

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 748**

51 Int. Cl.:

**B01J 13/10** (2006.01)

**B01J 13/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2015 PCT/EP2015/056997**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2015 E 15717823 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3126045**

54 Título: **Mejoras en o relacionadas con compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**31.03.2014 EP 14162698**

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

**09.02.2021**

73 Titular/es:

**GIVAUDAN S.A. (100.0%)  
Chemin de la Parfumerie 5  
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**BONE, STEPHANE;  
FADEL, ADDI y  
GEFFROY, CÉDRIC**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 804 748 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

Mejoras en o relacionadas con compuestos orgánicos

La presente invención se refiere a una composición de microcápsulas del tipo que consiste en una pluralidad de microcápsulas, cada una de las cuales comprende un material de núcleo encerrado o atrapado en una cubierta formada por un coacervado complejo, un método para formar las mismas y al uso de dicha composición de microcápsulas como vehículo de suministro de materiales activos, en particular ingredientes de fragancias y sabores.

La microencapsulación es un procedimiento de encerrar minúsculas gotas de una sustancia en recubrimientos protectores. Esto se hace para ayudar en el almacenamiento, manejo o control de la liberación de la sustancia encapsulada. Existen muchas técnicas para formar microcápsulas. Una técnica comúnmente empleada se conoce como coacervación compleja. La coacervación es un procedimiento mediante el cual un coloide acuoso se separa en dos fases líquidas en las que una está relativamente concentrada en el coloide y la otra está relativamente diluida en el coloide. Cuando solo está presente un único tipo de material coloidal, el procedimiento se denomina coacervación simple. Sin embargo, cuando hay una mezcla de dos coloidales (con carga opuesta), el procedimiento se denomina coacervación compleja. Para que ocurra la coacervación compleja, los coloides deben estar ionizados o ser ionizables y las condiciones para la coacervación requieren que los coloides estén cargados de manera opuesta. Las condiciones para la coacervación pueden lograrse mediante la selección de coloides cargados apropiadamente. Alternativamente, si se emplea un coloide anfótero (tal como una proteína, p. ej., gelatina), el pH de la mezcla de coloides se puede ajustar por encima o por debajo del punto isoeléctrico para impartir a ese coloide anfótero la carga adecuada.

Aplicando la coacervación compleja a un procedimiento de microencapsulación, en una primera etapa se prepara una emulsión en la que se dispersan gotas minúsculas de material que forma el núcleo en una fase continua que consiste en una mezcla de al menos dos coloides con carga opuesta. La coacervación se inicia luego por dilución o modificando el pH del sistema de emulsión o por una combinación de estas técnicas para crear separación de fases. Las minúsculas gotas de aceite actúan esencialmente como sitios de nucleación alrededor de los cuales una fase líquida rica en material coloidal (el coacervado) coalescerá para formar un recubrimiento líquido alrededor de las gotas de material del núcleo. Una vez que se forma el coacervado alrededor de las gotas de aceite, gelifica. Para que se produzca la gelificación, uno o ambos coloides con carga opuesta deben ser gelificables y deben usarse en una concentración a la que puedan gelificar. Hasta el punto de gelificación, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura superior al punto de gelificación de los coloides y la gelificación se inicia enfriando el sistema a una temperatura inferior al punto de gelificación. De esta manera, se forman microcápsulas blandas, que permanecerán discretas y resistirán la agregación siempre que se almacenen a una temperatura por debajo del punto de gelificación. Sin embargo, típicamente, las microcápsulas se endurecen antes de ser procesadas adicionalmente.

Los tipos de materiales coloidales que se pueden emplear, como se ha expuesto en lo que antecede, deben estar en forma iónica o deben ser ionizables. Algunos pueden estar cargados negativamente; algunos pueden estar cargados positivamente; y algunos pueden ser anfóteros, con lo cual están cargados positiva o negativamente dependiendo del punto isoeléctrico de un material y el pH del sistema. Los materiales comúnmente utilizados incluyen proteínas animales o vegetales, que incluyen, sin limitación, gelatina, albúmina o caseína, proteína de guisante, proteína de patata, proteína de suero, proteína de soja, proteína de huevo o beta-lactoglobulina; alginatos, tales como alginato de sodio; agar-agar; almidón; pectinas carboximetilcelulosa, goma arábica; quitosano; y otros polímeros hidrófilos tales como copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico o un copolímero de poli(vinil metil éter) y anhídrido maleico. La gelatina, en particular, es un material usando habitualmente.

Cuando la gelatina, u otra proteína, se emplea como material de formación de la pared de la microcápsula, es muy común emplear aldehídos como agentes endurecedores, ya que pueden formar reticulaciones con grupos funcionales amino en la proteína. Típicos de dichos aldehídos son formaldehído y glutaraldehído. Los agentes de reticulación alternativos son transglutaminasas, tales como las descritas en el documento US6039901.

Sin embargo, el uso de formaldehído o glutaraldehído no es deseable debido a problemas de toxicología asociados con ambos materiales. Además, ambos reticulan por formulación de bases de Schiff con función amina en una proteína y esto puede conducir a una decoloración amarilla de las microcápsulas. Además, el procedimiento de reticulación que usa glutaraldehído es muy lento y poco económico como resultado. La reticulación basada en transglutaminasa es compleja, costosa y requiere mucho tiempo.

El documento US 3,769,231 describe la preparación de microcápsulas por formación de un coacervado a partir de una mezcla de metilcelulosa y goma arábica con gelatina tratada con ácido, adición de un derivado de anhídrido maleico de la gelatina y endurecimiento.

El documento US 5,023,024 describe un procedimiento para producir microcápsulas por coacervación compleja de una solución acuosa de gelatina y una sustancia polimérica aniónica, que tienen un material de núcleo presente en un estado emulsionado o disperso, en donde la gelatina en la membrana de la pared de los coacervados formados alrededor de las microgotas del material del núcleo se endurece por una reacción de reticulación con un compuesto iridoide.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar nuevas composiciones de microcápsulas y nuevos métodos para formar composiciones de microcápsulas que no compartan los inconvenientes asociados con la técnica anterior.

Los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que las microcápsulas que consisten en gotas de material del núcleo encerradas en cubiertas formadas por coloides gelificados que comprenden una proteína, tal como la gelatina, se pueden endurecer con agentes endurecedores polianhídridos, para formar microcápsulas que son robustas en condiciones de manipulación y almacenamiento, y cuando se usan liberan su contenido del núcleo de una manera deseada según se requiera.

La invención proporciona, según la reivindicación 1, una composición de microcápsulas que comprende una pluralidad de microcápsulas, comprendiendo una microcápsula un material de núcleo encapsulado en una cubierta, en donde la cubierta comprende un coacervado complejo formado por al menos dos coloides con carga opuesta, uno de los cuales es una proteína, y en donde la proteína está reticulada con un agente endurecedor para formar enlaces amida entre la proteína y el agente endurecedor.

Los coloides se seleccionan del grupo que consiste en polícarbohidratos, tales como almidón, almidón modificado, quitosano, dextrina, maltodextrina y derivados de celulosa, y sus formas cuaternizadas; gomas naturales tales como ésteres de alginato, carragenano, xantanos, agar-agar, pectinas, ácido péctico y gomas naturales tales como goma arábiga, goma de tragacanto y goma karaya, goma guar y gomas guar cuaternizadas; proteínas tales como gelatina, hidrolizados de proteínas y sus formas cuaternizadas; polímeros y copolímeros sintéticos, tales como poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico-co-acetato de vinilo), poli(ácido (met)acrílico), poli(ácido maleico), poli((met)acrilato de alquilo-co-ácido (met)acrílico), copolímero de poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), poli(óxido de alquileo), poli(vinil metil éter), poli(vinil éter-co-anhídrido maleico), así como poli(etilenimina), poli((met)acrilamida), poli(óxido de alquileo-co-dimetilsiloxano), poli(aminodimetilsiloxano) y sus formas cuaternizadas.

El agente endurecedor polianhídrido contiene más de un grupo anhídrido, que es reactivo con grupos amino en la proteína para formar reticulaciones amida. El agente endurecedor es un polianhídrido seleccionado del grupo que consiste en poli(etileno-anhídrido maleico) y poli(metil vinil éter-anhídrido maleico).

Se entiende que el término "polímero" tal como se usa en relación con el motivo central común incluye copolímeros y oligómeros. Los ejemplos de motivos centrales comunes adecuados incluyen polímeros de estireno, ácidos acrílicos y metacrílicos y los ésteres, otros monómeros etilénicamente insaturados y anhídrido maleico, o mezclas (copolímeros) de los mismos.

El peso molecular del polianhídrido puede ser de hasta aproximadamente 1 000 000, y más particularmente entre aproximadamente 300 000 y 10 000 g/mol.

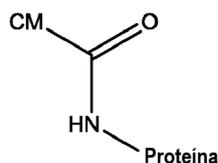
Un ejemplo particular de un polianhídrido en el que los grupos anhídrido forman parte de la estructura del motivo central común son los productos GANTREZ™ disponibles en Ashland y que consisten en copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico.

Otro ejemplo particular de un polianhídrido en el que los grupos anhídrido forman parte de la estructura del motivo central común son los productos ZEMAC™ disponibles en Vertellus y que consisten en copolímeros de etileno y anhídrido maleico.

En vista del hecho de que los grupos anhídrido en el agente endurecedor pueden reticular eficazmente con la función amino en la proteína, es posible evitar el uso de agentes endurecedores aldehídos tradicionales tales como formaldehído y glutaraldehído.

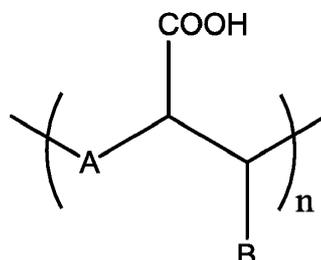
Por consiguiente, en otra realización de la presente invención, las microcápsulas están exentas de agentes endurecedores aldehídos, tales como formaldehído, glioxal, glutaraldehído o cualquier otro mono o polialdehído regulado.

En una realización de la presente invención, la cubierta de la microcápsula comprende unidades estructurales, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor polianhídrido de la siguiente fórmula general



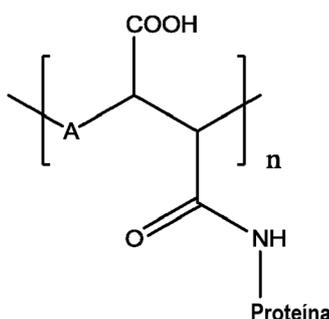
en donde CM representa el resto del motivo central común después de la reacción de su función anhídrido con la función amino en una proteína; y -NH-Proteína es el resto de una proteína animal o vegetal.

En una realización particular de la presente invención, la cubierta de la microcápsula comprende unidades estructurales divalentes, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor polianhídrido, que tiene la siguiente fórmula general



15 en donde A es un motivo divalente que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, que puede ser alifático, cicloalifático o aromático; B es un grupo amida unido al resto de proteína, más particularmente una proteína animal o vegetal, por ejemplo gelatina, más particularmente gelatina de pescado; y n es un número entero mayor que 1.

20 En una realización más particular de la presente invención, la cubierta de la microcápsula comprende unidades estructurales divalentes, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor polianhídrido, que tienen la siguiente fórmula general



35 en donde A es un motivo divalente que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, que puede ser alifático, cicloalifático o aromático; más particularmente, el motivo divalente A es un grupo  $-(CRR')_m-$ , en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo o alquilo superior y m es 1 o un número entero mayor; n es un número entero mayor que 1 y -NH-Proteína es un resto de una proteína animal o vegetal, por ejemplo, gelatina, más particularmente gelatina de pescado.

40 Además, la persona experta apreciará que debido a la ausencia de agentes endurecedores aldehídos en la formación de microcápsulas de la presente invención, las cubiertas de las microcápsulas no contendrán unidades estructurales derivadas de la reacción de la función amino de la proteína y la función aldehído del agente endurecedor.

45 Los materiales que forman la cubierta de la microcápsula pueden seleccionarse de cualquier hidrocoloide adecuado. Por hidrocoloide adecuado se entiende una amplia clase de polímeros solubles en agua o dispersables en agua que son iónicos o son ionizables, es decir, deben ser aniónicos, catiónicos o de ion híbrido en las condiciones particulares de coacervación. Los hidrocoloides útiles en la presente invención incluyen polímeros naturales, tales como almidón, almidón modificado, quitosano, dextrina, maltodextrina y derivados de celulosa, y sus formas cuaternizadas; gomas naturales tales como ésteres de alginato, carragenano, xantanos, agar-agar, pectinas, ácido péctico y gomas naturales tales como goma arábiga, goma de tragacanto y goma karaya, gomas guar y gomas guar cuaternizadas; proteínas tales como gelatina, hidrolizados de proteínas y sus formas cuaternizadas; polímeros y copolímeros sintéticos, tales como poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico-co-acetato de vinilo), poli(ácido (met)acrílico), poli(ácido maleico), poli((met)acrilato de alquilo-co-ácido(met)acrílico), copolímero de poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), poli(óxido de alquilenos), poli(vinil metil éter), poli(vinil éter-co-anhídrido maleico) y similares, así como

50 poli(etilenimina), poli((met)acrilamida), poli(óxido de alquilenos-co-dimetilsiloxano), poli(aminodimetilsiloxano) y similares, y sus formas cuaternizadas.

55 El material del núcleo puede seleccionarse de una amplia variedad de materiales en los que uno desearía suministrar un producto de consumo. Ejemplos no limitantes de materiales activos incluyen productos farmacéuticos, fármacos, profármacos, productos nutracéuticos, agentes de sabor, perfumes, fungicidas, abrillantadores, agentes antiestáticos, antibacterianos, agentes de control de arrugas, compuestos activos suavizantes de telas, compuestos activos de limpieza de superficies duras, agentes de protección UV, repelentes de insectos, repelentes de animales/alimañas, retardantes de llama, agentes acondicionadores, colorantes, refrigerantes y similares.

60 En una realización particular, el material del núcleo comprende una fragancia, en cuyo caso las microcápsulas que contienen dicha fragancia proporcionan una liberación controlada de fragancia en un entorno para ser perfumado. En

este caso, la fragancia se compone típicamente de una serie de ingredientes de fragancia, que pueden incluir aceites esenciales, extractos botánicos, materiales de perfume sintéticos y similares. Se puede encontrar una lista de ingredientes de fragancias adecuados en libros especializados de perfumería, p. ej., en S. Arctander (Perfume and Flavor Chemicals, Montclair N.J., EE.UU. 1969 o versiones posteriores del mismo), o libros de texto de referencia similares.

En general, el material del núcleo está contenido en la microcápsula en un nivel de aproximadamente 1% a aproximadamente 99%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 97%, y más preferiblemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, en peso de la microcápsula total. El peso de la microcápsula total incluye el peso de la cubierta de la microcápsula más el peso del material del núcleo dentro de la microcápsula.

Las microcápsulas de la presente invención se distinguen por varias ventajas que derivan del uso de un agente endurecedor que contiene función anhídrido reactiva: el proceso de endurecimiento avanza rápidamente, es decir, del orden de 1 a 3 horas, en comparación con un proceso que emplea glutaraldehído o formaldehído, que puede tardar por encima de 6 horas. Aún más, debido a que se emplean anhídridos, las reticulaciones formadas son grupos amida; mientras que el formaldehído y el glutaraldehído forman reticulaciones de base de Schiff que están asociadas con la decoloración amarilla. Por el contrario, las composiciones de microcápsulas de la presente invención son agua blanca y no sufren decoloración con el tiempo, independientemente del pH de uso.

Una ventaja particular de la composición de microcápsulas de la presente invención es su capacidad para absorber altas cargas de ingredientes de fragancia y retenerlos en el núcleo sin perder cantidades sustanciales que vuelven al medio ambiente por fugas. Sin desear estar limitados por ninguna teoría en particular, los autores de la invención creen que el anhídrido no solo es un agente de reticulación sorprendentemente eficiente, sino que los grupos ácido carboxílico que se forman como resultado de la reacción de reticulación pueden formar enlaces de hidrógeno con grupos funcionales contenidos en la proteína u otros materiales que forman la cubierta. Esta combinación de reticulaciones e interacciones de enlaces de hidrógeno puede conducir a cubiertas de las microcápsulas particularmente impermeables.

Además, mientras que la reticulación basada en bases de Schiff puede ser propensa a la degradación por hidrólisis incluso en condiciones ligeramente ácidas o básicas, las composiciones de microcápsulas de la presente invención son estables dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, más particularmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

Los ingredientes de fragancias se pueden introducir en las microcápsulas durante la formación de las microcápsulas. Sin embargo, esta es una tarea particularmente complicada de llevar a cabo cuando la microcápsula se forma por un procedimiento de coacervación. Como se ha expuesto anteriormente, las composiciones de fragancias consisten típicamente en muchos ingredientes de fragancias con pesos moleculares, volatilidades, coeficientes de reparto o solubilidades en agua dispares. Esto significará que cada ingrediente tendrá una tendencia única para ser retenido en el material del núcleo o para ser dispersado en la fase acuosa discontinua. Los ingredientes de fragancias con una tendencia a repartirse en una fase acuosa pueden ser particularmente difíciles de encapsular debido a su tendencia a no permanecer estáticos dentro del núcleo y porque pueden afectar a la estabilidad del coloide.

Por esta razón, en lugar de intentar encapsular composiciones de fragancias durante la formación de las microcápsulas por coacervación, lo convencional es cargar posteriormente las composiciones de fragancias en las microcápsulas una vez que se han formado. La técnica de cargar posteriormente las microcápsulas formadas por coacervación es conocida en la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO9917871). En un procedimiento típico, una cápsula de núcleo-cubierta se forma por coacervación. La cubierta típicamente consiste en una proteína, tal como gelatina, un carbohidrato, y opcionalmente otros polímeros sintéticos formadores de película. En este momento, las microcápsulas contienen un núcleo en blanco, es decir, el material del núcleo consiste solo en un aceite, tal como un aceite vegetal, aceite mineral, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos. La composición de fragancia se introduce en el núcleo de la cápsula mezclándola en agua y añadiendo la mezcla a las microcápsulas secas. La cubierta de la cápsula se hincha a medida que se hidrata, y la composición de fragancia pasa a través de la cubierta hinchada mediante un proceso de difusión. La absorción de la composición de fragancia en los núcleos de las microcápsulas dependerá de la cantidad de agua que pueda penetrar por las cubiertas de las microcápsulas. Si la cantidad de agua es relativamente baja, la solubilidad de los ingredientes de la fragancia en el agua será concomitantemente baja y se promueve el reparto de la fragancia en los núcleos de aceite. Si, por otro lado, la cantidad de agua en las cubiertas es alta, lo contrario es cierto, y se reducirá la tendencia de la composición de fragancia a difundirse en el núcleo.

Un problema con las microcápsulas de coacervado de gelatina que se han endurecido con formaldehído o glutaraldehído o glioxal es que las cubiertas pueden ser muy permeables. Cuando se someten a un tratamiento de carga posterior, las microcápsulas se hinchan mucho, la absorción de agua es alta y, como resultado, la cantidad de fragancia que entra en el núcleo y es retenida en la microcápsula puede ser bastante baja.

Las microcápsulas de la presente invención presentan una mayor impermeabilidad en comparación con las cápsulas de coacervado endurecidas con formaldehído o glutaraldehído. La concentración de agua que entra por las cubiertas es bastante baja durante la carga posterior, se promueve el reparto de los ingredientes de fragancia en los núcleos y por ello, la carga y retención de fragancia en los núcleos es alta.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para formar una composición de microcápsulas definida por la reivindicación 7.

El procedimiento de formación de la composición de microcápsulas de la presente invención incluye las siguientes etapas:

- 5 I) formar una dispersión de minúsculas gotas de material del núcleo en un coacervado de coloides con carga opuesta, uno de cuyos coloides es una proteína, y formar un recubrimiento de coacervado alrededor de las gotas;
- II) gelificar el recubrimiento de coacervado reduciendo la temperatura por debajo de la temperatura de gel del coacervado para formar microcápsulas gelificadas; y
- 10 III) endurecer las microcápsulas gelificadas mediante la adición de un agente endurecedor que reacciona con la proteína para formar reticulaciones amida.

Los coloides se seleccionan del grupo que consiste en polícarbohidratos, tales como almidón, almidón modificado, quitosano, dextrina, maltodextrina y derivados de celulosa, y sus formas cuaternizadas; gomas naturales tales como ésteres de alginato, carragenano, xantanos, agar-agar, pectinas, ácido péctico y gomas naturales tales como goma arábica, goma de tragacanto y goma karaya, goma guar y gomas guar cuaternizadas; proteínas tales como gelatina, hidrolizados de proteínas y sus formas cuaternizadas; polímeros y copolímeros sintéticos, tales como poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico-co-acetato de vinilo), poli(ácido (met)acrílico), poli(ácido maleico), poli((met)acrilato de alquilo-co-ácido (met)acrílico), copolímero de poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), poli(óxido de alquileo), poli(vinil metil éter), poli(vinil éter-co-anhídrido maleico), así como poli(etilenimina), poli((met)acrilamida), poli(óxido de alquileo-co-dimetilsiloxano), poli(aminodimetilsiloxano) y sus formas cuaternizadas.

El agente endurecedor es un polianhídrido seleccionado del grupo que consiste en poli(etileno-anhídrido maleico) y poli (metil vinil éter-anhídrido maleico).

La etapa de recubrimiento I) se puede lograr formando primero una emulsión de aceite en agua que comprende una dispersión de minúsculas gotas de material del núcleo en una mezcla acuosa de al menos dos coloides con carga opuesta, uno de los cuales es una proteína, antes de aplicar un agente inductor de fase a la emulsión para hacer que los coloides coacerven y condensen alrededor de las gotas para formar un recubrimiento de coacervado líquido alrededor de dichas gotas.

Alternativamente, se hace que una mezcla acuosa de al menos dos coloides con carga opuesta, uno de los cuales es una proteína, forme un coacervado aplicando un agente inductor de fase a la mezcla acuosa, antes de añadir el material del núcleo al coacervado, dispersando el material del núcleo como minúsculas gotas en el coacervado, y permitiendo que el coacervado condense alrededor de las minúsculas gotas para formar un recubrimiento de coacervado líquido alrededor de las gotas.

Las etapas del procedimiento I) y II) son convencionales en la técnica de formación de microcápsulas por un procedimiento de coacervación compleja.

En una realización particular de la invención, en la etapa I) la emulsión de aceite en agua se forma cuando la mezcla acuosa de los coloides se mezcla enérgicamente con una fase oleosa de material que forma el núcleo. Los coloides son aniónicos, catiónicos o anfóteros. Se ha expuesto ante una lista de coloides adecuados. Al menos uno de los materiales es una proteína, tal como la gelatina. Las proteínas son anfóteras y pueden estar cargadas positiva o negativamente dependiendo del pH del sistema. Entonces, al menos un coloide adicional debe llevar la carga opuesta a la proteína en las condiciones de coacervación. Al menos uno de los coloides debería ser capaz de formar un gel, y el(los) materiales gelificables deberían emplearse en una concentración tal que sea capaz de formar un gel alrededor de las gotas del material del núcleo. Una concentración típica de coloide gelificable en la fase acuosa continua es de aproximadamente 0.5% o más, más particularmente de aproximadamente 0.5% a 50%.

La expresión "agente inductor de fase" usada en el presente documento anteriormente significa cualquier agente(s) o cualquier condición(es) del procedimiento, que cuando se introduce o aplica al coloide causará la formación de un coacervado. Los agentes inductores de fase son bien conocidos en la técnica, y la coacervación se inicia típicamente con la introducción de agua u otro disolvente miscible con agua, tal como metanol o etanol, en una etapa de dilución, o un cambio de pH o un cambio de temperatura, o por una combinación de estas medidas, como se conoce generalmente en la técnica. Si son necesarios ajustes de pH, por ejemplo, para elevarlo o bajar el pH por encima o por debajo del punto isoeléctrico de la proteína particular empleada, entonces esto puede llevarse a cabo utilizando un ácido o una base según sea apropiado.

Antes de la etapa de gelificación, el procedimiento se lleva a cabo por encima de la temperatura de gelificación del coacervado formado alrededor de las gotas de material del núcleo. La gelificación del coacervado formado alrededor de las gotas de material del núcleo se efectúa reduciendo la temperatura del sistema por debajo del punto de gelificación del coacervado. Después de la gelificación, la suspensión resultante de microcápsulas blandas es generalmente suficientemente duradera y permanecerá en forma desagregada con la condición de que la suspensión

se agite con agitación. Sin embargo, con el fin de producir microcápsulas robustas que sean capaces de resistir un procesamiento adicional, es necesario someter las micropartículas blandas a una etapa de endurecimiento.

Como se ha expuesto en lo que antecede, tradicionalmente, las microcápsulas formadas por un procedimiento de coacervación de una mezcla de coloides que contiene proteínas generalmente se endurecen usando un aldehído tal como formaldehído, glutaraldehído o glioxal.

El procedimiento de la presente invención se distingue de la técnica anterior en que las microcápsulas formadas se endurecen usando materiales poliméricos que contienen función anhídrido, en lugar de los aldehídos comúnmente empleados descritos anteriormente. Como la reacción de reticulación depende de la reacción de un anhídrido con grupos amina en la proteína, el pH del medio de reacción se tampona a un pH neutro o débilmente básico para garantizar que los grupos amino no están cuaternizados, lo cual es en el intervalo de pH de 9 a 11.

La temperatura puede mantenerse por debajo de la temperatura de gelificación de los coloides gelificables, que en el caso de la gelatina está típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 a 30 grados centígrados durante la etapa de endurecimiento.

En un procedimiento según la invención, la relación (peso/peso) de proteína a polianhídrido debe estar entre 1:0.01 a 1:10, más particularmente 1:0.01 a 1:1, aún más particularmente 1:0.25.

En la etapa de endurecimiento, el agente de endurecimiento se añade a una suspensión que contiene las microcápsulas blandas. El agente endurecedor se puede añadir a la suspensión de la cápsula en forma de una solución o suspensión en un vehículo conveniente tal como agua o un disolvente miscible en agua o una mezcla de los mismos, o se puede añadir en forma pulverulenta. Sin embargo, con el fin de minimizar el riesgo de cualquier hidrólisis y desactivación indeseables de la función anhídrido en el agente endurecedor, se prefiere que se añada a la suspensión en forma pulverulenta. El uso de un agente endurecedor que contiene función anhídrido en la formación de microcápsulas es nuevo y no es intuitivo. La persona experta consideraría que en un entorno acuoso la cinética de la hidrólisis y la apertura del anillo del polianhídrido sería altamente competitiva con la cinética de la formación de amida por medio de la reacción de un anhídrido con una amina. Sin embargo, sorprendentemente, los autores de la invención han descubierto que cuando se añade el polianhídrido a la suspensión de microcápsulas blandas, reaccionan fácilmente con las proteínas en la pared de la cubierta para formar reticulaciones amida.

En la preparación de microcápsulas por coacervación, se conoce el uso de soluciones de ciertos copolímeros de anhídrido formadores de pared, tales como el copolímero de poli(vinil metil éter-anhídrido maleico) o poli(etilen-anhídrido maleico) (véase por ejemplo los documentos US 3,533,958 y US 3,041,289 y GB 1,573,361). Específicamente, las soluciones acuosas de estos copolímeros formadores de película se usan en combinación con coloides de gelatina y carboximetilcelulosa para formar cubiertas de coacervados alrededor de los núcleos de aceite. Sin embargo, el uso de estos copolímeros formadores de película es distinto y no debe confundirse con el uso de anhídridos como agentes endurecedores como se expone en la presente invención. En el caso del uso de copolímeros de anhídrido de la técnica anterior, los copolímeros se usan en solución acuosa. En dichas condiciones, la función anhídrido se hidrolizará a su forma ácida correspondiente o su sal. La cinética de formación de la amida por la reacción de un ácido carboxílico y una amina no es favorable. De hecho, la formación de amida no ocurrirá sin condiciones especiales de reacción o catálisis. Sin precauciones especiales, los ácidos carboxílicos simplemente protonarán la función amino para formar una sal cuaternaria de la amina. Por consiguiente, la manera en que se emplean estos copolímeros de anhídrido de la técnica anterior, no funciona, y no pueden funcionar, como agentes endurecedores.

El procedimiento según la presente invención da como resultado la formación de una composición de microcápsulas que comprende una pluralidad de microcápsulas suspendidas como una suspensión en un vehículo acuoso. Si la composición de microcápsulas se almacena y se procesa adicionalmente en forma de una suspensión, el pH de la suspensión se ajusta a aproximadamente de 3 a 8 mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido cítrico o ácido fórmico y un conservante añadido.

Si se desea, la composición de microcápsulas se puede secar y almacenar en forma pulverulenta. El secado puede llevarse a cabo directamente por secado por atomización o por secado en lecho fluido. Alternativamente, la composición de microcápsulas se puede secar decantando el líquido de la suspensión y secando las microcápsulas en un horno para producir una torta, que luego se puede convertir en forma pulverulenta mediante una etapa de trituración posterior. Sin embargo, la composición de microcápsulas se seca, con el fin de evitar la agregación y mejorar las propiedades de flujo neto de las microcápsulas, puede ser deseable añadir un adyuvante de flujo a la composición de microcápsulas antes del procedimiento de secado. Los expertos en la técnica conocerán adyuvantes de flujo adecuados e incluirán, sin limitación, sílice, almidón, carbonato de calcio y sulfato de sodio.

El tamaño de las microcápsulas puede ser importante en la utilidad de las composiciones de microcápsulas según la práctica de la presente invención. Las cápsulas se pueden preparar con un diámetro medio de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1 000 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 micrómetros, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 micrómetros. Estas dimensiones pueden desempeñar un papel importante en la capacidad de controlar la aplicación de la composición de microcápsulas en la práctica de la presente

invención. El intervalo más amplio de tamaño de microcápsulas en cualquier condición sería de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1 000 micrómetros y un límite de tamaño de pulverización más fácil sería entre aproximadamente 20 y aproximadamente 85 micrómetros.

5 El tamaño medio de partículas se puede determinar de una manera conocida en la técnica. Un método particular para medir el tamaño de partículas es la dispersión de la luz. Las mediciones de dispersión de la luz se pueden hacer usando un Malvern Mastersizer.

10 Los autores de la invención han encontrado, según la presente invención, que las cápsulas que tienen un tamaño medio de partículas (D50) de 10 a 250 micrómetros son más resistentes a las pérdidas, tienen una buena retención de aceite oloroso y son particularmente resistentes mecánicamente, lo que las hace particularmente adecuadas para aplicaciones en las que la liberación activada es importante.

15 Cada vez más, el interés comercial reside en cápsulas que proporcionan una impresión de perfume relativamente pequeña antes de que sean activadas por algún estímulo externo, por ejemplo, agitación mecánica. La contribución hedónica de preactivación puede proporcionarse con aceite exento de perfume (es decir, no encapsulado), de modo que el rendimiento olfativo total de un sistema de perfume esté compuesto tanto de aceite de fragancia encapsulada como no encapsulada. Por ello, el rendimiento mecánico de una cápsula debe estar equilibrado entre una población relativamente pequeña de cápsulas que se rompen en una fase temprana del uso por el consumidor y una población relativamente mayor de cápsulas que son resistentes a la rotura y aún están intactas hacia el final del uso por el  
20 consumidor, de modo que el consumidor recibe una señal continua de la eficacia de un producto a lo largo de la duración del uso por el consumidor. Las cápsulas que presentan el tamaño medio de partículas mencionado anteriormente (D50) proporcionan un perfil olfativo particularmente equilibrado.

25 Cuando la composición de microcápsulas está en forma de una suspensión en un vehículo acuoso, es deseable emplear un agente estabilizante en el núcleo de la microcápsula para prevenir o reducir la cantidad de composición de fragancia que puede lixiviar de las microcápsulas. Los agentes estabilizantes incluyen miristato de isopropilo, citrato de trietilo, aceite mineral, aceite de silicona, acetato de dietilpropilo, acetato de bencilfenilo, acetato de citronelilfenilo, bencil-isoeugenol, óxido de difenilo, gamma-dodecalactona, ftalato de dibutilo, miristato de metilo, miristato de etilo, palmitato de etilo, salicilato de bencilo, benzoato de bencilo, acetato de feniletilfenilo, acetato de geranilfenilo, cinamato de bencilo, brasilato de etileno, Ambretone, Galaxolide, Tonalide, Exaltolide, Habanolide, laurato de isoamilo, acetato de cedrilo, aldehído hexil-cinámico, alcohol pachulí, delta-guaieno, delta-cadineno, alcoholes C10 o superiores, Dowanolg, miristato de dipropileno y miristato de tripropileno, terpenos de naranja Isopar(R) y mezclas de los mismos.

30 Es deseable que una suspensión de microcápsulas contenga un dispersante. Los dispersantes se emplean para garantizar que las microcápsulas permanecen suspendidas y no tienden a formar crema ni sedimentos. Los dispersantes adecuados incluyen pectina, alginato, arabinogalactano, carragenano, goma gellan, goma xantana, goma guar, polímeros de acrilatos/acrílico, arcillas hinchables en agua, sílices de combustión, copolímeros de acrilato/aminoacrilato y mezclas de los mismos. Los dispersantes preferidos en el presente documento incluyen los seleccionados del grupo que consiste en polímeros de acrilato/acrílico, goma gellan, sílices de combustión, copolímeros de acrilato/aminoacrilato, arcillas hinchables en agua y mezclas de los mismos.  
40

Con el fin de evitar la contaminación microbiana, es deseable que la composición de microcápsulas contenga un conservante. El conservante puede estar contenido en el material del núcleo y/o en el vehículo acuoso. Los conservantes adecuados incluyen compuestos cuaternarios, compuestos de biguanida y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de compuestos cuaternarios incluyen cloruros de benzalconio y/o cloruros de benzalconio  
45 sustituidos tales como Barquat(R) (disponible en Lonza), Maquat(R) (disponible en Mason), Variquat(R) (disponible en Witco/Sherex) y Hyamine(R) (disponible de Lonza); di-alquil(C6-C14) di-cadena corta (alquilo C1-4 y/o hidroxialquilo) cuaternario tal como productos Bardac(R) de Lonza; cloruros de N-(3-cloroalil)hexaminio tales como Dowicide(R) y Dowicil(R) disponibles de Dow; cloruro de bencetonio tal como Hyamine(R) de Rohm & Haas; cloruro de metilbencetonio representado por Hyamine(R) 10\* suministrado por Rohm & Haas, cloruro de cetilpiridinio tal como  
50 cloruro de Cepacol disponible de Merrell Labs; y compuestos de amonio cuaternario diéster. Ejemplos de compuestos de dialquilo cuaternarios preferidos son cloruro de di(C8-C12)dialquil-dimetilamonio, tal como cloruro de didecildimetilamonio (Bardac(R) 22) y cloruro de dioctildimetilamonio (Bardac(R) 2050). Los compuestos cuaternarios útiles como conservantes catiónicos y/o agentes antimicrobianos en el presente documento se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en cloruros de dialquildimetilamonio, cloruros de alquildimetilbencilamonio,  
55 cloruros de dialquilmetilbencilamonio y mezclas de los mismos. Otros compuestos activos antimicrobianos catiónicos preferidos útiles en el presente documento incluyen cloruro de diisobutilfenoxietoxietil-dimetilbencilamonio (disponible comercialmente con el nombre comercial Hyamine(R) 1622 de Rohm & Haas) y cloruro de (metil)diisobutilfenoxietoxietil-dimetilbencilamonio (es decir, cloruro de metilbencetonio).

60 Ejemplos no limitantes de compuestos de biguanida incluyen 1,1'-hexametileno-bis(5-(p-clorofenil)biguanida), comúnmente conocido como clorhexidina, y Cosmocil(R) CQ(R), Vantocil(R) IB, incluido hidrocioruro de poli(hexametileno)biguanida). Otros compuestos activos antimicrobianos útiles incluyen los alcanos de bis-biguanida. Las sales solubles en agua utilizables de los anteriores son cloruros, bromuros, sulfatos, alquilsulfonatos tales como metilsulfonato y etilsulfonato, fenilsulfonatos tales como p-metilfenilsulfonatos, nitratos, acetatos, gluconatos y similares.

Los ejemplos no limitantes de otros compuestos activos antimicrobianos adecuados incluyen piritonas (especialmente el complejo de zinc (ZPT)), Octopirox(R), dimetildimetilol hidantoína (Glydant(R)), sulfito de sodio, bisulfito de sodio, imidazolidinil urea (Germall 115(R)), diazolidinil urea (Germall II(R)), alcohol bencílico, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (Bronopol(R)), formalina (formaldehído), butilcarbamato de yodopropenilo (Polyphase P100(R)), cloroacetamida, metanamina, metildibromonitrilo glutaronitrilo (1,2-dibromo-2,4-dicianobutano o Tektamer(R)), glutaraldehído, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano (Bronidox(R)), alcohol fenetílico, o-fenilfenol/o-fenilfenol sódico, hidroximetilglicinato sódico (Suttocide A(R)), polimetoxioxazolidina bicíclica (Nuosept C(R)), dimetoxano, Thimersal, alcohol diclorobencílico, captán, clorfenenesina, diclorofeno, clorbutanol, laurato de glicerilo, éteres difenílicos halogenados, éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenilo (Triclosan(R) o TCS), éter de 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenilo, compuestos fenólicos (como se describe en la patente de EE.UU. N° 6,190,674), para-cloro-meta-xilenol (PCMX), clorotimol, fenoxietanol, fenoxisopropanol, 5-cloro-2-hidroxidifenilmetano, resorcinol y sus derivados (como se describe en la patente de EE.UU. N° 6,190,674), 5-cloro-2,4-dihidroxidifenilmetano, 4'-cloro-2,4-dihidroxidifenilmetano, 5-bromo-2,4-dihidroxidifenilmetano, 4'-bromo-2,4-dihidroxidifenilmetano, compuestos bisfenólicos, parabenos, carbanilidas halogenadas y sus mezclas.

Además de cualquier formulación de fragancia que pueda estar contenida dentro de las microcápsulas, una suspensión de microcápsulas de la presente invención también puede contener perfume libre en el medio de suspensión.

La composición de microcápsulas de la presente invención puede emplearse para una gran cantidad de propósitos y para suministrar una amplia variedad de agentes activos. Preferiblemente, sin embargo, las composiciones de microcápsulas se usan como vehículos de suministro para formulaciones de sabor o fragancia.

En general, la composición de microcápsulas de la presente invención puede usarse en productos de consumo en una amplia variedad de niveles. Las composiciones de microcápsulas son productos de consumo típicamente usados de manera que la cantidad de microcápsulas representa de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,9% en peso del peso total del producto de consumo, preferiblemente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 50%, y más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a alrededor del 20%, en peso del producto de consumo.

Una composición de microcápsulas de la presente invención puede añadirse a productos de consumo en forma de un polvo seco o como una suspensión en un vehículo líquido adecuado, en particular un vehículo acuoso.

Toda clase de productos de consumo, tales como fragancias finas o productos para el cuidado personal o para el hogar pueden contener la composición de microcápsulas de la presente invención.

La composición de microcápsulas según la invención puede constituir así una composición para perfumar, cuidar o tratar productos de consumo y, en particular, se puede proporcionar en forma de eau fraiche, eau de toilette, eau de parfum, loción para después del afeitado, agua para el cuidado personal, aceite para el cuidado personal de silicona o acuoso/de silicona o crema anhidra. También se puede proporcionar en forma de una loción perfumada de dos fases (fase de eau de toilette/aceite de hidrocarburo y/o fase de aceite de silicona).

Se puede proporcionar una composición de microcápsulas según la presente invención en todo tipo de formas físicas, y en particular en forma de geles acuosos o de soluciones acuosas o acuosas/alcohólicas. También se pueden proporcionar, mediante la adición de una fase grasa u oleosa, en forma de dispersiones del tipo loción, de emulsiones con una consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (AC/AG) o viceversa (AG/AC), o de suspensiones o emulsiones con una consistencia blanda, semisólida o sólida del tipo crema o gel, o también de emulsiones múltiples (AG/AC/AG o AC/AG/AC), de microemulsiones, de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico, o de dispersiones de cera/fase acuosa.

Ahora sigue una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Preparación de cápsulas con poli(metil vinil éter-co-anhídrido maleico)

Las cápsulas se preparan precalentando agua desionizada a 50 °C. Se prepara una solución de goma agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (77.99 g), carboximetilcelulosa, sal de sodio (1.65 g). La solución se mezcla hasta que los sólidos se disuelven completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Se prepara una solución de gelatina agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (145.82 g) y gelatina de pescado 250 Bloom (16.5 g) en un tanque de preemulsión hasta que la gelatina se disuelve completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Sin agitación, la solución de goma se añade a la solución de gelatina en el tanque de preemulsión. El pH se ajusta a aproximadamente 7 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p).

Se añade aceite vegetal (Miglyol) o fragancia (164.75 g) con agitación lenta. El tamaño de la cápsula se ajusta de aproximadamente 20 a 400 micrómetros y el tamaño se verifica microscópicamente. Una vez que se alcanza el tamaño de la cápsula, se añade agua desionizada precalentada (475.67 g). El pH se ajusta a aproximadamente 5.5 con una

solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p). La solución se enfría lentamente a aproximadamente 1 °C por 5 min hasta que la solución alcanza aproximadamente 28 °C.

Si las paredes de la cápsula están intactas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito uniforme de proteína sin proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución puede enfriarse rápidamente a aproximadamente 10 °C. Si las paredes de la cápsula son delgadas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito no uniforme de proteína y proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución se vuelve a calentar de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 33 °C. La solución se mezcla de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C durante 1 h. La solución se calienta luego de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C.

El pH se ajusta a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p). Poli(metil vinil éter-co-anhídrido maleico) de un Mw de 216 000 g/mol (2 g) en polvo con agitación vigorosa. Se reajusta el pH a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) cada 15 minutos hasta que el pH se estabiliza a 10. Esta etapa dura aproximadamente 2 horas.

Se añade benzoato de sodio (10% p/p) mezclando completamente y el pH se ajusta a menos de 4 con ácido cítrico.

La cubierta de las microcápsulas aún es visible si las cápsulas se calientan en agua por encima del punto de gelificación de la gelatina hasta 100 °C.

Cuando la fragancia se encapsula y las microcápsulas se secan, el contenido sólido medido está de acuerdo con el contenido sólido teórico (18.3%). La fragancia se mantiene dentro de las microcápsulas después del secado, lo que muestra la efectividad de la etapa de reticulación.

Un primer lote de cápsulas hechas con este procedimiento y fragancia mostraba un tamaño de partículas de 25 micrómetros y un contenido de sólido de 19.5%. Otro lote de cápsulas hechas con este procedimiento y una fragancia mostraba un tamaño de partículas de 60 micrómetros y un contenido de sólido de 20%.

#### Ejemplo 2

##### Preparación de cápsulas con poli(etileno-alt-anhídrido maleico)

Las cápsulas se preparan precalentando agua desionizada a 50 °C. Se prepara una solución de goma agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (77.99 g), carboximetilcelulosa, sal de sodio (1.65 g). La solución se mezcla hasta que los sólidos se disuelven completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Se prepara una solución de gelatina agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (145.82 g) y gelatina de pescado 250 Bloom tipo A (16.5 g) en un tanque de preemulsión hasta que la gelatina se disuelve completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Sin agitación, la solución de goma se añade a la solución de gelatina en el tanque de preemulsión. El pH se ajusta a aproximadamente 7 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p).

Se añade fragancia (164.75 g) con agitación lenta. El tamaño de la cápsula se ajusta de aproximadamente 20 a 400 micrómetros y el tamaño se verifica microscópicamente. Una vez que se alcanza el tamaño de la cápsula, se añade agua desionizada precalentada (475.67 g). El pH se ajusta a aproximadamente 5.5 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p). La solución se enfría lentamente a aproximadamente 1 °C por 5 min hasta que la solución alcanza aproximadamente 28 °C.

Si las paredes de la cápsula están intactas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito uniforme de proteína sin proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución puede enfriarse rápidamente a aproximadamente 10 °C. Si las paredes de la cápsula son delgadas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito no uniforme de proteína y proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución se vuelve a calentar de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 33 °C. La solución se mezcla de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C durante 1 h. La solución se calienta luego de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C.

El pH se ajusta a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p). ZEMAC E60, peso molecular de 60 000 g/mol (2 g) en polvo con agitación vigorosa. Se reajuste el pH a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) cada 15 minutos hasta que el pH se estabiliza a 10. Esta etapa dura aproximadamente 2 horas.

Se añade benzoato de sodio (10% p/p) mezclando completamente y el pH se ajusta a menos de 4 con ácido cítrico.

La cubierta de las microcápsulas aún es visible si las cápsulas se calientan en agua por encima del punto de gelificación de la gelatina hasta 100 °C.

El contenido de sólido medido está de acuerdo con un contenido sólido teórico (19.7%). Este segundo lote mostró un tamaño de partículas de 15 micrómetros. La fragancia se mantiene dentro de las microcápsulas después del secado, lo que muestra la efectividad de la etapa de reticulación.

#### Ejemplo 3

##### 5 Preparación de cápsulas con poli(etileno-alt-anhídrido maleico) - ZEMAC E400 - Alto peso molecular.

Las cápsulas se preparan precalentando agua desionizada a 50 °C. Se prepara una solución de goma agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (77.99 g), carboximetilcelulosa, sal de sodio (1.65 g). La solución se mezcla hasta que los sólidos se disuelven completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Se prepara una solución de gelatina agitando vigorosamente agua desionizada precalentada (145.82 g) y gelatina de pescado 250 Bloom tipo A (16.5 g) en un tanque de preemulsión hasta que la gelatina se disuelve completamente, luego la solución se enfría de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Sin agitación, la solución de goma se añade a la solución de gelatina en el tanque de preemulsión. El pH se ajusta a aproximadamente 7 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p).

Se añade Miglyol (164.75 g) con agitación lenta. El tamaño de la cápsula se ajusta de aproximadamente 20 a 400 micrómetros y el tamaño se verifica microscópicamente. Una vez que se alcanza el tamaño de la cápsula, se añade agua desionizada precalentada (475.67 g). El pH se ajusta a aproximadamente 5.5 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) o una solución diluida de ácido cítrico (50% p/p). La solución se enfría lentamente a aproximadamente 1 °C por 5 min hasta que la solución alcanza aproximadamente 28 °C.

Si las paredes de la cápsula están intactas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito uniforme de proteína sin proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución puede enfriarse rápidamente a aproximadamente 10 °C. Si las paredes de la cápsula son delgadas, según lo determinado por el examen microscópico de las cápsulas que muestran un depósito no uniforme de proteína y proteína libre flotando en la fase acuosa, la solución se vuelve a calentar de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 33 °C. La solución se mezcla de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C durante 1 h. La solución luego se calienta de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C.

El pH se ajusta a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p). Se añade ZEMAC E400 (2 g) en polvo con agitación vigorosa. Se reajuste el pH a aproximadamente 10 con una solución diluida de hidróxido de sodio (50% p/p) cada 15 minutos hasta que el pH se estabiliza a 10. Después de 3 horas, el pH todavía se movía, lo que indicaba que la reacción no había terminado.

Se añade benzoato de sodio (10% p/p) mezclando completamente y el pH se ajusta a menos de 4 con ácido cítrico.

La cubierta de las microcápsulas todavía es visible si las cápsulas se calientan en agua por encima del punto de gelificación de la gelatina hasta 100 °C pero parecen más blandas que el ejemplo con ZEMAC E60.

El tamaño de partículas es de 45 micrómetros.

Este ejemplo muestra que ZEMAC E400 es menos reactivo frente a la gelatina que ZEMAC E60.

#### Ejemplo 4

45 Síntesis de partículas de coacervado de gelatina marcadas con fluorescencia, reticuladas con polianhídrido, formadas según el procedimiento del Ejemplo 1 (designado P-1) y partículas reticuladas con glutaraldehído (designado P-A); y síntesis de champú que comprende P-1 (según la invención) o P-A (comparativo)

Se prepararon partículas de coacervado de gelatina marcadas con fluorescencia que contenían 0.02% de colorante amarillo disolvente 98 (Hostasol Yellow 3G™ ex. Clariant) disuelto en aceite de triglicérido Miglyol®.

Se prepararon partículas de coacervado de complejo de gelatina reticulada con glutaraldehído marcadas con fluorescencia (designadas P-A) como un polvo seco.

55 Se prepararon partículas de coacervado de complejo de gelatina reticulada con poli(anhídrido) marcadas con fluorescencia (designadas P-1) como una suspensión acuosa de 22.5% de sólidos.

Se preparó una formulación modelo de champú dejando un "hueco" para la dosificación posterior de otros componentes omitiendo 10% en p/p de agua. Las suspensiones de trabajo que contenían 20% de sólidos de cápsulas P-A y P-1 en agua también se generaron por dilución en agua de alta pureza (Milli-Q™).

60 Las formulaciones de champú (designadas SP-1 y SP-A) se prepararon por dosificación posterior de las cápsulas P-1 y P-A respectivamente y ajustando el contenido de agua. El nivel final de inclusión de cápsulas era 1% en p/p de sólidos. Las composiciones se mezclaron ligeramente durante 8 horas y luego se almacenaron a temperatura ambiente.

Se preparó una formulación de control sin cápsulas por adición de agua solamente.

Las composiciones de las formulaciones se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de la base del modelo de champú SP-1 (según la invención) y la base de champú comparativa SP-A.

Ingrediente	% de inclusión (p/p)		
	SP-A	SP-1	Champú
Tensioactivo aniónico	19.0	19.0	19.0
Tensioactivo catiónico	5.3	5.3	5.3
Espesante	0.4	0.4	0.4
Aceites de silicona	4.3	4.3	4.3
Polímero catiónico	0.20	0.20	0.20
Secuestrante	0.25	0.25	0.25
Tampón de pH	Hasta pH 5.5-6	Hasta pH 5.5-6	Hasta pH 5.5-6
Cápsula P-A	1.0	0	0
Cápsula P-1	0	1.0	0
Agua y compuestos minoritarios (incluidos conservantes)	hasta 100	hasta 100	hasta 100

#### Ejemplo 5

#### Pérdida de agente fluorescente de las cápsulas en un champú modelo

Después de un período de almacenamiento designado, se retiraron 0.5 g de formulación de champú de la muestra y se mezclaron con 49.5 g de agua de alta pureza (Milli-Q™) para producir una muestra diluida 1 en 100. La solución se centrifugó a 10 000 rpm durante 15 minutos para separar los sólidos antes de pasar el líquido sobrenadante a través de un filtro de jeringa de microfibra de vidrio de 1.2 micrómetros directamente a una cubeta de 1 cm de longitud de recorrido.

El nivel de pérdida de agente fluorescente de las cápsulas se evaluó midiendo el espectro de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 460 nm a lo largo de un intervalo de longitud de onda de emisión de 480 a 600 nm. Se encontró que el máximo de emisión era 503 nm. Se realizaron tres mediciones repetidas en cada tiempo de medición para cada formulación.

Se preparó una serie de patrones de agentes fluorescentes mediante la adición de partes alícuotas de colorante Hostasol Yellow 3G™ en acetona a champú de control diluido 1 en 100. Estas soluciones se centrifugaron y se filtraron por jeringa de la manera descrita anteriormente.

El nivel de pérdida de colorante desde las cápsulas a la base de champú se calculó por comparación con la curva de calibración.

Los resultados se tabulan en la Tabla 2.

Tabla 2: Cantidad media (%) de pérdida de agente fluorescente en la base de champú a temperatura ambiente para SP-1 y SP-A

Tiempo de almacenamiento	SP-A	SP-1
8 horas	16.8	0.9
12 días	85.9	35.5
26 días	91.6	77.5

Los resultados muestran claramente que la pérdida del agente fluorescente hidrófobo es significativamente más rápida en SP-A, que contiene las cápsulas reticuladas con glutaraldehído, en comparación con las cápsulas reticuladas con anhídrido polimérico utilizadas en SP-1.

Ejemplo 6

Pérdida de agente fluorescente desde las cápsulas a una formulación modelo de desodorante de bola

Se prepararon suspensiones de 20% de sólidos de cápsulas P-A y P-1 en agua de alta pureza.

- 5 Se añadió una base modelo de desodorante de bola a las suspensiones de cápsulas para preparar las formulaciones DP-1 y DP-A. El nivel de inclusión de cápsulas era 1% en p/p de sólidos. Se preparó una formulación de control sin cápsulas con el mismo volumen de agua de alta pureza. Las composiciones se mezclaron ligeramente durante 8 horas y luego se almacenaron a temperatura ambiente.
- 10 Las composiciones de las formulaciones se dan en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición de base modelo de desodorante DP-1, según la invención y base de desodorante comparativa DP-A.

Ingrediente	% de inclusión (p/p)		
	DP-A	DP-1	Control
Aceite de girasol	1.9	1.9	1.9
Steareth-2	2.47	2.47	2.47
Steareth-20	0.57	0.57	0.57
Perfume	0.57	0.57	0.57
Cápsula P-A	1.0	0	0
Cápsula P-1	0	1.0	0
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100

- 30 Después de un período de almacenamiento designado, se retiraron 0.5 g de la formulación de desodorante de bola de la muestra y se mezclaron con 49.5 g de agua de alta pureza para dar una muestra diluida 1 en 100. La solución se centrifugó y se filtró como se describe en el Ejemplo 1. El grado de pérdida de agente fluorescente se evaluó en comparación con los patrones de agentes fluorescentes preparados por la adición de partes alícuotas de colorante Hostasol Yellow 3G™ disuelto en acetona a control de bola diluido 1 en 100, que se centrifugaron y filtraron de la misma manera. Se encontró que el máximo de emisión era de 500 nm y se realizaron tres mediciones repetidas en cada tiempo de medición para cada formulación.

Los resultados se tabulan en la Tabla 4 a continuación.

- 40 Tabla 4: Cantidad media (%) de pérdida de agente fluorescente en la base de desodorante a temperatura ambiente para DP-1 y DP-A

Tiempo de almacenamiento	DP-A	DP-1
8 horas	18.8	3.7
1 día	29.2	5.1
4 días	31.5	9.7
13 días	32.4	10.6
23 días	34.2	12.5

- 55 Se verá que la pérdida del agente fluorescente hidrófobo es significativamente más rápida en DP-A, que contiene las cápsulas reticuladas con glutaraldehído, en comparación con las cápsulas de anhídrido polimérico utilizadas en DP-1.

Ejemplo 7

- 60 Se encapsuló un perfume experimental A ("floral amaderado") usando el método de encapsulación expuesto en el Ejemplo 1 anterior. La composición del perfume "floral amaderado" se expone en la tabla a continuación. Además, el perfume contenía 0.02% de colorante de fluoresceína para un mejor examen microscópico.

Ingrediente de perfume	%
Ionone-beta	20
Kohinool	20
Hedione	20
Javanol	20
Lilial	20

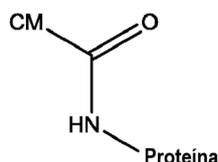
Se usó una cápsula de gelatina que usa glutaraldehído como agente de reticulación (referencia de gelatina) para ilustrar la mejora del rendimiento con las cápsulas de gelatina de la presente invención.

- 5 Las propiedades de tensión mecánica de las cápsulas de gelatina según la invención se investigaron y compararon con la referencia de gelatina. El método utilizado para esta evaluación se basa en una simple "prueba de rodillo". Las cápsulas se diluyeron en agua al 10% y se aplicaron 10 µg de la dilución que contenía dichas cápsulas sobre un portaobjetos de vidrio de microscopio y se dejaron secar durante 2 horas.
- Luego se examinaron los portaobjetos con un microscopio óptico tras someter ambas cápsulas a la prueba de rodillo.
- 10 Se colocó un portaobjetos de vidrio encima del que contenía la muestra. Se hizo rodar un objeto cilíndrico (360 g) sobre la parte superior de los portaobjetos de vidrio y después la muestra se evaluó con un microscopio óptico bajo luz fluorescente. Esta prueba simple proporcionaba un método fácil para aplicar una fuerza vertical constante (360 gramos) sobre todas las muestras analizadas.
- 15 Después el examen al microscopio anterior se repitió después de 5 pasos de rodillo y finalmente 10 pasos de rodillo. Finalmente, una última etapa consiste en girar el portaobjetos superior del microscopio en un ángulo de 90 grados y deslizarlo sobre todo el portaobjetos inferior para añadir una etapa de cizalladura adicional a las muestras que contienen las cápsulas.
- 20 El porcentaje de cápsulas rotas se cuantificó basándose en el examen ocular, de manera directa, ya que era claramente evidente la falta de integridad estructural además del aceite fluorescente en la fase continua cuando las cápsulas se rompen.
- Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 1:
- 25 Como se ilustra en la Figura 1, las cápsulas de referencia de gelatina comienzan a mostrar un daño por tensión considerable después de solo un paso de rodillo. Por otro lado, las cápsulas de gelatina de la presente invención permanecen visualmente intactas y mantienen su forma original.
- 30 La fuerza mecánica representada por 5 pasos de rodillo da como resultado la rotura de la mayoría de las cápsulas de referencia de gelatina. En las mismas condiciones, un buen número de las cápsulas de gelatina de la presente invención se rompen, aunque casi la mitad todavía están intactas.
- Todas las cápsulas de referencia de gelatina se rompen después de la aplicación de una fuerza representada por 10 pasos de rodillo. Se observa un resultado similar con las cápsulas de gelatina de la presente invención.
- 35 La cizalladura obtenida al deslizar el portaobjetos superior sobre el inferior da como resultado la rotura completa de las muestras de cápsulas tanto de referencia como de la invención.
- 40 La prueba demuestra que las cápsulas de gelatina de la presente invención son más resistentes a la tensión mecánica y tienen un mejor perfil de fragilidad que las cápsulas de referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de microcápsulas que comprende una pluralidad de microcápsulas, comprendiendo cada microcápsula un material del núcleo encapsulado en una cubierta, en donde la cubierta comprende un coacervado complejo formado por al menos dos coloides con carga opuesta, uno de los cuales es una proteína, en donde los coloides se seleccionan de grupo que consiste en polícarbohidratos, tales como almidón, almidón modificado, quitosano, dextrina, maltodextrina y derivados de celulosa, y sus formas cuaternizadas; gomas naturales tales como ésteres de alginato, carragenano, xantanos, agar-agar, pectinas, ácido péctico y gomas naturales tales como goma arábica, goma de tragacanto y goma karaya, goma guar y gomas guar cuaternizadas; proteínas tales como gelatina, hidrolizados de proteínas y sus formas cuaternizadas; polímeros y copolímeros sintéticos, tales como poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico-co-acetato de vinilo), poli(ácido (met)acrílico), poli(ácido maleico), poli((met)acrilato de alquilo-ácido (met)acrílico), copolímero de poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), poli(óxido de alquileo), poli(vinil metil éter), poli(vinil éter-co-anhídrido maleico), así como poli(etilenimina), poli((met)acrilamida), poli(óxido de alquileo-co-dimetilsiloxano), poli(aminodimetilsiloxano) y sus formas cuaternizadas; en donde la proteína se reticula con un agente endurecedor para formar enlaces amida entre la proteína y el agente endurecedor, en donde el agente endurecedor contiene más de un grupo anhídrido, que es reactivo con grupos amino en la proteína para formar reticulaciones amida, en donde el agente endurecedor es un polianhídrido seleccionado del grupo que consiste en poli(etileno-anhídrido maleico) y poli(metil vinil éter-anhídrido maleico).

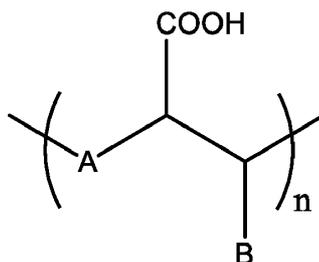
2. Una composición de microcápsulas según la reivindicación 1, en donde la cubierta de una microcápsula comprende unidades estructurales, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor, de la siguiente fórmula general



en donde CM representa el resto del motivo central común después de la reacción de su función anhídrido con la función amino en una proteína; y -NH-Proteína es el resto de una proteína animal o vegetal.

3. Una composición de microcápsulas según la reivindicación 1 o 2, en donde el polianhídrido presenta un peso molecular promedio entre 10 000 y 1 000 000 g/mol, más preferiblemente entre 10 000 y 500 000 g/mol e incluso más preferiblemente entre 10 000 y 300 000 g/mol.

4. Una composición de microcápsulas según las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cubierta de la microcápsula comprende unidades estructurales divalentes, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor polianhídrido, que tiene la siguiente fórmula general



en donde A es un motivo divalente que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, que puede ser alifático, cicloalifático o aromático; B es un grupo amida unido al resto de proteína, más particularmente una proteína animal o vegetal, por ejemplo gelatina, más particularmente gelatina de pescado; y n es un número entero mayor que 1.

5. Una composición de microcápsulas según las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cubierta de la microcápsula comprende unidades estructurales divalentes, formadas por la reacción de la proteína y el agente endurecedor polianhídrido, que tiene la siguiente fórmula general



Figura 1: Fragilidad de cápsulas en el método del "rodillo"

