

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 461**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03785529 .3**
- 96 Fecha de presentación: **25.11.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1565163**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Concentrados solubles en agua, de tipo emulsión**

30 Prioridad:
27.11.2002 DE 10255195

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2012

73 Titular/es:
**LIPOID GMBH
FRIGENSTRASSE 4
67065 LUDWIGSHAFEN, DE**

72 Inventor/es:
WAJDA, Rudi

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 461 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

Concentrados solubles en agua, de tipo emulsión

La presente invención se refiere a concentrados solubles en agua, transparentes a translúcidos, de tipo emulsión, con las características de la reivindicación 1, así como a su utilización para fines cosméticos, farmacéuticos o dietéticos.

En el campo farmacéutico, cosmético y dietético las sustancias lipófilas o de tipo graso habitualmente se tienen que transformar en una forma utilizable sin problemas. La clásica emulsión representa una forma de por sí utilizable sin problemas, en la cual los emulgentes reducen la tensión superficial límite en las superficies límite de las gotitas de grasa y de este modo procuran una distribución fina y estable de la grasa en agua. Según el campo de aplicación se dan emulsiones de consistencia cremosa a lechosa, utilizando cantidades de emulgentes de 0,5% -10 %. El tamaño de partícula de las gotitas de grasa de una emulsión convencional depende de muchos factores, tales como grasa, emulgente, aporte de energía y normalmente se encuentra en el ámbito nanométrico de tres dígitos (100 – 1000 nm).

Sin embargo, cuestiones y aplicaciones especiales demandan productos transparentes hasta translúcidos con tamaños de gotitas en el ámbito nanométrico de uno a dos dígitos (5 – 100 nm). Tales formulaciones sólo se pueden preparar con ayuda de inductores de disolución micelares. En forma de micelas mixtas se disuelven sustancias lipófilas junto con un adecuado inductor de disolución (emulgente) y coemulgente, para dar formulaciones transparentes.

Tanto en cosmética como en dermatología se necesitan productos ópticamente estéticos, que contengan sustancias solubles en agua, en parte en altas concentraciones. Tales productos, junto a su aspecto externo tienen que presentar también una excelente estabilidad física. Ejemplos de ello son baños de aceites transparentes en cosmética y dermatología con triglicéridos, aceites de parafina y aceites etéricos como componentes de tipo graso.

Igualmente, los aceites de perfume contienen disueltos predominantemente sustancias aromáticas de tipo graso en forma clara y transparente. Los fármacos difícilmente solubles en agua se elaboran igualmente a formulaciones transparentes para aplicaciones orales y parenterales.

La finalidad de un producto para uso tópico, oral o parenteral es utilizar el principio activo lipófilo. Los emulgentes o, respectivamente, coemulgentes, representan sustancias auxiliares no deseadas, pero hasta la fecha tecnológicamente necesarias.

El estado actual de la técnica es, que en los campos de aplicación antes mencionados la disolución de sustancias de tipo graso para dar sistemas transparentes exclusivamente se puede conseguir con sustancias tensoactivas etoxiladas o, respectivamente, con sustancias tensoactivas que posean un elevado índice HLB y/o alcoholes. Sin embargo, estos agentes disolventes poseen notables desventajas:

- los alcoholes fácilmente volátiles – VOC – (etanol, isopropanol) son fuertes venenos celulares y
- para la protección de la atmósfera terrestre ya no son deseables en múltiples formulaciones.
- Los emulgentes se tienen que añadir en grandes cantidades para la disolución, de modo que para la administración del principio activo propiamente dicho se tienen que llevar a remolque notables cantidades de sustancias auxiliares.

Por ejemplo, para disolver de manera habitual 1 g de aceite de lavanda se necesitan 5 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 en una solución etanólica al 25% (p/p). O bien, para disolver de manera habitual, por ejemplo, 20 g de acetato de vitamina E, se necesitan 11 g de aceite de ricino PEG-36 y 25 g de propilenglicol en una solución acuosa. Y para disolver las vitaminas lipófilas A, E y D de manera habitual se necesitan, por ejemplo, 10 veces en exceso de una mezcla de ácido glicólico y fosfatidilcolina (cernevit).

En el documento DE 198 59 427 A1 se describe la preparación de sustancias de tipo graso disueltas micelarmente para dar sistemas transparentes en forma de microemulsiones. Como sistema emulgente/coemulgente se emplea en este caso exclusivamente una mezcla de lecitina y emulgentes etoxilados, lecitina/emulgentes con alto valor HLB o lecitina/alcoholes fácilmente volátiles. Una desventaja en este estado de la técnica es que las emulsiones descritas no resultan transparentes, sino que quedan opacas, lechosas.

El documento DE 199 22 193 describe la preparación de una clásica emulsión lechosa de grasa de lecitina hidrogenada, aceites etéricos y agua y la preparación de concentrados ópticamente transparentes.

El documento DE 199 40 227 A1 da a conocer un gel de fosfolípidos, que es estabilizado por la adición de un alcohol polivalente o de un azúcar. La concentración del alcohol, respectivamente, del azúcar se encuentra entre 0,5 – 40%. El objeto del documento DE 199 40 227 A1 es la estabilización frente a la fluidificación de un gel fosfolipídico que puede contener determinados fármacos. Esto se consigue empleando polialcoholes o hidratos de carbono. El

- 5 documento DE 199 40 227 A1 no hace alusión alguna sobre estructuras tales como emulsiones. A partir del documento DE 199 40 227 A1 se puede sacar una relación entre principio activo (aciclovir) y fosfolípido de 1:4,7 a 1:5,5. Estas relaciones son típicas para preparados liposomales. El documento DE 199 40 227 A1 no hace alusión alguna sobre transparencia y/o tamaño de partículas. Conforme al documento DE 199 40 227 A1, el gel de fosfolípidos se prepara por mezcladura.
- 10 El documento DE 195 20 659 A1 da a conocer un preparado farmacológico para terapia, conteniendo este preparado, junto al principio activo, 5 – 35% de un fosfolípido, 15 – 50% de un alcohol (alcohol polivalente) y 79 – 0% de agua... Según las viscosidades que se indican, el documento DE 195 20 659 A1 se refiere claramente a geles. Las relaciones en peso entre el principio activo aciclovir y los fosfolípidos, permiten sacar la conclusión de que se trata de un preparado liposomal de tipo gel. No se trata de una emulsión, y en el documento DE 195 20 659 A1 no figura indicación alguna sobre transparencia y tamaño de partículas. En el documento DE 195 20 659 A1, el preparado farmacológico se prepara simplemente por mezcladura y aparentemente funciona sólo con mezclas de glicerina y propanodiol, no con glicerina sola.
- 15 El documento US 5 004 611 da a conocer composiciones pro-liposomas, que contienen lecitina y propilenglicol (35-55%). El documento US 5 004 611 da a conocer un preparado liposomático, respectivamente un precursor para la preparación de un preparado liposomático, denominado también pro-liposoma en el documento US 5 004 611. El documento US 5 004 611 da a conocer el empleo de propilenglicol, a saber alcoholes bivalentes.
- 20 El documento EP 0 700 679 A1 describe una estable formulación liposomal inyectable, para medicamentos lipófilos difícilmente solubles, en forma de liposomas, en la cual se emplea de forma estándar el homogeneizador de alta presión. Los liposomas del documento EP 0 700 678 A1 se estabilizan por la incorporación de ácidos grasos de cadena corta o, respectivamente, de sus sales. Además, a estos liposomas durante la preparación en medio acuoso se les añade crioprotectores (por ejemplo hidratos de carbono) para garantizar su estructura, también en estado seco. Después, los liposomas del documento EP 0 700 679 A1 se homogeneizan varias veces en medio acuoso, a alta presión, con el principio activo, las sales de los ácidos grasos de cadena corta y el crioprotector, para obtener liposomas más pequeños.
- 25 El documento EP 0 700 679 A1 describe la preparación de liposomas que se diferencian de las emulsiones fundamentalmente en su construcción y estructura. Conforme al documento EP 0 700 679 A1 en la membrana de los liposomas se incorporan principios activos lipófilos, lo que normalmente sólo es posible con un gran exceso de fosfolípidos en relación al principio activo, a saber, según el documento EP 0 700 679 A1, principio activo/fosfolípidos = 1:20 a 1:200.
- 30 Conforme al documento EP 0 700 679 A1, para estabilizar la membrana liposomática se utilizan sales de ácidos grasos de cadena corta. Éstos se incorporan en la membrana liposomática y, para valores de pH neutros, tienen predominantemente carga negativa. Esta carga negativa en la superficie de la membrana liposomática evita la fusión de los liposomas para dar agregados de mayor tamaño y protege el tamaño de partículas, una vez creado.
- 35 Conforme al documento EP 0 700 679 A1 a la dispersión liposomática acuosa se añade un crioprotector. Éste tiene la misión de estabilizar los liposomas en estado seco después de la liofilización
- La presente invención tiene ahora como fundamento la misión de disolver sustancias difícilmente solubles en agua para obtener concentrados micelares transparentes o translúcidos, solubles en agua, y utilizar estos concentrados.
- 40 Conforme a la invención esta misión se resuelve con concentrados micelares solubles en agua con las características conforme a la reivindicación 1, y la utilización de estos concentrados de tipo emulsión, solubles en agua, con las características conforme a la reivindicación 10. En contraposición con los sistemas micelares actuales, conforme a la invención con una matriz especial se consigue la ventaja de poder prescindir completamente de la utilización de un segundo emulgente y también de alcoholes monovalentes o bivalentes. Además, y de forma sorprendentemente ventajosa, resulta que con la invención esto, en relación con el cuerpo graso, es posible con un defecto de fosfolípidos, es decir está en contra de las actuales posibilidades convencionales de conseguir una inducción de disolución.
- 45 Con la invención se pueden sustituir las sustancias tensoactivas etoxiladas u otros fuertes inductores de disolución por un sistema de sustancias naturales (lecitinas/fosfolípidos/polioles), que son inocuas en cuanto a la salud y seguras para el medio ambiente.
- 50 Con la invención, se necesitan para la disolución únicamente 5 – 100% de la masa del cuerpo graso como inductores de disolución (lecitina/fosfolípido). En el caso de los procedimientos actuales la relación es la contraria.
- Conforme a la invención, se puede prescindir de disolventes orgánicos fácilmente volátiles (etanol, isopropanol, entre otros).
- 55 Con ayuda de un procedimiento de producción de una sola etapa se forman conforme a la invención concentrados de disolución de tipo emulsión, que después de diluir con agua dan emulsiones finamente dispersas que van desde opacas hasta transparentes, como no se podrían preparar o serían esencialmente más difícil de preparar prescindiendo del concentrado de tipo emulsión,

Estos concentrados de nuevo tipo se pueden preparar de la mejor manera con ayuda de homogeneizadores de alta presión.

5 Mezcladoras de rotor/estator dan concentrados menos transparentes. El inconveniente del documento DE 198 59 427, de que por homogeneización a alta presión aparece polvo metálico, se evita utilizando cerámica en los correspondientes aparatos de homogeneización.

10 Los concentrados conforme a la invención se pueden utilizar directamente como producto, por ejemplo, para baños de aceite medicinales o cosméticos, colutorios, aceites de perfumes, bebidas o agentes complementarios para alimentos, pero también se pueden transformar por dilución con agua u otras soluciones que contengan agua (por ejemplo zumos) en emulsiones (nanoemulsiones) finamente dispersas, transparentes – opacas O/W (aceite en agua) – con distribuciones de tamaño de grano muy pequeñas en la zona nanométrica de dos a tres dígitos. A causa de su muy buena solubilidad en agua estos concentrados transparentes de tipo emulsión se pueden incorporar sin problemas a agentes cosméticos (geles, cremas, lociones, entre otros), productos farmacéuticos o dietéticos.

La preparación de una solución concentrada de tipo emulsión de lecitinas y/o fosfolípidos, lípidos y soluciones altamente concentradas de polialcoholes o de hidratos de carbono tiene lugar según los siguientes criterios:

- 15
- la relación de lecitina/fosfolípido a sustancia de tipo graso se debería elegir de modo que se forme un concentrado transparente, que se pueda diluir con agua sin problemas, y
 - la proporción de agua de las soluciones de polioles o de hidratos de carbono se debería elegir de modo que no sólo se forme un concentrado transparente, sino también – en razón del bajo valor
- 20
- un sistema autoconservante, de tal modo que se pueda prescindir de la adición de agentes conservantes sintéticos o también naturales.
 - La temperatura de elaboración debería estar adaptada a las lecitinas/fosfolípidos, respectivamente a los lípidos a solubilizar. En el caso de lecitinas/fosfolípidos hidrogenados son necesarias por su naturaleza temperaturas de elaboración entre 40 y 80°C, en el caso de lecitinas insaturadas/fosfolípidos se puede trabajar a temperatura ambiente, incorporándose las
- 25
- lecitinas/fosfolípidos preferentemente a la fase polar, es decir a las soluciones de poliol, respectivamente de hidrato de carbono.

A continuación, la presente invención se va a exponer con ayuda de ejemplos de ejecución preferentes.

Ejemplo 1:

30 5 g de una fracción de fosfolípidos de soja con un contenido de PC de 70% se dispersan bajo agitación en 75 g de glicerina al 86%. Se añaden 20 g de acetato de vitamina E y se distribuyen bajo continua agitación. Esta mezcla no homogénea, groseramente dispersa, se homogeneiza mediante un homogeneizador de alta presión. Se origina una solución transparente tipo emulsión de elevada viscosidad.

Ejemplo 2:

35 5 g de una fracción de fosfolípidos de soja con un contenido de PC de 70% se dispersan bajo agitación en 75 g de una solución de fructosa al 70%. Después de la adición de 20 g de un triglicérido de cadena media y homogeneización a alta presión de esta mezcla se origina una solución transparente tipo emulsión con viscosidad tipo miel.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Concentrados de emulsión solubles en agua de sustancias tipo grasa preparados en las siguientes etapas: combinación de lecitinas y soluciones acuosas altamente concentradas de alcoholes superiores a bivalentes con longitudes de cadena de C3-C6 o hidratos de carbono, siendo la concentración de las soluciones de alcoholes superiores a bivalentes con longitudes de cadena de C3-C6, respectivamente de los hidratos de carbono, entre 30% en peso y 99% en peso, dispersión de la combinación por medio de agitación, adición de las sustancias tipo grasa, siendo la relación lecitina : sustancias tipo grasa entre 1:1 y 1:12, y la concentración de la mezcla lecitina/ sustancias tipo grasa en las soluciones acuosas altamente concentradas de alcoholes superiores a bivalentes con longitudes de cadena de C3-C6, entre 10% en peso y 90% en peso, agitación de la combinación y de las sustancias tipo grasa y homogeneización bajo alta presión.
- 10 2. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque las lecitinas utilizadas están o bien insaturadas, hidrogenadas, hidrolizadas o bien hidroxiladas, siendo obtenibles las lecitinas de soja, colza, pescado, leche o huevo, y las fracciones de lecitina se forman a partir de fracciones desaceitadas con contenidos de fosfatidilcolina entre 10% en peso y 100% en peso.
- 15 3. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque las lecitinas contienen al menos 50% en peso de sustancias insolubles en acetona, predominantemente del grupo de las sustancias polares de tipo grasas, tales como fosfatidas de glicerina, esfingofosfatidas, esfingoglicolípidos, glicolípidos de glicerina o aminolípidos.
- 20 4. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque como hidratos de carbono se utilizan monosacáridos, disacáridos, maltitol y maltodextrinas.
5. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque no se utilizan agentes tensioactivos etoxilados u otros agentes tensioactivos sintéticos.
- 25 6. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque no se utilizan conservantes.
- 30 7. Concentrados de emulsión solubles en agua según la reivindicación 1, caracterizados porque preferentemente se utilizan sustancias del grupo de las sustancias de tipo grasa (por ejemplo ácidos grasos, ceras, ésteres de ceras, parafinas, alcoholes grasos, aldehídos grasos, glicéridos, etc), isoprenoides (terpenos y esteroides: por ejemplo vitamina A, vitamina E, vitamina D, vitamina K, bisabolol, mentol, glucocorticoides, aceites etéricos, colesterol, sitosteroles, coenzima Q 10, etc), de las sustancias polares de tipo grasa (ceramidas, esfingolípidos, glicolípidos, etc.), así como de los filtros solubles en aceite UV-A y UV-B y aceites de silicona.
8. Utilización de los concentrados de emulsión solubles en agua conforme al menos a una de las reivindicaciones precedentes para fines cosméticos, farmacéuticos o dietéticos.
9. Utilización conforme a la reivindicación 8, caracterizada por su administración tópica, oral o parenteral.