato de estaño) para formar una membrana impermeable a los líquidos, sólida compuesta de dimeticona reticulada sobre las microesferas de la presente invención. También se pueden utilizar como materiales de formación de película en la presente invención para formar una membrana impermeable a los líquidos sobre las microesferas, por ejemplo, copolímeros de silicona disponibles en el comercio por Dow Corning con el nombre comercial BIO-PSA, que se forman por reacción de una resina de siloxano con un diorganosiloxano. Entre los distintos tipos de materiales BIO-PSA disponibles de Dow Corning, son de particular preferencia Dow Corning® 7-4404, 7-4405 y 7-4411 fluidos (que contienen sílice trimetilada tratada con dimetilsiloxano y dispersada en un disolvente cosméticamente aceptable como octametiltrisiloxano, isododecano o decametiltetrasiloxano).

Las microesferas resultantes con las partículas sólidas atrapadas en su interior y la membrana impermeable a los líquidos que las revisten por encima pueden tener un tamaño de partícula medio en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 micrómetros, más preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 micrómetros, siendo lo más preferente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 micrómetros, según se determina con un analizador del tamaño de partículas Malvern, disponible por Malvern Instrument en Worcestershire, RU. Las partículas sólidas atrapadas pueden constituir de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% del peso total de las microesferas resultantes, más preferentemente de 30% a aproximadamente 75% del peso total, siendo lo más preferente de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% del peso total. Las envueltas poliméricas pueden constituir de aproximadamente 5% a aproximadamente 75% del peso total de las microesferas resultantes, más preferentemente de 10% a aproximadamente 60% del peso total, siendo lo más preferente de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% del peso total. El material de revestimiento impermeable a los líquidos puede constituir de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% del peso total de las microesferas resultantes, más preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% del peso total, y siendo lo más preferente de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% del peso total.

La FIG.1 muestra a modo ilustrativo vistas esquemáticas de una microesfera hueca sin tratar 10 y una microesfera 20 de acuerdo con un modo de realización de la presente invención, que se ha formado tratando la microesfera

hueca sin tratar 10 con arreglo al procedimiento que se ha descrito anteriormente. Específicamente, la microesfera hueca sin tratar 10 incluye una envuelta polimérica estanca al gas y deformable 12 con un fluido expandible 14 atrapado en su interior. El diámetro de la microesfera hueca sin tratar 10 es aproximadamente 20 micrómetros. En contraposición, la microesfera 20 de la presente invención incluye una envuelta polimérica colapsada 22 con partículas sólidas 24 atrapadas en su interior y una membrana impermeable a los líquidos 24 que la reviste por encima. El diámetro de la microesfera 20 es significativamente más pequeño que el de la microesfera hueca sin tratar 10 y se encuentra aproximadamente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 micrómetros.

La FIG.2 muestra una imagen de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) de microesferas EXPANCEL® colapsadas con partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en su interior, formadas con arreglo al procedimiento de tratamiento de la presente solicitud, tal como se ha descrito anteriormente. La imagen SEM fue tomada con un aumento de 15KX.

Cuando se formulan en composiciones tópicas, las partículas sólidas atrapadas en la microesfera de la presente invención proporcionan diversas ventajas y beneficios que no están disponibles en sus equivalentes “desnudos” o sin encapsular. Por ejemplo, dado que las partículas sólidas atrapadas están hermetizadas ante potenciales ingredientes desestabilizantes o degradantes de la composición tópica, son significativamente más estables que sus equivalentes “desnudos” o no encapsulados. Asimismo, si las partículas sólidas son potencialmente capaces de degradar o interferir de otro modo con otros principios activos de la composición tópica, el atrapamiento de dichas partículas sólidas sirve para reducir la interferencia o degradación y mejora la estabilidad global de la composición tópica. El atrapamiento en las microesferas también puede alterar la hidrofobia o hidrofilia de las partículas sólidas y dar cabida a que dichas partículas sólidas se formulen en las fases acuosas, oleosa o de silicona, que normalmente son incompatibles con las partículas sólidas “desnudas” o sin encapsular. Es importante señalar que las propiedades químicas y/o físicas deseadas de las partículas sólidas deberán permanecer sustancialmente intactas con el atrapamiento que se ha descrito anteriormente.

Dado que las microesferas de la presente invención se forman por inmovilización de las partículas sólidas en las microesferas poliméricas huecas formadas previamente que se aplastan posteriormente durante el proceso de inmovilización, a diferencia de la formación *in situ* de revestimientos poliméricos o matrices en torno a las partículas sólidas convencional, las microesferas de la presente invención se caracterizan por tamaños de partícula sustancialmente más uniformes y una menor aglomeración entre las microesferas. Asimismo, el proceso de inmovilización de la presente invención permite el atrapamiento de partículas sólidas en microesferas de un tamaño muchas veces mayor que el de las propias partículas sólidas (p.ej. 10X, 20X, 50X, o 100X) en un período de tiempo relativamente corto, mientras que el proceso de formación de matriz o revestimiento *in situ* convencional consume mucho tiempo y tan solo sirve para formar microesferas de tamaños limitados.

Aunque se puede aplicar a cualquier ingrediente cosmético o tópico o componente de una forma sólida o en partículas, se cree que la presente invención es particularmente útil para estabilizar partículas sólidas capaces de generar radicales libres de oxígeno sin afectar adversamente a las propiedades deseables de dichas partículas, al mismo tiempo que eliminan cualquier posible interacción entre las partículas sólidas que generan radicales libres de oxígeno y los demás ingredientes cosméticos o tópicos de las formulaciones susceptibles de descomposición o degradación oxidante. Por ejemplo, se sabe que las partículas sólidas formadas de ciertos óxidos de metal, como óxido de zinc y dióxido de titanio, tienen características fotoprotectoras y se pueden utilizar por lo tanto como agentes de filtro solar físico. Sin embargo, se sabe que dichas partículas de óxido de metal en su estado “desnudo” o sin tratar liberan radicales libres de oxígeno al ser expuestos a la luz UV. Dichos radicales de oxígeno libres son oxidantes fuertes que pueden producir la degradación oxidante de otros componentes cosméticos o tópicos en el entorno circundante, tales como por ejemplo colorantes orgánicos o agentes de filtro solar orgánicos que son susceptibles normalmente de descomposición o degradación oxidante. Se ha demostrado que el atrapamiento de dichas partículas de óxido de metal que generan radicales libres de oxígeno en las microesferas de la presente invención es eficaz para eliminar o reducir la formación o liberación de radicales libres de oxígeno desde dichas partículas al ser expuestas a UV, sin afectar adversamente a las propiedades de filtro solar de dichas partículas de óxido de metal. En consecuencia, las partículas de óxido de metal atrapadas en la microesfera de la presente invención se pueden utilizar sin problema con compuestos orgánicos que, según se sabe, son susceptibles de descomposición o degradación oxidante para formar composiciones tópicas o cosméticas con una estabilidad global significativamente mejorada y un período de caducidad prolongado.

Las partículas sólidas atrapadas en la microesfera de la presente invención se pueden añadir directamente a cualquier vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable para formar una composición cosmética o tópica. Para los fines de la presente invención, los vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables son sustancias que son biológicamente compatibles con la piel humana y que se pueden utilizar para formular los principios activos que se han descrito anteriormente y/o después en una crema, un gel, una emulsión, un líquido, una suspensión, un polvo, un revestimiento de uñas, un aceite para la piel o una loción, que se puede aplicar tópicamente. En el caso en el que el vehículo cosméticamente aceptable sea en forma de emulsión, puede contener de aproximadamente 0,1 a 99%, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 95%, más preferentemente de aproximadamente 1 a 80% en peso de la composición total de agua y de aproximadamente 0,1 a 99%, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 80%, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 75% en peso de la composición total de aceite. En el caso en el que la composición sea anhidra, puede comprender de aproximadamente 0,1 a 90 % en peso de aceite y de aproximadamente 0,1 a 75 % en peso de otros ingredientes, tales como pigmentos, polvos, disolventes no acuosos

(como alcoholes mono-, di- y polihídricos, etc.). En el caso en el que la composición sea en forma de un gel de base acuosa, una solución o una suspensión, puede comprender de aproximadamente 0,1 a 99 % en peso de agua y de aproximadamente 0,1 a 75 % en peso de otros ingredientes, tales como ingredientes botánicos, disolventes no acuosos, etc.

- 5 Entre los componentes adecuados del vehículo farmacéutica o cosmética aceptable se incluyen, sin limitarse sólo a ellos: agentes humectantes, agentes astringentes, agentes quelantes, agentes secuestradores, emulsionantes/tensioactivos, emolientes, conservantes, estabilizantes, abrasivos, adsorbentes, espesantes, gelificantes, agentes solidificantes/estructurantes, agentes anti-apelmazantes, agentes antiespumantes, agentes de tampón/ajuste de pH, aglutinantes, formadores de película, agentes humectantes, pigmentos, opacificantes, aceites
- 10 esenciales, fragancias y compuestos aromáticos. El vehículo o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables pueden estar presentes en la composición tópica o cosmética de la presente invención en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99,9%, preferentemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,5%, más preferentemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 99%, siendo lo más preferente de aproximadamente 80% a 90% del peso total de la composición tópica o cosmética.
- 15 La composición tópica o cosmética puede contener uno o más aditivos para el cuidado de la piel, que son agentes que proporcionan beneficios a la piel, en lugar de mejorar simplemente las características físicas o estéticas de la composición tópica. Si están presentes, dichos aditivos de cuidado de la piel pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50%, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 35% en peso del total de la composición. Entre los ejemplos de aditivos para el cuidado de la piel que se pueden emplear en las composiciones
- 20 cosméticas de la presente invención se incluyen, sin limitarse solo a ellos: agentes de filtro, agentes autobronceadores, agentes anti-envejecimiento, agentes anti-arrugas, agentes anti-acné (p.ej. resorcinol, ácido salicílico y similares), agentes inhibidores de enzimas, agentes estimuladores de colágeno, agentes para erradicar las manchas de envejecimiento y la queratosis, analgésicos, anestésicos, antimicrobianos (p.ej. antibacterianos, agentes anti-levaduras, agentes antifúngicos y agentes antivíricos), agentes anticasca, agentes anti-dermatitis, agentes antipruríticos, antieméticos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-hiperqueratolíticos, anti-transpirantes, agentes antipsoriasis, agentes anti-seborreicos, agentes antihistamínicos, agentes aclarantes de la piel, agentes despigmentadores, agentes calmantes/cicatrizantes (p.ej., extracto de aloe vera, alantoína y similares), corticoesteroides, hormonas, antioxidantes, proteínas o péptidos, vitaminas y derivados de ellos (p.ej. vitamina A, vitamina E, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, y similares), exfoliantes, retinoides (p.ej., ácido retinoico y retinol) farnesol,
- 30 bisabolol, fitantriol, glicerina, urea, guanidina (p.ej., amino guanidina), clotrimazol, quetoconazol, miconozol, griseofulvina, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclocilina, minociclina, hidroquinona, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolina, albuterol, esteroides tópicos (p.ej., hidrocortisona, acetato-21 de hidrocortisona, valerato-17 de hidrocortisona y butirato-17 de hidrocortisona), valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, peróxido de benzoilo, crotamitona, propranolol, prometazina y mezclas o derivados de los mismos. En un modo de realización preferente, pero no necesario, de la presente invención, la composición tópica comprende uno o más principios activos de cuidado de la piel seleccionados del grupo que consiste en agentes de filtro solar, agentes autobronceadores, agentes anti-envejecimiento, agentes anti-arrugas, agentes anti-acné, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, agentes de aclarado de la piel, antioxidantes, proteínas o péptidos, vitaminas y derivados de las mismas, exfoliantes
- 40 y mezclas de ellos.

Por ejemplo, las composiciones tópicas o cosméticas de la presente invención pueden incluir uno o más antioxidantes, y más preferentemente uno o más extractos hidrosolubles de materiales biológicos que presentan una acción antioxidante. Si están presentes, dichos antioxidantes o extractos hidrosolubles con acción antioxidante pueden estar en un intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01 y 45%, preferentemente entre

45 aproximadamente 0,05 y 20%, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 15% en peso del total de la composición. Entre los ejemplos de extractos hidrosolubles que presentan una acción antioxidante adecuados se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, extractos de: artemia, fitosfingosina, raíz de polygonum cuspidatum, levadura como lisado de saccharomyces, fermento de thermos thermophilus, abedul (*Betula alba*), extracto (corteza) de mimosa tenuiflora, fruta, clavo, centeno, malta, maíz, espelta, mijo, cebada, avena, trigo, sésamo, comino, cúrcuma, cebolla verde, apio, ginseng, jengibre, regaliz, zanahoria, raíz de bupleurum, *Ginkgo biloba* (gingko), *Foeniculi Fructus* (hinojo), kiwi, bayas como *Morus bombycis* (mora), *Gentiana lutea* (genciana), algas como algas rojas, *Arctium lappa* (bardana), *Salvia officinalis* (salvia), *Lentinus edodes* (seta shiitake), *Perilla frutescens* (perilla), *Filipendula Multijuga*, *Fucus vesiculosus* (*Fucus*, algas marinas), hueso de melocotón, *Allium sativum* (ajo), *Poria cocos* (poria), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Mutan Cortex* (corteza de la raíz de peonía), *Pimpinella major*, *Lactuca sativa* (lechuga), *Astragalus membranaceus* (astrágalo) y *Rosmarinus officinalis* (romero), *Prunus amygdalus* (almendra), *Althea officinale* (malvavisco), aloe, *Rosae Fructus* (rosa vagabunda o *Rosa multiflora*), *Scutellaria baicalensis* (Huang qin), *Puerariae Radix* (raíz de *Pueraria lobata*), camomilas como *Chamomilla Flos* (manzanilla alemana), *Gardenia jasminoides* (zhii zi, *Gardenia Fructus*), *Sophora flavescens* Aiton (*Sophorae Radix*), clórela, salvado de arroz, *Paeoniae lactiflora* (peonía blanca), ziyu (*Sanguisorba officinalis*, pimpinela mayor), *Morus alba* (sang bai pi, mora), *Glicine max* (soja), *Camellia sinensis* (té), *Cartami Flos* (cártamo), *Aesculus hippocastanum* (castaña de indias), *Melissa officinalis* (melisa) y *Coicis Semen* (semilla de lágrima de Job var. ma-yuen), *Angelica keiskei*, *Arnica montana* (arnica), *Foeniculum officinale* (hinojo), *Isodon japonicus* Hara (*Hierba Isodonis*), *Daucus Carota* (zanahoria), *Oryza sativa* (arroz), *Crataegus cuneata* (espino japonés), *Acorus calamus* (cálamo aromático),

60

Crataegus oxycantha (espino), Juniperus communis, Ligusticum wallichii (Llantén chino), Swertiae Herba (Chirata), Tiliacra vulgaris (tomillo), Citrus reticulata (mandarina), Capsicum tincture, Angelicae sinensis (angelica), Aurantii Pericarpium (piel de naranja amarga), Ruscus aculeatus (rusco), Vitis vinifera (uvas), Tilia japonica (lima), Citrus junos y Rosa canina (rosal silvestre), cafeína, Cinnamomi Cortex (corteza de canela) y Eriobotrya japonica Lindl. (níspero japonés), Gambir, Equinácea, Felloendri Cortex (corteza de filodendro salvaje o filodendro amurense), Hipericum perforatum (hierba de San Juan), Citrus sinensis (naranja), Valeriana fauriei Briquet, Artemisia capillaris Thunb., Cucumis sativus (pepino), Geranii Herba (Geranio hiedra), Litospermum erythrorhizon Raíz roja., Hedera helix, Achillea millefolium (aquilea), Ziziphus jujuba (azofeifa), Calendula officinalis (botón de oro), Houltuynia cordata (Houltuyniae Herba, hojas de corazón Houltuynia), Potentilla erecta, Petroselinum crispum (perejil), Parietaria officinalis, Santalum album (sándalo), Prunus persica (melocotón), Centaurea cyanus (aciano), Eucaliptus globulus (eucalipto) y Lavandula angustifolia (lavanda), Persea americana (aguacate), Nasturtium officinalis (berro), Symphitum officinale (consuelda), Asarum sieboldii (jengibre silvestre), Xanthoxium piperitum (pimentero japonés), Rehmannia glutinosa (Rehmannia), Menta piperita (menta piperita), Syzygium aromaticum (clavo), Tussilago farfara (tusilago) y Haematoxilum campechianum (palo de tinte); té Oolong, Cinchona succirubra (quina roja), Betula verrucosa (abedul común) y Glechoma hederacea (hiedra terrestre), leche y jalea real, miel, cisteína y sus derivados, ácido ascórbico y sus derivados, hidroxibutilanisol, butilhidroxitolueno, ácido ferúlico y sus derivados, extracto de semilla de uva, extracto de corteza de pino, extracto de rábanos picantes, hidroquinonas, ácido rosmarínico, semilla de café robusta, ácido caféico, tocoferol y sus derivados, extracto de té verde, ADN sodio, ácido ribonucleico sodio, galatos de octilo, propilo y dodecilo, ácido úrico y derivados de tiopropionato.

En un modo de realización de la presente invención preferente, pero no necesario, se co-inmovilizan en las microesferas uno o más de los agentes antioxidantes, como los que se han enumerado, junto con los componentes en partículas de la presente invención. Dicha co-inmovilización se puede llevar a cabo por ejemplo mezclando dichos agentes antioxidantes con los componentes en partículas, las microesferas huecas y el disolvente orgánico polar durante la etapa de gelificación para formar una mezcla gelificada. Los agentes antioxidantes preferentes en particular para la co-inmovilización con los componentes en partículas de la presente invención incluyen por ejemplo tetrahidrocurcuminoides, maleato de ascorbil tocofenilo (también denominado 2-CME), extracto de semilla de uva y extracto de romero. Lo más preferente es una mezcla o combinación que contiene todos estos agentes antioxidantes particularmente preferentes en cantidades iguales o sustancialmente iguales para la puesta en práctica de la presente invención. Dichos agentes antioxidantes co-atrapados pueden barrer o abatir de una manera muy eficaz los radicales libres de oxígeno generados por las partículas de óxido de metal atrapadas debido a su contacto directo en ellas y la proximidad espacial.

Los agentes antioxidantes, tal como se han enumerado anteriormente, se pueden utilizar también para formar un revestimiento antioxidante sobre las microesferas que barrerá mejor o neutralizará los radicales libres de oxígeno liberados desde ellas. Asimismo, los agentes antioxidantes se pueden proporcionar en una forma solubilizada o dispersada en el vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable de la composición tópica o cosmética de la presente invención. Dichos agentes antioxidantes solubilizados o dispersados sirven para barrer o neutralizar los radicales libres de oxígeno dispersados en las composiciones tópicas o cosméticas, independientemente de cuál sea el origen de dichos radicales de oxígeno libres, mejorando aún más en virtud de ello la estabilidad global de las composiciones tópicas o cosméticas de la presente invención.

En un modo de realización particularmente preferente de la presente invención, la composición tópica o cosmética es una composición de filtro solar que comprende partículas de óxido de zinc atrapadas en la microesfera, o partículas de dióxido de titanio atrapadas en la microesfera, o ambos. Tal como se ha mencionado anteriormente, las partículas de óxido de zinc o dióxido de titanio son conocidas por sus características fotoprotectoras y por lo tanto, se pueden utilizar como agentes de filtro solar físico, si bien sus usos en composiciones tópicas o cosméticas están limitadas debido a su foto-actividad, es decir, su tendencia a liberar radicales de oxígeno libres tras la exposición a luz UV, que pueden degradar o interferir de otra forma con determinados ingredientes cosméticos orgánicos o principios activos del cuidado de la piel que son susceptibles de descomposición o degradación oxidante. El atrapamiento de partículas de óxido de zinc y/o dióxido de titanio en las microesferas, tal como se describe en la presente invención, elimina o reduce eficazmente los radicales de oxígeno libres desde dichas partículas tras la exposición a UV, pero sin afectar adversamente a las propiedades de filtro solar de dichas partículas.

En consecuencia, las partículas de óxido de zinc y/o dióxido de titanio atrapadas en la microesfera de la presente invención se pueden formular fácilmente con ingredientes cosméticos orgánicos o aditivos de cuidado de la piel que son conocidos por su susceptibilidad a la descomposición o degradación oxidante para formar composiciones de filtro solar estables con una estabilidad global significativamente mejorada y un período de caducidad prolongado. Por ejemplo, las partículas de óxido de zinc y/o dióxido de titanio atrapadas en la microesfera de la presente invención se pueden formular con uno o más colorantes orgánicos susceptibles de descomposición o degradación oxidante para formar composiciones cosméticas con color que también tienen propiedades de filtro solar. También como ejemplo, las partículas de óxido de zinc y/o dióxido de titanio atrapadas en la microesfera de la presente invención se pueden formular con uno o más agentes de filtro solar orgánicos susceptibles de descomposición o degradación oxidante, formando en virtud de ello composiciones de filtro solar que no solamente se caracterizan por valores FPS altos (p.ej. FPS 30 o más), sino que además, de manera sorprendente e inesperada, mejoran la estabilidad global y tienen un período de caducidad prolongado. Si están presentes, dichos agentes de filtro solar

orgánicos pueden estar en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y 45% en peso del total de la composición.

Entre los ejemplos de agentes de filtro solar orgánicos que se pueden utilizar en combinación con las partículas de óxido de zinc o dióxido de titanio atrapadas en la microesfera de la presente invención se incluyen, pero sin limitarse a ellas, filtros solares de UVA y UVB, tales como benzofenonas y derivados de ellas (p.ej., benzofenona-3, dioxibenzona, sulisobenzona, octabenzona, benzofenonas hidroxí- y/o metoxi-sustituídas y ácidos benzofenonasulfónicos y sales de los mismos); derivados de ácido salicílico (p.ej. salicilato de etilen glicol, salicilato de trietanolamina, salicilato de octilo, salicilato de homometilo y salicilato de fenilo); ácido urocánico y derivados del mismo (p.ej. urocánico de etilo); ácido p-aminobenzoico (PABA) y derivados del mismo (p.ej. ésteres etílico/isobutílico/glicerílico del mismo y p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, que también se denomina PABA de octildimetilo); antranilatos y derivados de los mismos (p.ej. o-amino-benzoatos y diversos ésteres de ácido amino-benzoico); derivados de benzalmalonato; derivados de benzimidazol; derivados de ibis-benzazolino; dibenzoilmetanos y derivados de los mismos (p.ej. 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, que se denomina habitualmente "avobenzona" y 4-isopropil-dibenzoilmetano); benzoazol/benzodiazol/benzotriazoles y derivados de los mismos (p.ej. 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzotriazol y metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, que se denomina habitualmente "Tinosorb M"; difenilacrilatos y derivados de los mismos (p.ej. 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, que se denomina habitualmente "octocrileno" y 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etil, que se denomina habitualmente "etocrileno"); diésteres o poliésteres que contienen difenilmetileno o grupos de sustitución 9H-fluoreno; ácido 2-fenil-benzimidazol-5-sulfónico (PBSA); 4,4-diarilbutadienos; cinamatos y derivados de los mismos (p.ej. 2-etilhexil-p-metoxicinamato, octil-p-metoxicinamato, umbelliferona, metilacetoumbeliferona, esculetina, metilesculetina y dafnetina); alcanfor y derivados de los mismos (p.ej. 3-benciliden alcanfor, 4-metilbenciliden alcanfor, poliacrilamidometil benciliden alcanfor, ácido benciliden alcanfor sulfónico y ácido tereftaliden dialcanfor sulfónico, que se denomina habitualmente "Encamsule"); triazinas y derivados de las mismas (p.ej. 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazin, que se denomina habitualmente "Tinosorb S"); naftalatos y derivados de los mismos (p.ej. 2,6-naftalato de dietilhexilo; naftosulfonatos y derivados de los mismos (p.ej. sales de sodio de ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); dibenzalacetona y benzalacetona; difenilbutadienos y derivados de los mismos; ácido di-hidroxinaftoico y sales del mismo; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (p.ej., derivados 7-hidroxi, 7-metil, y 3-fenil del mismo); azoles/diazaoles/triazaoles y derivados de los mismos (p.ej., 2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, y diversos aril benzotriazoles); quinina y derivados de la misma (p.ej., sales bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato de la misma); quinolina y derivados de la misma (p.ej., sales 2-fenilquinolina y 8-hidroxiquinolina); ácido tánico y derivados del mismo (p.ej., derivados de éter hexaetílico del mismo); hidroquinona y derivados del mismo; ácido úrico y derivados del mismo; ácido vilourico y derivados del mismo y mezclas o combinaciones de ellos. Son útiles asimismo en la presente invención sales y formas neutralizadas de otra forma de determinados filtros solares ácidos de la lista que se ha enumerado anteriormente. Se pueden utilizar estos agentes de filtro solar orgánicos solos o combinando dos o más de ellos. Además, es posible utilizar otros extractos animales o vegetales que tengan la capacidad de absorber la luz UV en solitario o en combinación.

Los agentes de filtro solar orgánicos que son particularmente útiles en la práctica de la presente invención son: 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexil, salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, ácido tereftaliliden dialcanfor sulfónico, 2,6-naftalato de dietilhexilo, digaloltrioleato, 4-[bis(hidroxipropil)]aminobenzoato de etilo, p-aminobenzoato de glicerol, metilantranilato, ácido p-dimetilaminobenzoico o aminobenzoato, p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbenzimidazole-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfoniobenzoxazoico, y mezclas y combinaciones de los mismos. Preferentemente, se proporciona en las composiciones de filtro solar de la presente invención 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano, o bien con dióxido de titanio atrapado en las microesferas o bien con óxido de titanio atrapado en las microesferas, o ambos. Más preferentemente, las composiciones de filtro solar de la presente invención pueden incluir además un segundo agente de filtro solar orgánico seleccionado de la lista anteriormente expuesta.

Los agentes de filtro solar orgánicos antes descritos se pueden solubilizar o dispersar libremente en el vehículo cosmético o farmacéuticamente aceptable de las composiciones tópicas o cosméticas de la presente solicitud. Alternativamente, los agentes de filtro solar orgánicos se pueden proporcionar en una forma protegida, es decir, encapsulados en estructuras de protección. Por ejemplo, los agentes de filtro solar orgánicos se pueden encapsular o atrapar en microesferas adicionales similares a las que se han descrito, es decir, con envueltas poliméricas colapsadas. De esta forma, los agentes de filtro solar orgánicos quedan mejor protegidos ante los radicales libres de oxígeno y otros radicales del entorno circundante que puedan desestabilizar o degradar dichos agentes de filtro orgánicos.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede contener uno o más aceites, que pueden consistir en silicona orgánicos, o mezclas de ellos. Si están presentes, dichos aceites pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 99% en peso de la composición total, y entre ellos se incluyen siliconas volátiles y no volátiles como ciclometicona; metil trimeticona; octametiltrisiloxano; decametiltetrasiloxano; dodecametilpentasiloxano; dimeticona; fenil trimeticona trimetilsiloxifenil dimeticona; fenil dimeticona; cetil

- 5 dimeticona; dimeticona copoliol, cetil dimeticona copoliol; siliconas gliceroladas como lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona; o mezclas de las mismas. Entre los ésteres adecuados se incluyen mono-, di-, o triésteres de ácidos grasos de C4-30 y alcoholes mono-, di- o polihídricos de C1-20, como esteres de ácido graso (p.ej. estearílico, behenílico e isoestearílico) de glicerina, o ésteres de ácido graso de ácidos alfa hidroxílicos como ácidos cítrico, málico o láctico y similares. Entre los hidrocarburos adecuados se incluyen olefinas monoméricas o poliméricas o alfa olefinas, como poliisobuteno, polideceno, polibuteno o derivados hidrogenados de los mismos.

El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender uno o más humectantes. Si están presentes, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 20% en peso del total de la composición y entre ellos se incluyen alquilen glicoles de C1-4 como butileno, propileno, etilen glicol, glicerina y similares.

- 10 El vehículo cosméticamente aceptable puede contener también una o más ceras, preferiblemente con un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 30 y 150° C. Si están presentes, dichas ceras se encuentran en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y 45% en peso de la composición total y entre ellas se incluyen ceras animales, vegetales, minerales o de silicona. Entre los ejemplos se incluyen alquil dimeticonas, estearil dimeticona, candelilla, polietileno, ozoquerita, cera de abeja y similares.
- 15 El vehículo cosméticamente aceptable puede comprender uno o más elastómeros de órgano siloxano, emulsionantes o no emulsionantes. Si están presentes, dichos elastómeros se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 30% en peso del total de la composición. Entre los ejemplos de elastómeros adecuados se incluyen polímero reticulado de dimeticona/dimeticona de vinilo; polímero reticulado dimeticona/ PEG/PPG 10/15 dimeticona; y similares.
- 20 El vehículo cosméticamente aceptable puede contener también uno o más pigmentos o polvos o mezclas de mismos. Si están presentes, los intervalos sugeridos para dichos pigmentos o polvos se encuentran entre aproximadamente 0,1 y 85% en peso de la composición total. Los tamaños de partícula de dichos pigmentos o polvos pueden estar en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,05 y 200 micrómetros pero preferentemente entre aproximadamente 50 y 100 micrómetros. Entre los ejemplos de dichos pigmentos se incluyen pigmentos orgánicos como los colores D&C o FD&C o lacas colorantes de los mismos, entre los que se incluyen azules, marrones, rojos, etc., u óxidos de hierro inorgánicos, tales como óxidos de hierro marrón, amarillo, verde, rojo. Entre los polvos adecuados se incluyen dióxido de titanio, nylon, PMMA, nitrato de boro, mica y similares.
- 25 pigmentos orgánicos como los colores D&C o FD&C o lacas colorantes de los mismos, entre los que se incluyen azules, marrones, rojos, etc., u óxidos de hierro inorgánicos, tales como óxidos de hierro marrón, amarillo, verde, rojo. Entre los polvos adecuados se incluyen dióxido de titanio, nylon, PMMA, nitrato de boro, mica y similares.

- 30 El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender uno o más tensioactivos no iónicos, en particular si se proporciona la composición tópica o cosmética de la presente invención en forma de emulsión. Si están presentes, dichos tensioactivos se encuentran en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y 20% en peso de la composición total. Entre los tensioactivos adecuados se incluyen alcoholes de C6-30 grasos etoxilados como estearet, beheneth, ceteh, en los que el número que sigue a cada uno de los tensioactivos se refiere al número de grupos de óxido de etileno que se repiten, que puede oscilar entre 2 y 250, p.ej. estearet-2, beneth-30, y así sucesivamente.

- 35 La presente invención se puede ilustrar mejor con los siguientes ejemplos no exhaustivos.

#### **Ejemplo I**

- Se coloca en una cámara de mezclado Expancel 551 DE 20 d 60 (DE 20 indica el tamaño de partícula medio de 20 micrómetros) - aproximadamente 800 g. Se añade acetona en una cantidad de aproximadamente 4.000 ml a 20 rpm. Se forma un gel y se añaden aproximadamente 343 g de dióxido de titanio ultrafino (D 50 2 micrómetros) al gel. Se combina hasta obtener una mezcla homogénea de dióxido de titanio y el gel. Se retira la acetona calentando la combinación en una cámara de vacío. Se inmovilizan las partículas de dióxido de titanio en las microesferas y se reviste por encima la capa exterior de las microesferas con aproximadamente 14 por ciento en peso de un polímero de silicona de Dow Corning 1107. Se mide el tamaño de partícula final de las microesferas que inmovilizan TiO<sub>2</sub> con un analizador del tamaño de partículas Malvern, disponible de Malvern Instrument Scirocco 2000 en Worcestershire, RU, siendo el resultado entre 5 y 8 micrómetros.
- 40
- 45

#### **Ejemplo II**

Siguiendo el proceso señalado en el Ejemplo I utilizando Expancel 461 DE 40 d 60 se obtuvo el mismo resultado, el tamaño de partícula final de las microesferas que inmovilizan TiO<sub>2</sub> oscila entre 5 y 8 micrómetros.

#### **Ejemplo III**

- 50 Se repitió el Ejemplo I con partículas sólidas irregulares de Dow Chemical Saran F 310 (Policloruro de vinilideno). Se llevó a cabo este experimento para poner a prueba la capacidad de las partículas de dispersarse en el polímero gelificado, independientemente de su forma o composición original.

**Ejemplo IV**

Se coloca Expancel 551 DE 20 d 60, aproximadamente 300 g en una cámara de mezclado. Se añade acetona en una cantidad de aproximadamente 2.550 ml a 20 rpm. Se forma un gel y se añaden al gel aproximadamente 463 g de dióxido de zinc ultrafino (D 50 2 micrómetros). Se combina hasta obtener una mezcla homogénea de dióxido de zinc y el gel. Se retira la acetona calentando la combinación en una cámara de vacío. Se inmovilizan las partículas de óxido de zinc en las microesferas y se reviste la capa exterior de la microesfera con aproximadamente 10 por ciento en peso de un fluido cosmético 7-4404 de Dow Corning. Se mide el tamaño de partícula final de microesferas que inmovilizan ZnO utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern, de Malvern Instrument en Worcestershire, RU siendo el resultado entre 5 y 8 micrómetros.

**Ejemplo V**

Se llevó a cabo un ensayo comparativo para determinar la fotodegradación de un colorante orgánico, en concreto rojo D&C No. 28 (o Rojo 28), con exposición de UV y en presencia de varias partículas de  $\text{TiO}_2$ , tanto sin encapsular (es decir, desnudas) como atrapadas con y sin antioxidante en las microesferas de la presente invención, tal como se han descrito anteriormente.

Específicamente, se proporcionó una solución en etanol que contenía 0,013 % peso de Rojo 28 como muestra de control. A continuación, se prepararon varias muestras comparativas que contenían respectivamente: (1) 0,011 % peso de Rojo 28 y 0,02 % peso de partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular o desnudo de un tamaño de partícula medio de aproximadamente 20-50 nm dispersadas en etanol; (2) 0,011 % peso de Rojo 28 y 0,04 % peso de microesferas de inmovilización de  $\text{TiO}_2$  con antioxidantes co-atrapados (que contienen dióxido de titanio, hidróxido de aluminio /ácido esteárico, copolímero de policloruro de vinilideno/ acrilonitrilo, meticona y tetrahidrocurcuminoides) dispersadas en etanol; y (3) 0,011 % peso de Rojo 28 y 0,04 % peso de microesferas de inmovilización de  $\text{TiO}_2$  sin ningún antioxidante (que contenían dióxido de titanio, hidróxido de aluminio/ácido esteárico, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo y meticona), dispersadas en etanol.

Se midieron la transmisión luminosa a una longitud de onda de aproximadamente 400-700 nm de la muestra de control y las muestras comparativas antes de la exposición a UV con un colorímetro Spectroflash SF600 Plus-CT disponible en el mercado por DataColor en Lawrenceville, NJ. Se expusieron la muestra de control y las muestras comparativas a luz UV de aproximadamente 275J. Tras la exposición a UV, se midió de nuevo la transmisión luminosa a 400-700 nm de la muestra de control y las muestras comparativas y se comparó con los valores de transmisión luminosa antes de la exposición a UV, y se calcularon en función de esas medidas los cambios de color DE de aproximadamente 7,34 para la muestra de control, 9,32 para las microesferas de inmovilización de  $\text{TiO}_2$  sin ningún antioxidante, 3,89 para las microesferas de inmovilización de  $\text{TiO}_2$  con antioxidantes co-atrapados y 82,77 para partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular o desnudas.

La FIG.3 es un gráfico en el que se muestra el porcentaje de los cambios de color de varias muestras descritas anteriormente, que incluyen (de izquierda a derecha): la muestra de control, la muestra comparativa (1) la muestra comparativa (2) y la muestra comparativa (3). A la vista de la FIG. 3 es evidente que cuando se combinaron partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular o desnudas, gran parte del colorante Rojo 28 se degradó con la exposición a UV, y en cambio el atrapamiento de las partículas de  $\text{TiO}_2$  en las microesferas de la presente invención, tanto con oxidantes como sin ellos, redujo eficazmente la degradación de dicho tinte orgánico a un nivel que resultó comparable al de la muestra de control o menor con respecto a la muestra de control.

**Ejemplo VI**

Se llevó a cabo un ensayo comparativo para determinar los espectros de absorbancia de partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular (o desnudas) y las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesferas de la presente invención.

Se prepararon las dos fórmulas (I y II) que se exponen a continuación, una de las cuales contenía partículas de  $\text{TiO}_2$  desnudas y la otra, las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera de la presente invención:

Componentes	% en peso en la Fórmula I (con $\text{TiO}_2$ desnudo)	% en peso en la Fórmula II (con $\text{TiO}_2$ atrapado)
Agua desionizada	35,07	30,59
$\text{TiO}_2$ desnudo (dióxido de titanio/hidróxido de aluminio /ácido esteárico en citrato de trioctildodecilo)	17,40	--
$\text{TiO}_2$ atrapado en microesfera (dióxido de titanio, hidróxido de aluminio/ácido esteárico, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo, y meticona)	--	13,00
Butilen glicol	8,00	8,00

(continuación)

Componentes	% en peso en la Fórmula I (con TiO <sub>2</sub> desnudo)	% en peso en la Fórmula II (con TiO <sub>2</sub> atrapado)
Ciclopentasiloxano	7,00	6,00
Triisosteato de isopropil titanio /benzoato de alquilo C <sub>12</sub> - C <sub>15</sub> / 6-poliricinoleato de poliglicerilo /óxido de zinc /caprilil meticona	6,00	6,00
Tricaprilina	3,42	3,00
Citrato de trioctildodecilo	2,75	11,52
Estearat-2	2,42	2,42
Citrato de tricaprilo	2,00	2,50
Sílice	2,00	2,00
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritrito	2,00	2,00
Estearil dimeticona	1,93	1,93
Lecitina	1,00	1,00
Sulfato de calcio	1,00	1,00
Dióxido de titanio /meticona	1,00	1,00
Sulfato de bario	1,00	1,00
Triestearato de sorbitano	0,77	0,77
Silicato de magnesio y aluminio	0,60	0,60
Borosilicato de plata	0,50	0,50
Dimeticona	0,50	0,50
Estearato de PEG-40	0,41	0,41
Ceteth-2	0,41	0,41
PEG/PPG-18/18 dimeticona	0,40	1,50
Goma xantana	0,40	0,40
Amarillo de óxido de hierro	0,40	0,33
Ácido fosfórico	0,30	0,30
Acetato de tocoferilo (Vitamina E)	0,25	0,25
Ascorbil fosfato de magnesio	0,25	0,25
Estearat-20	0,22	0,22
EDTA disódico	0,20	0,20
Pantetina	0,10	0,10
Estearato sódico	0,10	0,10
BHT	0,10	0,10
Bisabolol	0,05	0,05
Rojo de óxido de hierro	0,02	0,02
Negro de óxido de hierro	0,02	0,02

Se expusieron las dos fórmulas descritas a rayos UV de aproximadamente 225 J emitidos por un simulador solar Thermo Oriel – fabricado por Newport Corporation en Stanford, CT. Se midió la foto-absorbancia de las dos fórmulas durante la exposición a UV con un Radiómetro/Fotómetro fabricado por Light Technologies en Peabody, MA y se trazó el gráfico de la FIG. 4. A la vista de la FIG. 4, es evidente que en comparación con las partículas de TiO<sub>2</sub> sin encapsular o desnudas, las partículas de TiO<sub>2</sub> atrapadas en microesferas presentaron una absorbancia comparable

en el intervalo UVB (a una longitud de onda de aproximadamente 280-315 nm) y una absorbancia significativamente más alta en el intervalo UVA (a una longitud de onda de aproximadamente 315 nm-400 nm).

#### Ejemplo VII

- 5 Se llevó a cabo un ensayo comparativo para determinar la fotoestabilidad de 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano (Avobenzona) en presencia de partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular o desnudas y las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesferas de la presente invención.

Se prepararon las siguientes dos fórmulas (III y IV), una de las cuales contenía partículas de  $\text{TiO}_2$  sin encapsular o desnudas y la otra, las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesferas de la presente invención:

Componentes	% peso en la Fórmula III (con $\text{TiO}_2$ desnudo)	% peso en la Fórmula IV (con $\text{TiO}_2$ atrapado)
Agua desionizada	51,50	44,90
$\text{TiO}_2$ revestido (dióxido de titanio/hidróxido de aluminio/ácido esteárico en citrato de trioctildodecilo)	17,40	--
$\text{TiO}_2$ atrapado en microesfera (copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo, dióxido de titanio, ácido esteárico, hidróxido de aluminio y meticona)	--	13,00
Diheptanoato de neopentil glicol	9,50	9,50
Butilen glicol	4,00	4,00
Olivato de cetearilo /olivato de sorbitano	4,00	4,00
Aceite de nuez de Kukui	3,00	3,00
Avobenzona	3,00	3,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	3,00	3,00
Aceite de oliva hidrogenado /aceite de oliva/ insaponificables de aceite de oliva	2,00	2,00
Dimeticona	1,00	1,00
Alcohol cetílico	0,75	0,75
Borosilicato de plata	0,50	0,50
Goma xantana	0,25	0,25
EDTA disódico	0,10	0,10
Citrato de trioctildecilo	-	11,00

- 10 Se expusieron las dos fórmulas descritas a luz UV a varias intensidades, en concreto, 50 J, 90 J, y 275 J, emitidas por un simulador solar Thermo Oriel - Solar fabricado por Newport Corporation en Stratford, CT. Se midió la fotoabsorbancia de estas dos fórmulas antes y después de la exposición a UV con un Radiómetro/Fotómetro fabricado por International Light Technologies en Peabody, MA 01960. Se registró la fotoabsorbancia inicial de dichas fórmulas antes de la exposición UV como los valores basales. En la FIG.5 se muestran las curvas de foto-absorbancia de la Fórmula III en el estado inicial (es decir, antes de la exposición UV) y después de la exposición a luz UV a 50J, 90J, y 275J. En la FIG. 5B se muestran las curvas de foto-absorbancia de la Fórmula IV en el estado inicial (es decir, antes de la exposición UV) y después de la exposición a luz UV a 50J, 90J, y 275J.

- 15 Es evidente que cuando se combina con partículas de  $\text{TiO}_2$  desnudas, avobenzona es significativamente menos fotoestable que cuando se combina con las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesferas de la presente invención, tal como lo demuestra la reducción significativamente mayor de la fotoabsorbancia de la Fórmula III en comparación con la de la Fórmula IV tras la exposición a luz UV a una intensidad más alta (p.ej., 275J), tal como se muestra en las FIGS. 5A y 5B.

#### Ejemplo VIII

- 25 A continuación, se muestran varios ejemplos de fórmulas de filtros solares tópicos o cosméticos que contienen las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesferas o las partículas de  $\text{ZnO}$  atrapadas en microesferas de la presente

invención.

#### Fórmula de filtro solar 1

Esta loción facial es una emulsión aceite-en-agua que contiene las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado) en combinación con diversos agentes de filtro solar orgánicos, incluyendo Avobenzona:

5

Componentes	% peso
Agua desionizada	35,08
EDTA disódico	0,10
Dihidroacetato sódico	0,10
Acetil glucosamina	0,05
Cafeína	0,20
Butilen glicol	2,00
Dehidro-goma xantana	0,25
Avobenzona	3,00
Salicilato de etilhexilo	5,00
Benzofenona-3	5,00
Poliéster-8	3,00
Salicilato de butiloctilo	4,00
Copolímero maleato isopropilo/olefina $\text{C}_{30}\text{-C}_{38}$ /MA	0,75
Copolímero VP/eicoseno	0,75
Cetil fosfato potásico	1,00
Estearato de PEG-100	2,25
Estearato de glicerilo	1,50
Alcohol cetílico	0,75
Ácido esteárico	0,75
Homosalato	5,00
Aceite de nuez de Kukui	3,00
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritrito	1,50
Extracto de raíz de cúrcuma	0,01
$\text{TiO}_2$ atrapado en microesfera (dióxido de titanio, hidróxido de aluminio/ácido esteárico, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo y meticona)	6,00
Mica	5,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	2,00
Metil trimeticona	5,00
Caprylil meticona	1,50
Etilhexil glicerina	0,50
Fenoxietanol/caprilil glicol/ácido sórbico	0,85
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio /VP	0,20
Extracto de raíz de morera /extracto de <i>scutellaria baicalensis</i> /extracto de uva	0,10
Extracto de levadura	0,01
Proteína de suero	0,01
Fragancia	0,20

## Fórmula de filtro solar 2

Esta loción facial es una emulsión aceite-en-agua que contiene las partículas de ZnO atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado) en combinación con diversos agentes de filtro solar orgánicos, incluyendo Avobenzona:

Componentes	% peso
Agua desionizada	30,86
EDTA disódico	0,10
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritritilo	2,00
Butilen glicol	4,00
Goma xantana	0,20
Polímero reticulado de ácido acrílico /VP	0,25
Avobenzona	3,00
Salicilato de etilhexilo	5,00
Mica	5,00
Poliéster-8	3,00
Salicilato de butiloctilo	3,50
Diheptanoato de neopentil glicol	2,50
Copolímero de maleato de isopropilo/olefina C <sub>30</sub> -C <sub>38</sub> /MA	0,80
Octocrileno	2,79
Alcohol cetílico	0,75
Copolímero VP/eicoseno	0,50
Cetil fosfato potásico	1,00
Estearato de PEG-100	2,25
Estearato de glicerilo	1,50
Homosalato	5,00
Aceite de nuez de Kukui	6,00
Benzofenona-3	5,00
Copolímero estireno/acrilatos //laurato de PEG-8 //agua	1,00
ZnO atrapado en microesfera (óxido de zinc, isopropil titanio, triisoestearato, copolímero de policloruro de vinilideno/ acrilonitrilo y meticona)	6,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	2,00
Metil trimeticona	3,00
Caprilil meticona	1,50
Etilhexil glicerina	0,50
Fenoxietanol/caprilil glicol/ácido sórbico	0,85
Trimetamina	0,15

5

## Fórmula de filtro solar 3

Esta loción facial es una emulsión agua en silicona que contiene las partículas de TiO<sub>2</sub> atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado):

Componentes	% peso
Agua desionizada	41,68
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritrito	2,00
Butilen glicol	6,00
Goma xantana	0,25
Glicerina	2,00
Fenoxietanol/caprilil glicol	0,85
Fenoxietanol	0,20
Sulfato de magnesio	1,00
Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona	1,00
Dióxido de titanio /meticona	4,35
TiO <sub>2</sub> atrapado en microesfera (dióxido de titanio, copolímero de policloruro de vinilideno /acrilonitrilo /sílice trimetilada)	8,70
Polímero reticulado dimeticona// PEG-10/15 dimeticona	2,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	1,00
Polímero reticulado dimeticona/vinil dimeticona //metil trimeticona	1,50
Pantetilna	0,50
Acetato de tocoferilo	0,20
Dietilhexanoato de neopentil glicol	7,50
Polidietilsiloxano	3,00
Metil trimeticona	16,27

## Fórmula de filtro solar 4

- 5 Esta loción facial es una emulsión aceite-en-agua que contiene las partículas de TiO<sub>2</sub> atrapadas en microesfera de la presente invención con antioxidante co-atrapado en combinación con Avobenzona:

Componentes	% peso
Agua desionizada	39,15
EDTA disódico	0,10
Cafeína	0,20
Butilen glicol	3,00
Dehidro-goma xantana	0,30
Copolímero VP/eicoseno	0,75
Cetil fosfato potásico	1,00
Estearato de PEG-100	2,25
Estearato de glicerilo	1,50
Alcohol cetílico	0,75
Ácido esteárico	0,75
Aceite de nuez de Kukui	6,00
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritrito	1,50
Salicilato de butiloctilo	4,00
Diheptanoato de neopentil glicol	7,00

(continuación)

Componentes	% peso
Copolímero de maleato de isopropilo /olefina C <sub>30</sub> -C <sub>38</sub> /MA	0,75
Succinato de dioctilo	10,00
Avobenzona	3,00
Poliéster-8	3,00
TiO <sub>2</sub> atrapado en microesfera con antioxidantes (dióxido de titanio, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo/sílice trietilada y tetrahidrocurcuminoides)	6,00
Lauril PEG-9 poldimetilsiloxietil dimeticona	3,00
Metil trimeticona	5,00
Etilhexil glicerina	0,30
Fenoxietanol/caprilil glicol	0,50
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio/VP	0,20

## Fórmula de filtro solar 5

- 5 Esta loción facial es una emulsión aceite-en-agua que contiene las partículas de TiO<sub>2</sub> atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado) en combinación con diversos agentes de filtro solar orgánicos (sin Avobenzona):

Componentes	% peso
Agua desionizada	38,08
EDTA disódico	0,10
Dihidroacetato sódico	0,10
Acetil glucosamina	0,05
Cafeína	0,20
Butilen glicol	2,00
Dehidro-goma xantana	0,25
Salicilato de etilhexilo	5,00
Benzofenona-3	5,00
Poliéster-8	3,00
Salicilato de butiloctilo	4,00
Diheptanoato de neopentil glicol	3,50
Copolímero de maleato de isopropilo/olefina C <sub>30</sub> -C <sub>38</sub> /MA	0,75
Copolímero VP/eicoseno	0,75
Cetil fosfato potásico	1,00
Estearato de PEG-100	2,25
Estearato de glicerilo	1,50
Alcohol cetílico	0,75
Ácido esteárico	0,75
Homosalato	5,00
Aceite de nuez de Kukui	3,00
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritritilo	1,50
Extracto de raíz de cúrcuma	0,01

(continuación)

Componentes	% peso
TiO <sub>2</sub> atrapado en microesfera (dióxido de titanio/ hidróxido de aluminio/ ácido esteárico, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo y meticona)	6,00
Mica	5,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	2,00
Metil trimeticona	5,00
Caprilil meticona	1,50
Etilhexil glicerina	0,50
Fenoxietanol/caprilil glicol/ácido sórbico	0,85
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio/VP	0,20
Extracto de raíz de morera /extracto de <i>scutellaria baicalensis</i> / extracto de uva	0,10
Extracto de levadura	0,01
Proteína de suero	0,01
Fragancia	0,20

## Fórmula de filtro solar 6

- 5 Esta loción facial es una emulsión aceite-en-agua que contiene las partículas de ZnO atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado) en combinación con diversos agentes de filtro solar orgánicos, incluyendo Avobenzona:

Componentes	% peso
Agua desionizada	33,82
EDTA disódico	0,10
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritritilo	2,00
Caprilil glicol	0,30
Butilen glicol	4,00
Goma xantana	0,30
Avobenzona	3,00
Salicilato de etilhexilo	5,00
Mica	5,00
Octocrileno	2,79
Salicilato de butiloctilo	5,00
Diheptanoato de neopentil glicol	1,50
Copolímero de maleato de isopropilo /olefina C <sub>30</sub> -C <sub>38</sub> /MA	0,80
Copolímero VP/eicoseno	0,50
Cetil fosfato potásico	1,00
Estearato de PEG-100	2,25
Estearato de glicerilo	1,50
Alcohol cetílico	0,75
Homosalato	5,00
Aceite de nuez de Kukui	5,00
Sílice	2,00
Copolímero estireno/acrilatos // laurato de PEG-8 //agua	1,00

(continuación)

Componentes	% peso
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	2,00
Metil trimeticona	5,00
Dimeticona	1,50
ZnO atrapado en microesfera (óxido de zinc/difenil capril meticona, copolímero de policloruro de vinilideno/acrilonitrilo /sílice trimetilada)	7,44
Etilhexil glicerina	0,50
Fenoxietanol/caprilil glicol	0,85
Triglicérido Caprílico/cáprico // extracto aminaria ochroleuca	0,10

## Fórmula de filtro solar 7

5 Esta loción facial es una emulsión agua-en-silicona que contiene las partículas de  $\text{TiO}_2$  atrapadas en microesfera de la presente invención (sin ningún antioxidante co-atrapado):

Componentes	% peso
Agua desionizada	39,67
Tri-polihidroxiestearato de dipentaeritrito	2,00
Butilen glicol	6,00
Goma xantana	0,25
Glicerina	2,00
Fenoxietanol/caprilil glicol	0,85
Fenoxietanol	0,20
Sulfato de magnesio	1,00
Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona	1,00
$\text{TiO}_2$ atrapado en microesfera (dióxido de titanio/copolímero de policloruro de vinilideno /acrilonitrilo /sílice trimetilada)	17,40
Polímero reticulado de dimeticona// PEG-10/15 dimeticona	2,00
Lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona	1,00
Polímero reticulado dimeticona/vinil dimeticona//metil trimeticona	1,50
Pantetina	0,50
Acetato de tocoferilo	0,20
Dietilhexanoato de neopentil glicol	7,50
Polidietilsiloxano	3,00
Metil trimeticona	13,92
Sesquioleato de sorbitano	0,01

## Fórmula de filtro solar 8

10 Esta fórmula anhidra, que contiene el óxido de zinc atrapado en microesfera de la presente invención en combinación con varios agentes de filtro solar orgánicos, incluyendo Avobenzona, se puede utilizar para formar un producto bronceador en forma de barra.

Componentes	% peso
Hexahidroxiestearato /estearato/rosinato de dipentaeritritilo	1,50
Poliaciladipato de-2 bis-diglicerilo	13,00
Manteca	4,00
Triisostearato de poliglicerilo-2	6,00
Salicilato de butiloctilo	4,00
Tetrabehehenato /polihidroxiestearato de dipentaeritritilo /ácido behénico//ácido hidroxiesteárico	5,00
Cera microcristalina	5,00
Avobenzona	3,00
Salicilato de etilhexilo	5,00
Homosalato	5,00
Poliéster-8	3,00
Trimelitato de tridecilo	5,00
Polietileno	2,50
Isononanoato de isononilo	1,00
Carbonato de dietilhexilo	8,00
Diheptanoato de neopentil glicol	3,79
Tricaprilina	2,75
Mica/óxidos de hierro /dióxido de titanio	1,50
Mica/óxidos de hierro	0,75
ZnO atrapado en microesfera (óxido de zinc /difenil capril meticona, copolímero de policloruro de vinilideno /acrilonitrilo / sílice trimetilada)	2,00
Tetra-di-t-butil hidroxihidrocinnamato de pentaeritritilo	0,01
Acetato de tocoferilo	0,10
Simeticona	0,10

## Fórmula de filtro solar 9

- 5 Esta fórmula anhidra, que contiene óxido de zinc atrapado en las microesferas de la presente invención en combinación con varios agentes de filtro solar orgánicos incluyendo Avobenzona, se puede utilizar para formar un producto bronceador de tipo gel.

Componentes	% peso
Poliisobuteno hidrogenado	13,00
Simeticona	0,10
Copolímero VP/Eicoseno	7,00
Palmitato de dextrina	11,00
Poliisobuteno hidrogenado	22,50
Dimeticona	9,00
Tetra-di-t-butil hidroxihidrocinnamato de pentaeritritilo	0,05
Copolímero poliisobuteno hidrogenado/etileno/propileno/estireno/ copolímero butileno/etileno/estireno	4,50
Hexahidroxiestearato/hexaestearato/hexarosinato de dipentaeritritilo	1,08
Éster PPG-3 miristílico	1,00
Mantequilla de jojoba	1,00

(continuación)

Componentes	% peso
Salicilato de butiloctilo	4,00
Avobenzona	3,00
Copolímero de maleato de isopropilo /olefina C <sub>30</sub> -C <sub>38</sub> /MA	1,00
Acetato de tocoferilo	0,50
Aceite de almendra dulce	1,00
Borosilicato de calcio y sodio /óxidos de hierro	0,50
Borosilicato de calcio y sodio /dióxido de titanio/óxidos de hierro	1,50
Mica/óxidos de hierro	1,50
Salicilato de etilhexilo	5,00
Homosalato	5,00
Poliéster-8	3,00
Ésteres de jojoba	1,77
ZnO atrapado en microesfera (óxido de zinc/difenil capril meticona, copolímero de policloruro de vinilideno /acrilonitrilo/sílice trimetilada)	2,00

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para modificar o tratar partículas sólidas que comprende:

(a) formar una mezcla gelificada mezclando, ya sea de manera simultánea o sucesiva en cualquier orden:

- (1) microesferas huecas que cada una comprende una envuelta polimérica deformable que tiene atrapado en su interior un fluido expandible,
- (2) un disolvente orgánico polar capaz de hinchar, pero no disolver, las envueltas poliméricas de las microesferas huecas, siendo el disolvente orgánico polar acetona, y
- (3) partículas sólidas,

en el que las moléculas del disolvente orgánico polar entran entre las cadenas poliméricas de la envuelta polimérica e interrumpen los enlaces intermoleculares entre las cadenas, formando micro-canales en las envueltas poliméricas hinchadas para permitir la entrada de las partículas sólidas en las microesferas huecas y la salida del fluido expandible de ellas, formando en virtud de ello microesferas, comprendiendo cada una una envuelta polimérica colapsada que tiene un tamaño de partícula medio dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 15 micrómetros, según un analizador de tamaño de partículas Malvern, en un estado gelificado y que tiene una o más de dichas partículas sólidas atrapadas en su interior;

(b) desgasificar la mezcla gelificada a presión reducida o en condiciones de vacío para retirar el fluido expandible de la mezcla gelificada;

(c) introducir agua en la mezcla gelificada desgasificada con suficiente agitación para inactivar la mezcla gelificada de manera que las microesferas se separan unas de otras; y

(d) retirar la acetona y el agua para dar como resultado un polvo seco que fluye libremente.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:

(e) revestir las microesferas con un material de formación de película para formar una membrana impermeable a los líquidos encima.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la membrana impermeable a los líquidos comprende uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en homo- o co-polímeros de acrilato, homo- o co-polímeros de metacrilato, homo- o co-polímeros de vinilpirrolidona, gomas de silicona, ceras de silicona, aceites de silicona, resinas de silicona, ésteres, hidrocarburos, celulosas, ácidos grasos, alcoholes grasos y materiales inorgánicos, y en el que, más preferentemente, la membrana impermeable a los líquidos comprende dimeticona reticulada o sílice trimetilada tratada con dimetil siloxano.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que las partículas sólidas tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo entre aproximadamente 0,001 micrómetros y aproximadamente 0,1 micrómetros.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la envuelta polimérica colapsada comprende al menos un polímero sintético obtenido por polimerización de uno o más monómeros etilénicamente insaturados seleccionados del grupo que consiste en cloruro de vinilideno, cloruro de vinilo, acrilonitrilo, ácido acrílico y sus ésteres alifáticos o aromáticos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, ácido metacrílico y sus ésteres alifáticos o aromáticos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, acrilamida, metacrilamida, vinil pirrolidona, alquenos, estireno, etileno, propileno, butileno, metilpenteno y 1,3-butadieno, preferentemente, en el que la envuelta polimérica colapsada comprende al menos un polímero termoplástico sintético seleccionado del grupo que consiste en poliésteres, poliamidas, polifalámidas, poliimidas, policarbonatos, policetonas, acetato de celulosa, polisulfonas, sulfuros de polifenileno, polióxidos de fenileno, poliácidos lácticos, polivinilpirrolidona, poliestireno, poliacrilonitrilo, poliacrilamida, polimetacrilato de metilo, poliacrilatos y copolímeros de los mismos y, más preferentemente, en el que la envuelta polimérica colapsada comprende un copolímero de cloruro de vinilideno, acrilonitrilo y/o metacrilato de metilo.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que las partículas sólidas atrapadas comprenden uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en talco, caolín, mica, oxiclورو de bismuto, hidróxido de cromo, sulfato de bario, polimetacrilatos de metilo (PMMA), nitruro de boro, perlas de nylon, polvos poliméricos, sílice, perlas de sílice, lacas colorantes, óxidos de metal, óxido de hierro, óxido de cromo, óxido de zinc, dióxido de titanio y agentes de filtro solar físicos y químicos.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que las partículas sólidas atrapadas comprenden uno o más materiales capaces de generar radicales libres de oxígeno.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que las partículas sólidas atrapadas comprenden uno o más óxidos de metal, preferentemente, en el que las partículas sólidas atrapadas comprenden dióxido de titanio, óxido de zinc o una combinación de los mismos.

9. Una microesfera formada por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Una composición tópica que comprende una dispersión de microesferas formadas por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.
11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además al menos un compuesto orgánico susceptible de descomposición o degradación oxidativa, preferentemente, en la que dicho compuesto orgánico es un agente de filtro solar orgánico, o un colorante orgánico.
12. Una composición de filtro solar tópica que comprende una dispersión de microesferas formadas por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable, en la que cada una de dichas microesferas comprende una envuelta polimérica colapsada que tiene atrapadas en su interior una o más partículas sólidas que comprenden dióxido de titanio, óxido de zinc o una combinación de los mismos.
13. La composición de filtro solar tópica de la reivindicación 12, que comprende además al menos un agente de filtro solar orgánico, preferentemente, en la que el al menos un agente de filtro solar orgánico se selecciona del grupo que consiste en 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,4-bis-[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, ácido tereftaliliden dialcanfor sulfónico, 2,6-naftalato de dietilhexilo, digaloiitrioleato, 4-[bis(hidroxipropil)]aminobenzoato de etilo, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato de n-hexilo, p-aminobenzoato de glicerol, metilantranilato, 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 y, más preferentemente, en la que el al menos un agente de filtro solar orgánico es 4,4'-t-butil metoxidibenzoilmetano.
14. La composición de filtro solar tópica de la reivindicación 13, que comprende además un segundo agente de filtro solar orgánico.
15. La composición de filtro solar tópica de la reivindicación 11, en la que el al menos un agente de filtro solar orgánico está encapsulado en estructuras protectoras, preferentemente en la que las estructuras protectoras comprenden microesferas adicionales con envueltas poliméricas colapsadas, en las que está atrapado el al menos un agente de filtro solar orgánico.
16. La composición de filtro solar tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que al menos algunas de las microesferas tienen partículas de dióxido de titanio atrapadas en su interior, en la que al menos algunas de las microesferas tienen partículas de óxido de zinc atrapadas en su interior, o en la que algunas de las microesferas tienen partículas de dióxido de titanio atrapadas en su interior y las demás tienen partículas de óxido de zinc atrapadas en su interior.
17. La composición de filtro solar tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, que comprende además uno o más antioxidantes, preferentemente, en la que dicho uno o más antioxidantes están co-atrapados con las partículas sólidas dentro de la envuelta polimérica colapsada de cada microesfera, o se aplican como revestimiento por encima las microesferas, o están solubilizados o dispersos en el vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

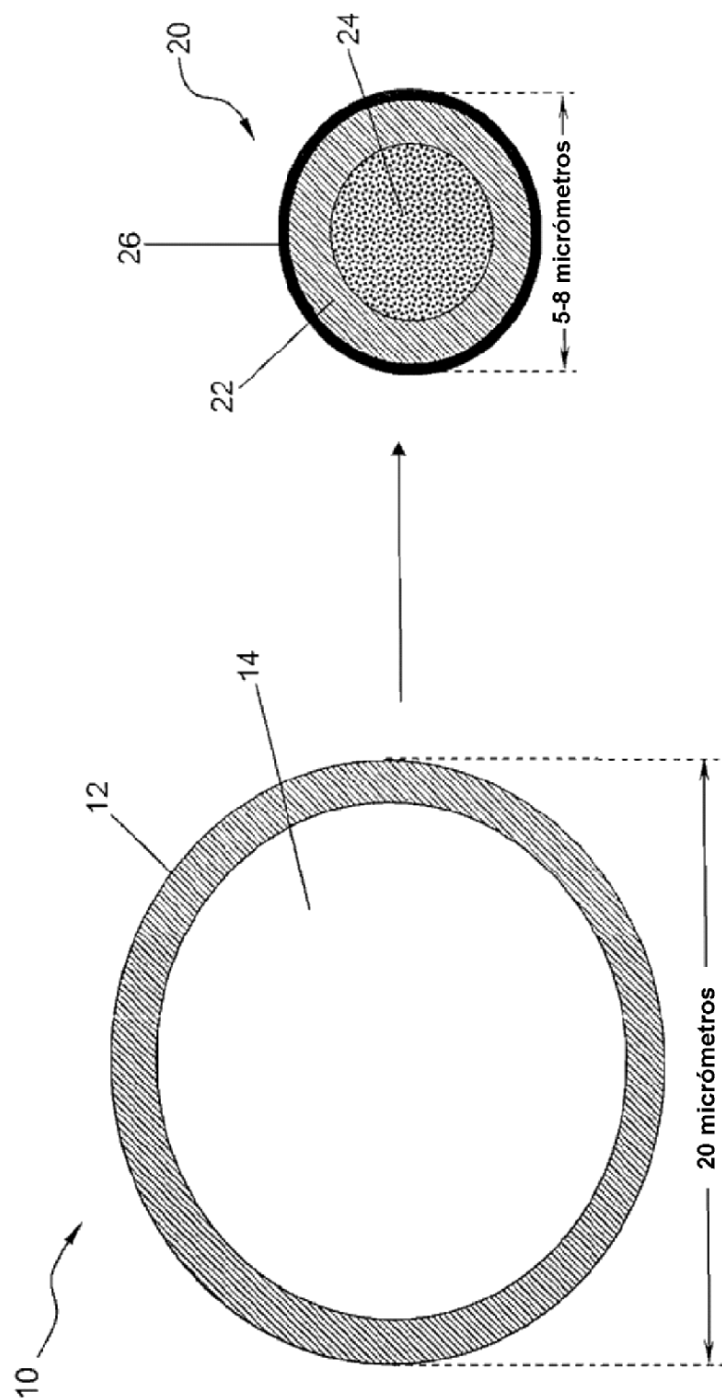
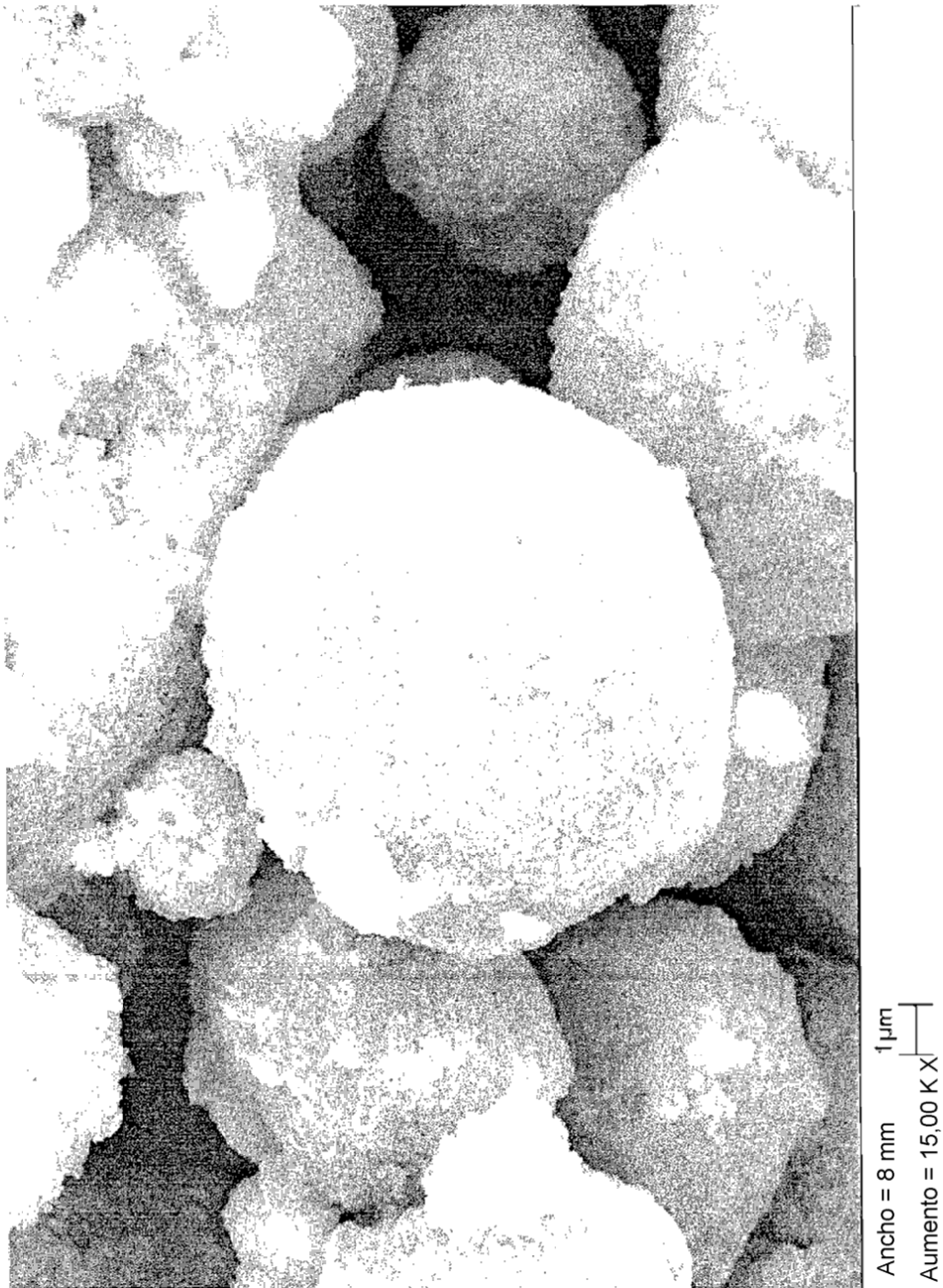
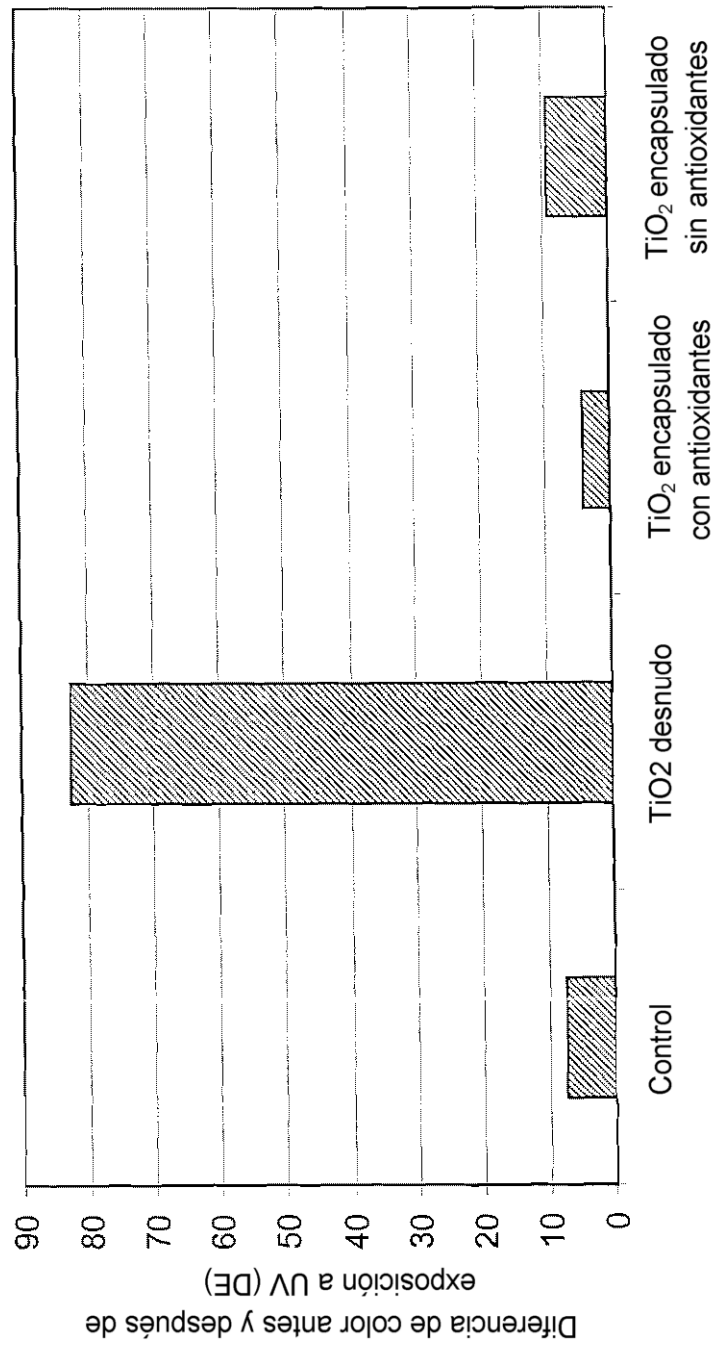


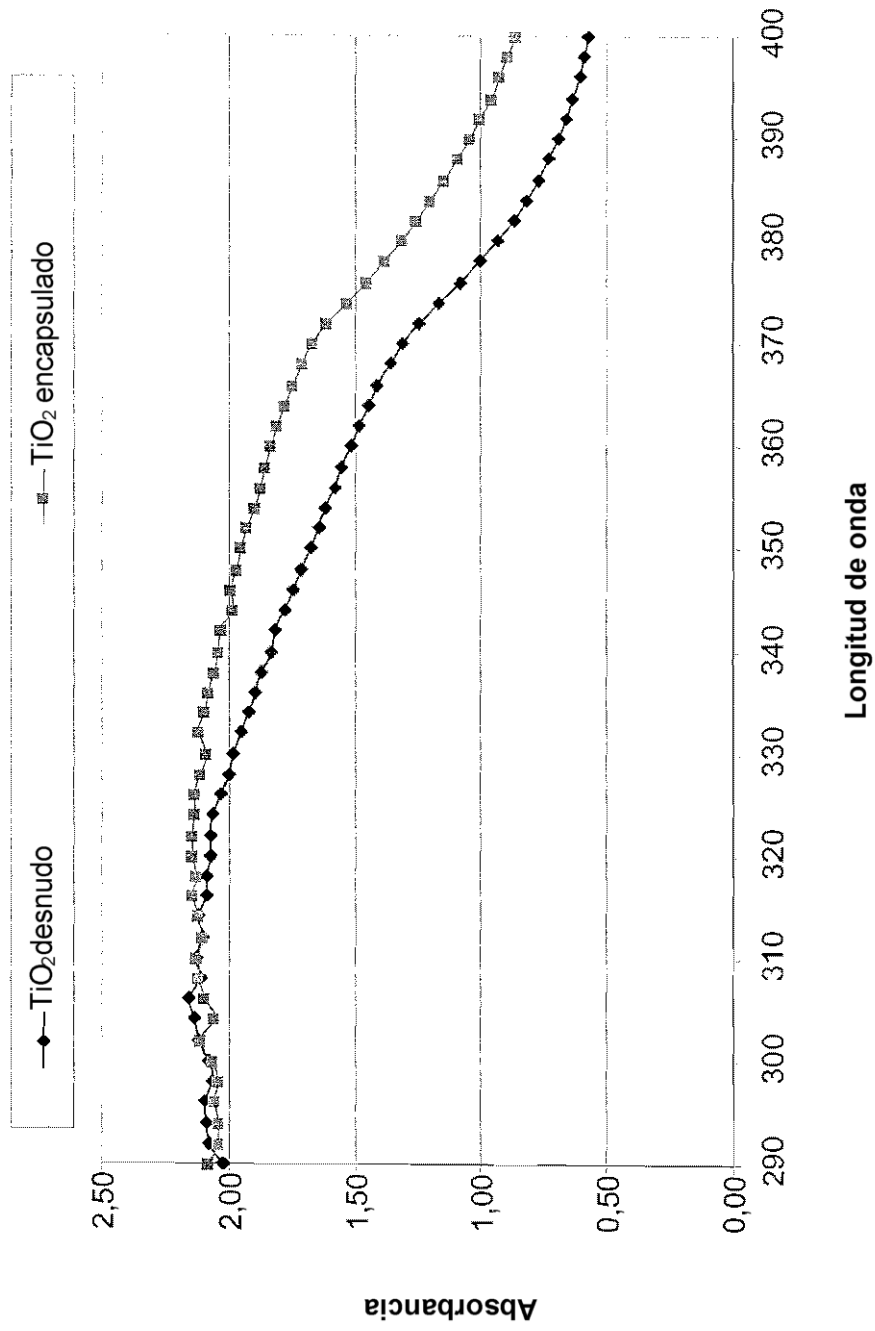
FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

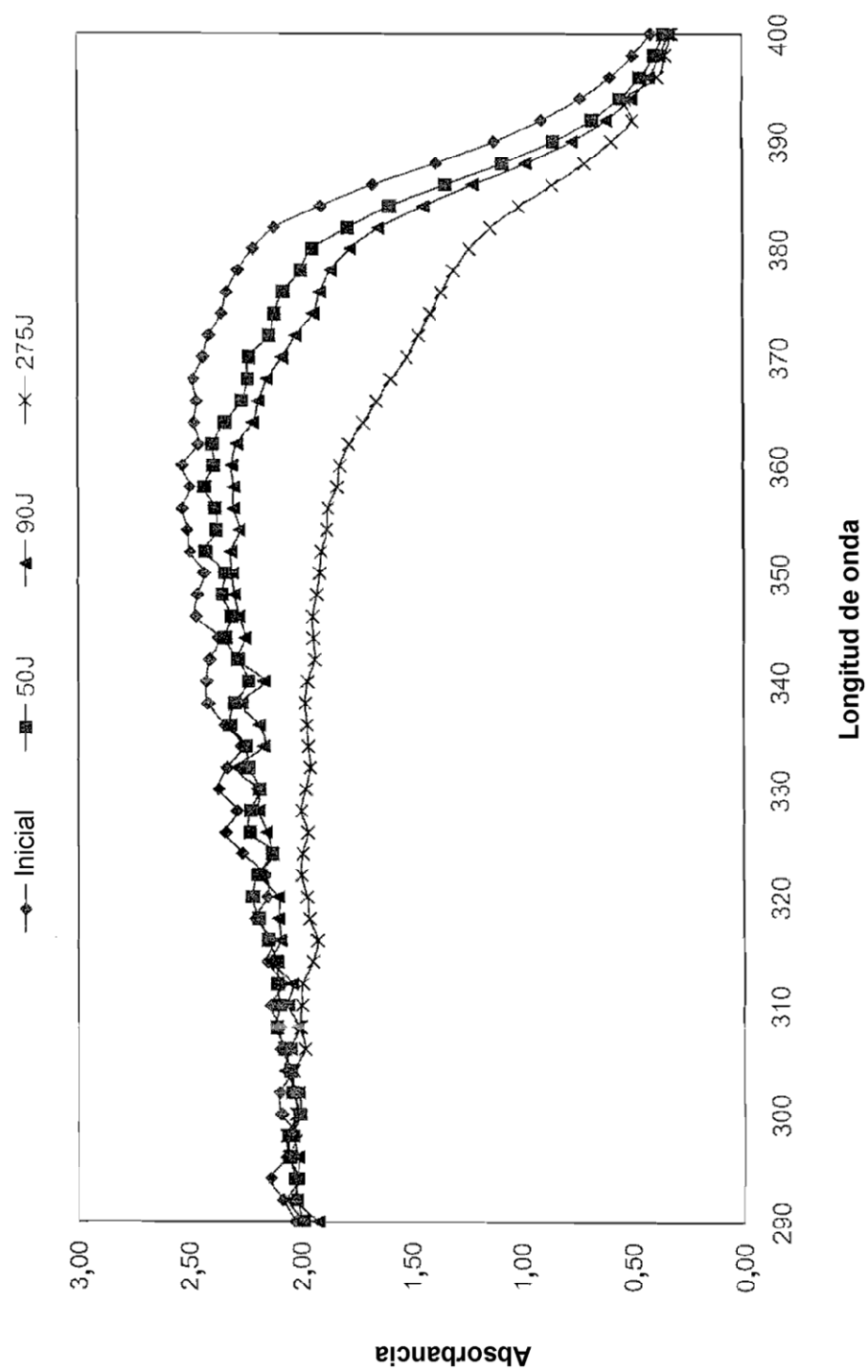


FIG. 5A

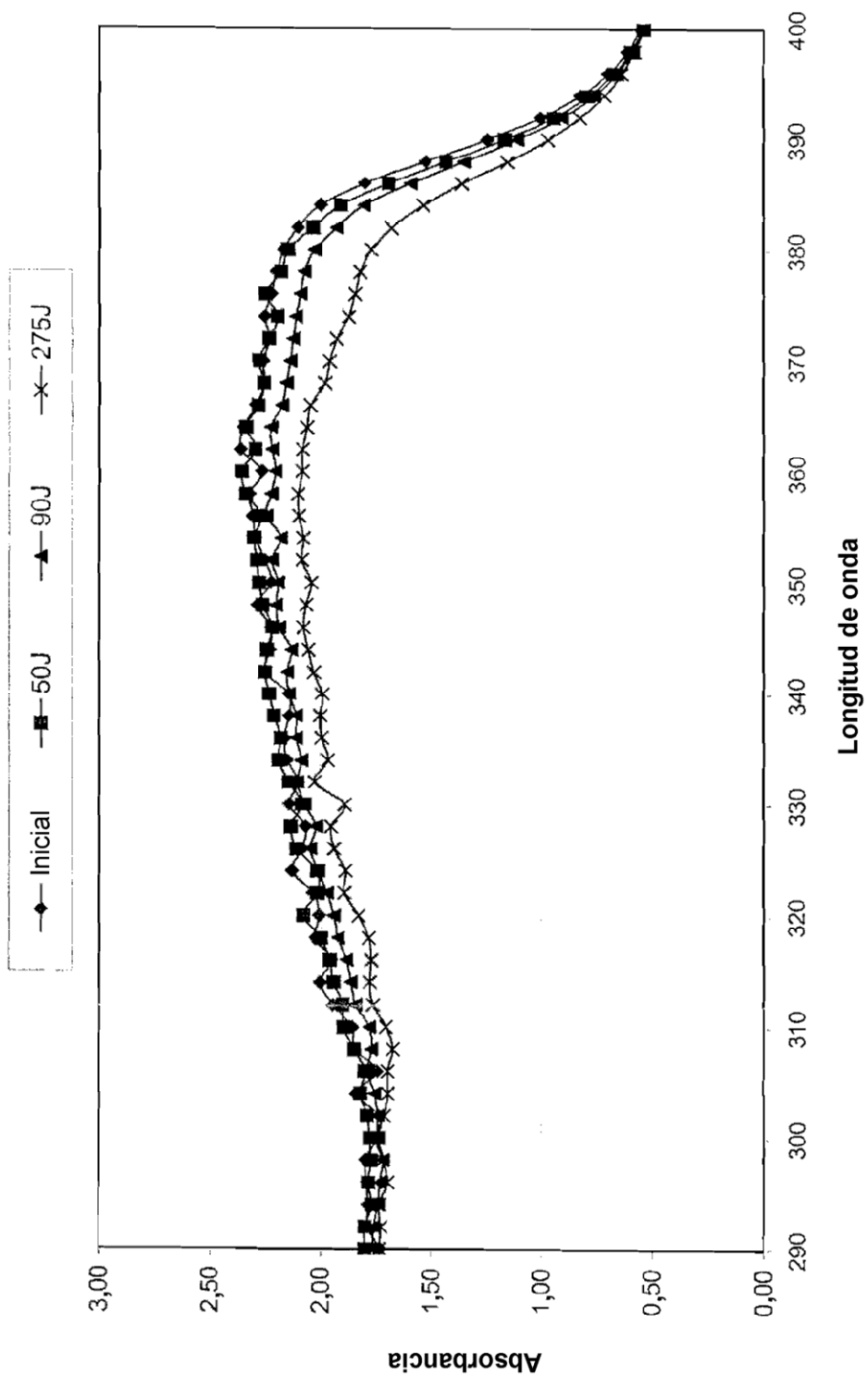


FIG. 5B