

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 442**

51 Int. Cl.:

C11D 3/37 (2006.01)

C11D 3/50 (2006.01)

B01J 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008 E 08751003 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2164941**

54 Título: **Procedimiento para formular principios activos aromáticos a fin de protegerles e incrementar su duración**

30 Prioridad:

01.06.2007 FR 0703890

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

11.08.2016

73 Titular/es:

**COATEX S.A.S. (100.0%)
35, rue Ampère Z.I. Lyon Nord
69730 Genay, FR**

72 Inventor/es:

**GUERRET, OLIVIER;
SUAU, JEAN-MARC y
KENSICHER, YVES**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 579 442 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para formular principios activos aromáticos a fin de protegerles e incrementar su duración

5

Resumen de la invención

10

15

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de principios activos aromáticos a fin de protegerles cuando se aplican sobre la piel u otro medio, tales como el material textil (por ejemplo en el caso de una lavandería) o en una pared (por ejemplo en el caso de la pintura), y con el fin de controlar la liberación gradual de dicho principio activo después de su aplicación. Se basa en el uso de emulsiones acrílicas y solubles en agua con un pH superior a 5, que contienen grupos hidrófobos. Estas emulsiones permiten atrapar por encapsulación el principio activo aromático a fin promover su protección contra el medio ambiente mientras que a la vez desaceleran su liberación cinética, lo que resultará en un aumento de la duración de la eficacia del perfume (fenómeno de permanencia).

20

Definiciones preliminares

25

Principio activo aromático: En el contexto de esta invención, se entiende por este término cualquier sustancia que tiene una actividad detectable de la perspectiva olfativa. Para una mejor comprensión, podemos utilizar en esta solicitud la expresión corta de "principio activo" con el fin de designar el "principio activo aromático".

30

Perfume: En el contexto de esta invención se refiere a cualquier formulación que contiene al menos un principio activo aromático.

HASE: Acrónimo anglosajón de emulsión álcali hidrofóticamente hinchable. Este término se refiere a espesantes acrílicos a base de ácido (met)acrílico, un éster del mismo y un monómero hidrófobo.

35

Problema técnico y técnica anterior

40

Son varias las formas de aplicar los perfumes, sin embargo, mejorar su comportamiento en la formulación inicial de la fragancia, así como en la superficie sobre la que se aplican es una limitación importante para una persona experta en la materia. De hecho, los principios activos aromáticos contenidos en formulaciones para perfumes pueden ser químicamente inestables y vulnerables a agresiones externas (tal como la oxidación).

45

Además, mejorar la permanencia de los perfumes, es decir retardar la evaporación de los principios activos aromáticos, es una cuestión importante por varias razones. En in nivel toxicológico, estas moléculas pueden causar cuando se liberan en grandes cantidades efectos nocivos en seres humanos (el linalol puede causar ataxia de la marcha y el almizcle ambrete puede causar daño neurológico). De acuerdo con un aspecto económico, estos compuestos orgánicos son con el tiempo volátiles y muy caros. Desde un punto de vista comercial, el consumidor buscará un efecto prolongado de la fragancia desarrollado por el perfume que comprado. De esta forma, técnicamente, es importante contar con un medio para proteger y liberar gradualmente un gran número de diferentes estructuras químicas, ya que un perfume puede contener más de 100 principios activos aromáticos.

50

Por último, es importante proteger un principio activo, mientras se aumenta su persistencia y, tanto en una formulación de fragancia líquida (tal el agua de colonia) o en una formulación de fragancia en forma sólida (como en el caso una película de pintura perfumada que gradualmente libera olor). En consecuencia, el problema técnico al que esta solicitud de patente se refiere se puede resumir como la posibilidad de proporcionar un principio activo aromático, protegido de las agresiones externas, cuya permanencia se mejora, tanto en forma sólida como líquida.

55

Durante muchos tiempo hemos buscado encapsular los principios activos aromáticos, de forma que se protejan y mejore su permanencia. Se conocen hasta la fecha tres técnicas de encapsulación: la aplicación de β -ciclodextrinas, el uso de emulsiones de silicona y la encapsulación de polímeros orgánicos.

60

65

La primera categoría utiliza las β -ciclodextrinas que son moléculas naturales "anfitrión" que se obtienen mediante la degradación enzimática del almidón. Se encuentran en la forma de oligómeros cíclicos de glucosa y se caracterizan por la presencia de una cavidad que permite la aceptación de la molécula "anfitrión", de manera que forma un complejo de inclusión: de acuerdo con este mecanismo, pueden ser encapsulados principios activos aromáticos, tales como, en particular, los descritos en el documento EP 0 392 606. Sin embargo, los complejos a base de β -ciclodextrina y un principio activo deben someterse a una etapa de recubrimiento adicional de un material de

protección (ceras o alcoholes grasos), a fin de formar una pared que permita la liberación progresiva del principio activo. Además, la estabilidad del complejo de inclusión formado depende principalmente de la afinidad de la ciclodextrina con el principio de encapsulación: muchos principios activos no pueden ser encapsulados por β -ciclodextrinas.

Un segundo procedimiento consiste en encapsular un principio activo aromático utilizando emulsiones de silicona en agua, tal como se describe en el documento US 5 130 171. La alta permeabilidad del gas de las siliconas les permite liberar lentamente las moléculas de principios activos. Sin embargo, este procedimiento se basa en la solubilidad o compatibilidad de la sustancia activa para encapsular con la emulsión de silicona utilizada, lo que no permite encapsular todos los principios activos aromáticos.

Por último, existe una tercera categoría de procedimientos de encapsulación basado en la aplicación de polímeros orgánicos. Entre ellos, están los procedimientos de coacervación: se basan en el revestimiento de una emulsión con los principios activos por medio de una película de polímero precipitado a partir de una solución coloidal de dicho polímero, siendo dicha solución desestabilizada. Este precipitado llamado coacervado se adsorbe por las gotitas de la emulsión de los principios activos a recubrir. Por lo tanto, en el documento FR 2 727 632 se describen microcápsulas de gelatina elástica blanda, obtenidas por coacervación de gelatina y un copolímero de un tipo de goma árabe, en un gel fluido o sólido cuyo contenido es una mezcla aromática preparada con el fin de perfumar. Mientras tanto, el documento US 5 126 061 da a conocer microcápsulas de perfume preparadas por coacervación entre la gelatina y otro material polianiónico.

Sin embargo, los procedimientos de coacervación requieren la finalización de antemano de una emulsión de los principios activos a ser encapsulados, que es un paso adicional a la coacervación. Además, esta técnica no permite la encapsulación de principios activos solubles en agua, ya que no podemos realizar su emulsificación. Aún más, este procedimiento se basa en la compatibilidad de los principios activos con los polímeros utilizados para la coacervación.

Otro procedimiento de encapsulación basado en la aplicación de los polímeros es la policondensación. Este procedimiento se basa en la policondensación de dos monómeros, siendo uno compatible con el medio de encapsulación, el otro que es compatible con la sustancia a encapsular. Por lo tanto, el documento WO 2007/004166 describe cápsulas de poliuretanos que contienen un principio activo, dichas cápsulas se obtienen por reacción entre un compuesto de poliisocianato y una sal de guanidina con dioles. Este procedimiento se limita sin embargo a los principios activos que no reaccionan químicamente con isocianatos: por lo tanto, no podemos encapsular alcoholes, aminas o ácidos.

Otro procedimiento de encapsulación basado en polímeros es el procedimiento para formar una película en presencia de agentes tensioactivos. Este procedimiento se basa en la elección de un polímero compatible con el principio activo a encapsular. Se produce una emulsión en un medio acuoso de dicho polímero en presencia del principio activo a encapsular y los tensioactivos. Con este fin, el documento US 4 803 195 describe la aplicación de polímeros celulósicos o alcohol de polivinilo, mientras que el documento WO 2005/032503 trata de polímeros acrílicos. Estos procesos tienen la desventaja de que implementan compuestos adicionales que son agentes tensioactivos.

El documento JP-A-2005298474 da a conocer una composición que contiene perfume. El documento EP 1 655 351 A2 describe formulaciones acuosas que contienen polímeros de tipo HASE.

A fin de resolver el problema de la encapsulación de un principio activo aromático y protegerlo de manera eficaz, mejorar su duración, permitir la producción de una formulación líquida o sólida, y evitar los problemas inherentes a las soluciones propuestas por la técnica anterior, el solicitante ha desarrollado un procedimiento de fabricación novedoso caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) mezclar al menos una emulsión HASE, al menos un principio activo aromático y agua, mezcla que tiene un pH mayor de 5, preferentemente 6, y muy preferentemente 7,
- b) precipitar la mezcla obtenida después de la etapa a) mediante el ajuste del pH a un valor de menos de 5, preferiblemente 3, para obtener una dispersión acuosa de partículas sólidas,
- c) opcionalmente aislar las partículas sólidas obtenidas después de la etapa b) por eliminación de agua.

Uno de los aspectos originales del procedimiento de la invención es el uso de emulsiones HASE, que tienen un monómero hidrófobo asociativo. Este monómero tiene la propiedad, cuando la emulsión se neutraliza a un pH lo suficientemente alto (>5), de crear interacciones asociativas que mejoran el efecto de espesamiento en comparación con un polímero que no tiene tales monómeros. Estas interacciones asociativas entre los grupos hidrófobos delimitan áreas que se suman a las jaulas de solvatación para un principio activo. Uno de los méritos del solicitante es haber sido capaz de identificar y utilizar el fenómeno de estructuración del agua a través de una emulsión de tipo HASE, con un pH mayor de 5: así se protegen naturalmente los principios activos disueltos en esta solución.

5 Dicha aplicación de emulsiones HASE es, según nuestro conocimiento, un nuevo uso de estos objetos descritos ampliamente en aplicaciones para la pintura (véanse los documentos FR 2 693 203, FR 2 872 815, FR 2 633 930), o también el sector del hormigón (véase la solicitud de patente francesa aún no publicada y que lleva el número de depósito FR 07 00086). Además, estas áreas técnicas están muy alejadas de las correspondientes a la presente invención, y los documentos antes mencionados ni describen ni enseñan nada que pueda guiar a los expertos en la materia hacia la presente invención.

10 Consecuentemente, después de realizar la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la invención, se obtiene una mezcla en la que las moléculas de principios activos son atrapados en jaulas de solvatación. Incluso después de la aplicación y el secado de la formulación resultante en un soporte (piel, tejido, pared, etc.), los principios activos permanecen atrapados dentro de la película de polímero que se forma durante el secado: por lo tanto disminuye la velocidad la evaporación del principio activo por difusión a través de la película.

15 En una primera variante del procedimiento según la invención, también se puede aplicar una etapa b) de acidificación de la mezcla obtenida después de la etapa a). Esta disminución en el pH provoca el colapso de la estructura del polímero: se obtiene entonces una dispersión en agua de partículas sólidas que consisten en el polímero y los principios activos. Los principios activos permanecen atrapados: permanecen aún protegidos y su velocidad de evaporación se reduce.

20 En una segunda variante, se pueden implementar simultáneamente la etapa b), tanto como una etapa posterior c), que consiste en aislar las partículas sólidas obtenidas después de la etapa b), por eliminación de agua. Como en el caso anterior, los principios activos son aislados y por lo tanto protegidos mientras que se evaporan más lentamente.

25 Además, otra ventaja del procedimiento de la presente invención es suministrar un principio activo aromático en una forma que protege y retrasa su liberación, esta forma puede ser triple:

- 30 - la de un líquido que es una solución acuosa, cuando el producto se prepara realizando solamente el proceso de la etapa de mezcla de acuerdo con la invención a un pH por encima de 5,
- la de un líquido que es una dispersión en agua de partículas sólidas, cuando la preparación del producto también implementa la etapa de precipitación a un pH de menos de 5,
- 35 - la de un sólido constituido por partículas sólidas del principio activo que han sido atrapadas en las partículas de polímero, cuando se implementa la etapa de aislamiento de conformidad con la invención.

40 El solicitante indica que la unidad de invención se garantiza, en particular, entre estas tres formas de realización de la invención por medio de la implementación de estas formas de la combinación:

- 45 - de al menos un copolímero de ácido (met) acrílico, un éster monomérico de estos ácidos, y un monómero hidrófobo,
- y al menos un principio activo aromático.

50 Por último, otra ventaja de la invención es que puede ser implementada para atrapar una gran cantidad de principios activos aromáticos. Esencialmente, el experto en la materia tiene acceso a una amplia bibliografía de monómeros asociativos que se pueden extraer para identificar el monómero que muestra la mejor posible afinidad con el ingrediente activo a encapsular.

Descripción de la invención:

55 Un primer objeto de la invención es un procedimiento para producir una formulación que contiene al menos un ingrediente activo aromático, y caracterizado porque comprende las etapas de:

- 60 a) mezclar al menos una emulsión de HASE, al menos un principio activo aromático y agua, mezcla que tiene un pH mayor de 5, preferentemente 6, y muy preferentemente 7,
- b) precipitar la mezcla obtenida después de la etapa a) mediante el ajuste del pH a un valor de menos de 5, preferiblemente 3, para obtener una dispersión acuosa de partículas sólidas,
- 65 c) opcionalmente aislar las partículas sólidas obtenidas después de la etapa b) por eliminación de agua.

En una primera variante, el procedimiento según la invención implementa la etapa a) y a continuación, la etapa b).

En una segunda variante, el procedimiento de acuerdo con la invención implementa la etapa a) y a continuación, la etapa b) y entonces la etapa c).

5 El procedimiento de acuerdo con la invención también se caracteriza porque el pH de la mezcla, durante la etapa a) se ajusta por medio de una base orgánica o inorgánica. En la práctica, los componentes (principio activo, agua, emulsión de HASE, así como base inorgánica u orgánica) se agitan en un reactor; el orden de introducción será elegido por el experto en la materia, en particular, dependiendo de la solubilidad en agua del principio activo a encapsular.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención también se caracteriza porque se utiliza, en la etapa a), de 0,1% a 20%, preferiblemente de 0,1% a 10%, muy preferentemente 0,1 % al 5% en peso seco de una emulsión de HASE, con respecto al peso total de la formulación acuosa obtenida después de la etapa a).

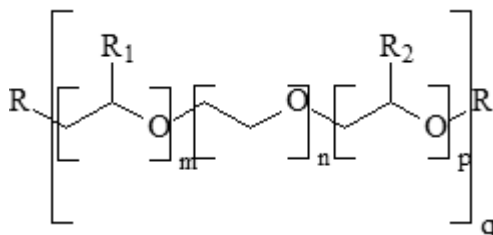
15 El procedimiento de acuerdo con la invención también se caracteriza porque se utiliza, en la etapa a), de 0,1% a 20% en peso seco de un principio activo aromático que es hidrófilo o hidrófobo, basado el peso total de la formulación acuosa obtenida según la etapa a).

20 El procedimiento de acuerdo con la invención también se caracteriza porque implementa un ácido moderadamente fuerte o fuerte en el paso b).

25 El procedimiento de la invención también se caracteriza porque la emulsión HASE contiene al menos un copolímero de ácido (met)acrílico, un monómero insoluble en agua que es preferentemente un éster (met)acrílico elegido muy preferentemente de acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y mezclas de los mismos y un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.

El procedimiento de acuerdo con la invención también se caracteriza porque dicho monómero contiene al menos un grupo hidrófobo que tiene la fórmula general:

30



donde:

- 35
- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
 - R tiene una función vinílica polimerizable,
 - R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
 - R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferiblemente al menos 10, muy preferiblemente al menos 12 átomos de carbono.
- 40

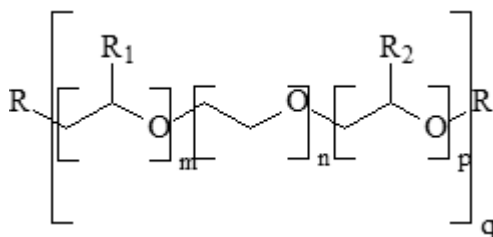
El procedimiento de acuerdo con la invención es finalmente caracterizado porque el agua se elimina por evaporación o centrifugación en la etapa c). Sin embargo, el experto en la materia podría aplicar cualquier otra técnica para eliminar el agua de la mezcla obtenida después de la etapa b).

45 Otro objeto de la invención es la formulación que consiste en partículas sólidas dispersadas en agua, y obtenidas mediante la aplicación de la etapa de precipitación b) del proceso descrito anteriormente.

50 Esta dispersión de partículas sólidas en agua se caracteriza porque las partículas que la constituyen contienen al menos un principio activo aromático y al menos un copolímero de ácido (met)acrílico, un monómero insoluble en agua que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferentemente de entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas y un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.

Esta dispersión de partículas sólidas en agua se caracteriza además porque dicho monómero contiene al menos un grupo hidrófobo que tiene la fórmula general:

55



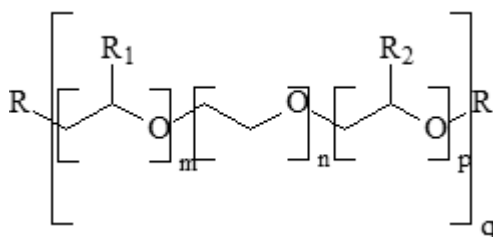
donde:

- 5
- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
 - R tiene una función vinílica polimerizable,
 - R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
 - R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferiblemente al menos 10, muy preferiblemente al menos 12 átomos de carbono.
- 10

Otro objeto de la invención reside en la formulación que consiste en partículas sólidas obtenidas mediante la aplicación de la etapa de aislamiento c) del procedimiento descrito anteriormente.

15 Estas partículas sólidas se caracterizan porque contienen al menos un principio activo aromático y al menos un copolímero de ácido (met)acrílico, un monómero insoluble en agua que es preferentemente un éster (met)acrílico elegido muy preferentemente de entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y mezclas de los mismos, y un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.

20 Estas partículas sólidas se caracterizan además porque dicho monómero contiene al menos un grupo hidrófobo que tiene la fórmula general:



25 donde:

- 30
- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
 - R tiene una función vinílica polimerizable,
 - R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
 - R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferiblemente al menos 10, muy preferiblemente al menos 12 átomos de carbono.

35 [0041] Un objeto final de la invención es el uso de formulaciones acuosas de al menos un principio activo aromático, las dispersiones acuosas de partículas sólidas de al menos un principio activo aromático y las partículas sólidas de al menos un principio activo aromático, como agente que tiene la doble función de proteger un principio activo aromático y reducir su evaporación.

40 **EJEMPLOS**

45 **Ejemplo 1**

Este ejemplo ilustra el procedimiento de la invención, el cual se realiza según la etapa a) una formulación acuosa de un principio activo aromático y una emulsión HASE a un pH mayor que 5.

50 También ilustra la aplicación de la etapa b) del procedimiento de la invención que consiste en reducir el pH a un valor por debajo de 5.

También ilustra la aplicación de la etapa c) de la invención que conduce a aislar las partículas sólidas del principio activo encapsulado.

5 Por tanto, este ejemplo ilustra también las tres formas de realización de la formulación de acuerdo con la invención: una solución obtenida después de la etapa a), una dispersión de partículas sólidas en agua obtenida después de la etapa b), y las partículas secas y sólidas obtenidas después de la etapa c).

10 Realización de la etapa a).

15 En el caso de los ensayos del número 1 al 5, que son referencias, se introduce en el agua una cierta masa del principio activo aromatizante, la masa de agua utilizada es tal que la formulación lograda pesa 100 gramos. Los principios activos ensayados son mentol, madreSelva y aceite de cananga.

20 En el caso de los ensayos del número 1 bis al 5 bis que ilustran la invención se introducen en el agua la misma masa de principio activo, respectivamente, que los ensayos número 1 a 5. Por otra parte, se introduce una cierta cantidad de polímero que es una emulsión HASE comercializada por COATEX™ con el nombre de Rheo™ 2000, así como sosa (solución al 50%) para obtener un pH igual a 5,5.

25 Para cada una de los ensayos del 1 a 5, y del 1 bis al 5 bis, la composición de las diferentes formulaciones (en gramos) se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Nº ensayo	polímero	ingrediente activo	masa del polímero	masa agua	masa del principio activo	masa de sosa
1	-	mentol	0	99,925	0,075	0
1 bis	Rheo™ 2000	mentol	3,33	96,27	0,075	0,325
2	-	mentol	0	99,925	0,075	0
2 bis	Rheo™ 2000	mentol	13,26	86,34	0,075	0,325
3	-	madreSelva	0	98,3	1,7	0
3 bis	Rheo™ 2000	madreSelva	16,67	81,13	1,7	0,50
4	-	madreSelva	0	99,9	0,1	0
4 bis	Rheo™ 2000	madreSelva	3,33	96,27	0,1	0,30
5	-	aceite de cananga	0	96,27	0,1	0
5 bis	Rheo™ 2000	aceite de cananga	3,33	96,27	0,1	0,30

30 Todas las formulaciones hechas de acuerdo con los ensayos 1 a 4 presentan gotitas que son perfectamente visibles a simple vista: el principio activo se dispersa en agua.

35 Sin embargo, para cada uno de los ensayos del número 1 bis al 4 bis, se observan soluciones claras: las moléculas del principio activo aromático están solvatadas por el polímero y están perfectamente dispersas en la fase continua.

Realización de la etapa b).

40 Para cada una de los ensayos Nº 1 ter al 5 ter, disminuye respectivamente el pH de cada solución con respecto a los ensayos Nº 1 bis al 5 bis, a un valor igual a 2,5 mediante la adición de ácido fosfórico.

45 Esta disminución en el pH provoca el colapso de la estructura del polímero: se obtiene entonces una dispersión en agua de partículas sólidas que consisten en el polímero y los principios activos.

Desde un procedimiento de medición basado en la difusión de la luz que es bien conocido por un experto en la materia, se determina el tamaño de las partículas sólidas.

Su diámetro es igual a:

- 5
- 280 nm en el caso de los ensayos número 1 ter y 2 ter;
 - 1000 nm en el caso de ensayos número 3 ter y 4 ter;
 - 700 nm en el caso del ensayo número 5 ter.

10 Realización de la etapa c).

Cada dispersión resultante de los ensayos número 1 ter al 5 ter se coloca en un horno a una temperatura de 110°C, durante un tiempo suficiente para que se evapore el 99,5% en peso de agua inicial.

15 [0056] De esta manera, se obtienen partículas sólidas que contienen el principio activo aromático testado y que verifican que no permiten la difusión de ningún olor detectable a nivel del sentido del olfato.

20 **Ejemplo 2**

Este ejemplo ilustra el procedimiento de la invención, el cual de conformidad con la etapa a) se lleva a una formulación acuosa de un principio activo aromático y de una emulsión de tipo HASE con un pH mayor que 5.

25 También ilustra la aplicación de la etapa b) del procedimiento de la invención que consiste en reducir el pH a un valor por debajo de 5.

30 Por tanto, este ejemplo ilustra también las dos formas de realización de la formulación según la invención: una solución obtenida después de la etapa a), una dispersión de partículas sólidas en agua obtenidas después de la etapa b).

35 Realización de la etapa a).

En el caso de los ensayos del 6 al 8 que son referencias, se introduce en el agua una cierta masa de principio activo aromático, la masa de agua utilizada es de 100 gramos. El principio activo testado es citronelal.

40 En el caso de ensayos del número 6 bis al 8 bis que ilustran la invención, se introduce la misma masa de principio activo en el agua, como en los ensayos del número 6 al 8 respectivamente. Además, se introduce una cierta cantidad de polímero que es una emulsión de tipo HASE comercializado por la sociedad COATEX™ con el nombre de Rheotech™ 3800, y la sosa (solución al 50%) a fin de obtener un pH igual a 6.

45 Para cada una de los ensayos del número 6 al 8, y del 6 bis al 8 bis, la composición de las diferentes formulaciones (en gramos) se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº ensayo	polímero	ingrediente activo	masa del polímero	masa agua	masa del principio activo
6	-	citronelal	0	99,925	27,74
7	-	citronelal	0	100	17,46
8	-	citronelal	0	100	8,3
6 bis	Rheotech™ 3800	citronelal	22	100	27,74
7 bis	Rheotech™ 3800	citronelal	22	100	17,46
8 bis	Rheotech™ 3800	citronelal	22	100	8,3

50 Todas las formulaciones hechas de acuerdo con los ensayos del número 6 al 8 muestran gotitas que son perfectamente visibles a simple vista: el principio activo está disperso en agua.

Sin embargo, para cada una de los ensayos del número 6 bis al 8 bis, se observan geles: las moléculas de principio activo aromático están solvatadas por el polímero y dispersas en la fase continua.

5 Realización de la etapa b).

10 Para cada una de los ensayos del número 6 bis al 8 bis, disminuye respectivamente el pH de cada solución en correspondencia con los ensayos del número 1 bis al 3 bis a un valor igual a 4,8 mediante la adición de ácido fosfórico.

Esta disminución en el pH provoca el colapso de la estructura del polímero: se obtiene entonces una dispersión en agua de partículas sólidas que consisten en el polímero y los principios activos.

15 Utilizando un procedimiento de medición basado en la difusión de la luz que es bien conocido por un experto en la materia, se determina el tamaño de las partículas sólidas.

Su diámetro es igual a:

20 - 1800 nm para 6 bis, 650 nm para 7 bis y 520 para 8 bis.

Ejemplo 3

25 Este ejemplo ilustra el procedimiento de la invención, en el cual de acuerdo con la etapa a) se realiza una formulación acuosa de un principio activo aromático y una emulsión de tipo HASE a un pH mayor que 5.

También ilustra la aplicación de la etapa b) del procedimiento de la invención que consiste en reducir el pH a un valor por debajo de 5.

30 También ilustra la aplicación de la etapa c) de la invención que conduce a aislar las partículas sólidas del principio activo encapsulado.

35 Por tanto, este ejemplo ilustra también las tres formas de realización de la formulación de acuerdo con la invención: una solución obtenida después de la etapa a), una dispersión de partículas sólidas en agua obtenida después de la etapa b), y las partículas sólidas y secos obtenidas después de la etapa c).

40 Realización de la etapa a).

En el caso del ensayo número 9, que es una referencia, se introducen en el agua una cierta masa del principio activo aromático, la masa de agua utilizada es de 100 gramos. El principio activo testado es aurantiol.

45 Para el ensayo número 9 bis, que ilustra la invención, se introducen en el agua la misma masa de principio activo como en el ensayo número 9. Además, se introduce una cierta cantidad de polímero que es una emulsión de tipo HASE comercializado por la empresa COATEX™ con el nombre de Rheotech™ 3800, y sosa (solución al 50%) a fin de obtener un pH igual a 5,5.

50 Para cada uno de los ensayos número 9 y 9 bis, la composición de las diferentes formulaciones (en gramos) se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

55

Nº ensayo	polímero	ingrediente activo	masa del polímero	masa agua	masa del principio activo	masa de sosa
9	-	aurantiol	0	30	0,3	0
9 bis	Rheotech™ 3800	aurantiol	22	30	0,3	0,64

En el caso del ensayo 9, el aurantiol está en forma de gotitas que son inmiscibles con el agua. En contraste, para el

ES 2 579 442 T3

ensayo número 9 bis, se observa un gel: las moléculas del principio activo aromático están solvatadas por el polímero y se dispersan en la fase continua.

5 Realización de la etapa b).

El pH de la solución correspondiente al ensayo número 9 bis se reduce a un valor igual a 2,45 al añadir ácido fosfórico.

10 Esta disminución en el pH provoca el colapso de la estructura del polímero: se obtiene entonces una dispersión en agua de partículas sólidas que consisten en el polímero y los principios activos.

15 Utilizando un procedimiento de medición basado en la difusión de la luz que es bien conocido por un experto en la materia, se determina el tamaño de las partículas sólidas.

Su diámetro es igual a aproximadamente 1900 nm.

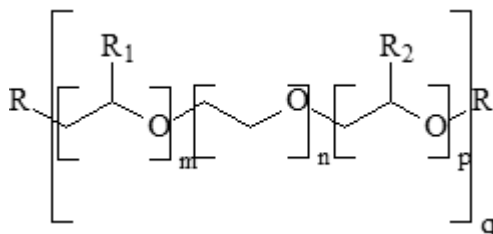
20 Realización de la etapa c).

La dispersión se coloca en un horno de vacío a una temperatura de 45°C, durante un tiempo suficiente para que se evapore el 99,5% en peso de agua inicial.

25 De esta manera, se obtienen las partículas sólidas que contienen los principios activos aromático testados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir una formulación que contiene al menos un principio activo aromático, que comprende las etapas que consisten en:
- 10 a) mezclar al menos una emulsión HASE, al menos un principio activo aromático y agua, mezcla que tiene un pH mayor de 5, preferentemente 6, y muy preferentemente 7,
- b) precipitar la mezcla obtenida después de la etapa a) ajustando el pH a un valor inferior a 5, preferentemente 3, con el fin de obtener una dispersión de partículas sólidas en agua,
- 15 c) opcionalmente aislar las partículas sólidas obtenidas después de la etapa b) mediante la eliminación del agua.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual se implementan la etapa a) a continuación la etapa b) y posteriormente la etapa c).
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, según el cual el pH de la mezcla, durante la etapa a), se ajusta por medio de una base orgánica o mineral, y en el que los componentes (el principio activo, el agua, la emulsión de tipo HASE y la base mineral u orgánica) se añaden con agitación en un reactor; el orden en que se añaden será elegido particularmente con base en la solubilidad en agua del principio activo a encapsular.
- 25 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, según el cual durante la etapa a) se implementa, de 0,1% a 20%, preferentemente de 0,1% a 10%, muy preferentemente de 0,1% a 5% en peso seco de una emulsión de HASE, en relación con el peso total de la formulación acuosa obtenida después de la etapa a).
- 30 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, según el cual durante la etapa a), se implementa de 0,1% a 20% en peso seco de un principio activo aromatizado de hidrófobos o hidrófilos, en relación con el peso total de la formulación acuosa obtenida después de la etapa a).
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, según el cual se implementa un ácido fuerte o moderadamente fuerte durante la etapa b).
- 35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, según el cual la emulsión de HASE contiene al menos un copolímero:
- de ácido (met)acrílico,
 - de un monómero no hidrosoluble que es preferentemente un éster (met)acrílico elegido muy
 - 40 - preferentemente de entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas, y de un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.
8. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, según el cual el monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo tiene la fórmula general:
- 45



50 dónde:

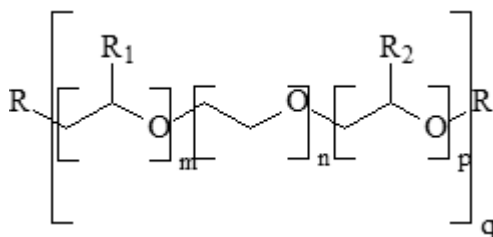
- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
- R tiene una función vinílica polimerizable,
- 55 - R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
- R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferentemente al menos 10, y muy preferentemente al menos 12 átomos de carbono.

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, según el cual el agua se elimina por evaporación

o centrifugación durante la etapa c).

5 10. Dispersión de partículas sólidas en el agua, según la cual las citadas partículas sólidas contienen al menos un principio activo aromático y al menos un copolímero de ácido (met)acrílico, de un monómero no hidrosoluble que es preferentemente un éster (met)acrílico muy preferentemente elegido de entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas, y de un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.

10 11. Dispersión de acuerdo con la reivindicación 10, según la cual dicho monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo tiene la fórmula general:

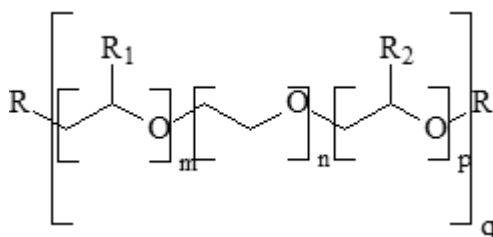


15 dónde:

- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
- R tiene una función vinílica polimerizable,
- R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
- 20 - R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferentemente al menos 10, y muy preferentemente al menos 12 átomos de carbono.

25 12. Partículas sólidas caracterizadas por que contienen un principio activo aromático y al menos un copolímero de ácido (met)acrílico, un monómero no hidrosoluble que es preferentemente un éster (met)acrílico elegido muy preferentemente de entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas, y de un monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo.

30 13. Partículas de acuerdo con la reivindicación 12, según la cual dicho monómero que contiene al menos un grupo hidrófobo tiene la fórmula general:



35 dónde:

- m, n, p y q son números enteros y m, n, p son de menos de 150,
- R tiene una función vinílica polimerizable,
- R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo,
- 40 - R' es un grupo hidrófobo que comprende al menos 6, preferentemente al menos 10, y muy preferentemente al menos 12 átomos de carbono.

45 14. Uso de dispersiones acuosas de partículas sólidas de al menos un principio activo aromático de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 10 a la 11 o partículas sólidas de al menos un principio activo aromático de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 12 a la 13, como un agente que tiene la doble función de proteger un principio activo aromático y reducir su evaporación.