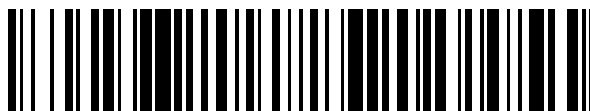


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 062**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2009 PCT/EP2009/001355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2009 WO09115175**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009 E 09722255 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2252267**

54 Título: **Nanoemulsión liofilizada**

30 Prioridad:

20.03.2008 DE 102008015366

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

05.04.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HANEFELD, ANDREA;
SCHMIDT, MARTINA VICTORIA;
GEISLER, SIMON y
LANGGUTH, PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 608 062 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

Nanoemulsión liofilizada

5 La presente invención se refiere a una nanoemulsión liofilizada que contiene una fase lipofílica y uno o varios ésteres de ácidos grasos-sacarosa, la nanoemulsión producible mediante nueva dispersión de la nanoemulsión liofilizada así como métodos para la producción de la nanoemulsión liofilizada.

Las emulsiones son sistemas dispersos que consisten en dos líquidos mutuamente no miscibles, de los cuales uno es la fase interior finamente distribuida, dispersa en la otra la fase cerrada exterior.

10 Las nanoemulsiones son sistemas en emulsión, en los cuales la fase interna dispersa consiste en gotitas lipofílicas muy finas en un intervalo de tamaño de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 nm, que se presentan distribuidas de manera homogénea en la fase exterior consistente en agua (emulsión aceite en agua). Las nanoemulsiones pueden ser aplicadas preferiblemente por vía parenteral y se usan en particular para alimentación intravenosa de pacientes que no pueden tomar ninguna alimentación oral, por ejemplo son productos de marca comercialmente disponibles Intralipid®, Lipodfundin®, Lipovenös®. Todas las nanoemulsiones exhiben un aspecto lechoso-turbio.

15 De las nanoemulsiones se delimitan las microemulsiones, en las cuales la fase interna dispersa exhibe un tamaño de partícula de 10 nm a 50 nm. Las microemulsiones contienen, respecto a las nanoemulsiones, una concentración de emulsificante claramente mayor así como frecuentemente un co-emulsificante. Las microemulsiones forman emulsiones por sí mismas y exhiben una apariencia clara u opalescente, pero como consecuencia de la elevada concentración de emulsificante son poco compatibles y por ello tienen sólo una muy limitada capacidad para ser aplicadas por vía parenteral.

20

Las nanoemulsiones que pueden ser aplicadas por vía intravenosa ponen elevadas exigencias sobre la compatibilidad de sus ingredientes y el tamaño de las partículas de grasa. Como componentes de grasa están para aplicación en la alimentación parenteral, preferiblemente aceites con una elevada cantidad de ácidos grasos insaturados, como aceites de soja, cártamo y algodón, como emulsificantes lecitina como lecitina de huevo, de soja cerebral y contienen en su mayoría además antioxidantes como tocoferolacetato así como dado el caso otras sustancias auxiliares.

25

La producción de emulsión ocurre comúnmente por preemulsificación de las fases oleosa y acuosa con un mezclador, seguido de la formación de emulsión más fina con un homogeneizador de alta presión y subsiguiente esterilización con vapor de agua sobrecalentado.

30 Las nanoemulsiones pueden ser producidas con poca dedicación de tiempo, con técnicas estándar de desintegración (homogenización de alta presión). Sin embargo, las nanoemulsiones son termodinámicamente inestables y por ello frecuentemente exhiben una insuficiente estabilidad al almacenamiento. Por almacenamiento por largos periodos de tiempo, en particular a temperaturas elevadas y con variaciones de temperatura, se presenta una confluencia de las partículas de grasa (coalescencia), de modo que la totalidad de la nanoemulsión es inservible.

35

El "Handbook on Injectable Drugs" (American Society of Hospital Pharmacists, páginas 237-244 (1986), Lawrence A. Trissel) describe algunas preparaciones comercialmente disponibles. Ellas contienen aceite de soja o bien aceite de cártamo, lecitina de huevo, glicerina y agua y tienen un promedio de tamaño de partícula de $\leq 0,5 \mu\text{m}$.

40 Las nanoemulsiones fueron usadas también de manera repetida como sistemas de soporte para medicamentos lipofílicos que van a ser administrados por vía parenteral. Por ello, es objetivo aumentar la eficacia y seguridad terapéutica de medicamentos, mediante liberación controlada de sistemas de emulsión (sistema de entrega de medicamento).

45 De modo correspondiente con sus propiedades de solubilidad, los principios activos lipofílicos presentes en nanoemulsiones están incorporados parcial o completamente en la partícula de grasa. Con ello el comportamiento farmacocinético del principio activo es determinado de manera representativa, mediante el comportamiento farmacocinético de las preparaciones de soporte, de las cuales es justamente liberado este. Mediante el retardo en la liberación se evitan elevadas concentraciones locales de principio activo, se reduce la degradación y con ello aumenta la duración del efecto. Un ejemplo para una nanoemulsión disponible comercialmente que contiene un principio activo es Diazepam®-Lipuro.

50 Todas las nanoemulsiones disponibles comercialmente contienen lecitina como emulsificante. Puesto que la lecitina es sensible a la hidrólisis y el producto de hidrólisis lisolecitina puede provocar hemólisis, el valor de pH de las emulsiones tiene que ajustarse por medio de NaOH u oleato de sodio y/o tienen que añadirse sustancias auxiliares, que inhiben la hidrólisis. En general, siempre que sea posible deberían evitarse sustancias auxiliares, que no están

fundamentadas en el propósito de aplicación y sirven solamente para la estabilización, con objeto de eliminar básicamente el potencial riesgo de deterioro que se genera con ello.

5 El documento JP 11171796 A describe la producción de una emulsión que contiene el principio activo teprenona para administración oral, que contiene como emulsificante un éster de ácido graso de sacarosa. Es objetivo del desarrollo descrito proteger de la degradación los principios activos que son sensibles a la oxidación, y poner a disposición una preparación de buen sabor para la administración oral. No se describe la liofilización de la emulsión.

10 El documento de EEUU Nr. 5,750,142 describe una nanoemulsión liofilizada, que también debería ser adecuada para la administración parenteral. Aparte de la fase grasa y el emulsificante, la emulsión liofilizada contiene por lo menos 40 % en peso de un anticongelante de amina. Todas las emulsiones de los ejemplos de realización contienen, aparte de lecitina como emulsificante, un co-emulsificante así como α -tocoferol como antioxidante. Además contiene mayormente polivinilpirrolidona (PVP), que como agente de suspensión debería controlar el tamaño de las gotitas de la emulsión reconstituida y mantenerlo en el intervalo de escala nano.

15 El documento WO 94/14418 A1 describe una composición de emulsión liofilizada, cuya fase interna lipofílica consiste en emulsificantes hidrofílicos y monoglicéridos acetilados, y que además contienen azúcar o alcoholes de azúcar como anticongelante/formador de estructura. Los monoglicéridos acetilados tienen efecto anfílico y por ello el punto de vista toxicológico no son inofensivos. Además, la composición en emulsión contiene elevadas cantidades de azúcares/alcoholes de azúcar (en los ejemplos de realización, la relación de azúcar: emulsificante + monoglicérido acetilado es 2 : 1), de modo que mediante reconstitución pueden producirse bien sea emulsiones hiperosmóticas y con ello poco compatibles o también emulsiones con sólo baja cantidad de fase lipofílica.

20 El documento JP 52-96724 describe emulsiones liofilizadas aceite-en-agua, que aparte de un aceite/grasa y emulsificantes, contienen una sustancia auxiliar formadora de película como por ejemplo gelatina, PVP, metilcelulosa, PVA, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos-sacarosa. Tanto las emulsiones de partida producidas primero (antes de la liofilización) como también las emulsiones dispersas de nuevo a partir de la emulsión liofilizada, exhiben tamaños de gota en el intervalo de dos dígitos en μm . Además, respecto a la emulsión de partida después de liofilización y nueva dispersión, surge un claro aumento del tamaño de partícula. Las emulsiones no son adecuadas para la administración parenteral.

30 El documento JP 2004/161650 A describe una emulsión agua-en-aceite-en-agua liofilizada con ésteres de ácidos grasos-poliglicerina o ésteres de ácidos grasos-sacarosa como emulsificante, cuya fase exterior contiene polivinilalcohol o goma xantano y un azúcar. Sin polivinilalcohol o goma xantano las emulsiones liofilizadas agua-en-aceite-en-agua no pueden dispersarse nuevamente hasta emulsiones, después de la nueva dispersión las emulsiones que contienen estas sustancias generan emulsiones agua-en-aceite-en-agua con promedio de tamaño de partícula de aproximadamente 500 a > 3000 nm. Las emulsiones agua-en-aceite-en-agua dispersas nuevamente son adecuadas para la administración oral, pero no para la administración parenteral.

35 El trabajo de Cereida et al. (Microencapsulating Properties of Trehalose and of its Blends with Sucrose and Lactose", J Food Sci 70 (2005) E401-E408) describe una microemulsión producida a partir de grasa láctea y éster de ácido palmítico y sacarosa, de bajo punto de fusión. La emulsión liofilizada contiene lípido y ésteres de ácidos grasos-sacarosa en una relación en peso de 11:1 y trehalosa como anticongelante.

40 Un trabajo divulgado brevemente en internet (Dong Zhao et al.: A submicron emulsion for intravenous injection: Characterization, in vitro and in vivo antitumor effect, Int J Pharm (2007), doi:10.1016/j.ijpharm.2008.01.055) manifiesta una nanoemulsión liofilizada, la cual aparte de un aceite y lecitina como emulsificante, contiene alta cantidad de sacarosa (relación en peso de fase oleosa: azúcar = 1 : 5). Debido al uso de lecitina que es sensible a la hidrólisis, la emulsión contiene adicionalmente vitamina E. La elevada cantidad de sacarosa puede conducir de manera desventajosa después de la nueva dispersión, a soluciones hipertónicas. Además la cantidad de azúcar es crítica en la administración a diabéticos y puede conducir a formulaciones hiperosmóticas.

45 Fue objetivo de la presente invención remediar las desventajas del estado de la técnica y preparar una nanoemulsión que pueda ser liofilizada y que pueda ser dispersada nuevamente mediante nueva dispersión con agua, hasta dar una nanoemulsión que pueda ser administrada por vía parenteral, con una distribución de tamaño de gota correspondiente a la emulsión de partida. La nanoemulsión liofilizada debería formarse de un modo tan sencillo como fuera posible y poder producirse también sin la adición de otras sustancias como anticongelantes y antioxidantes y ser estable al almacenamiento por largos periodos de tiempo (durabilidad de 3 años).

50 De modo sorprendente se encontró que puede prepararse una nanoemulsión liofilizada correspondiente a estos requerimientos, cuando ésta contiene, aparte de un lípido, ésteres de ácidos grasos-sacarosa como emulsificantes. Por ello, es objetivo de la invención una nanoemulsión liofilizada, que se caracteriza porque ésta contiene por lo menos un lípido y por lo menos un éster de ácido graso-sacarosa y el lípido y el éster de ácido graso-sacarosa están presentes en una relación mutua en peso de 1 : 1 a 5 : 1.

- Debido a la estabilidad de los ésteres de ácidos grasos-sacarosa, ventajosamente no se requiere un ajuste del valor de pH (alcalinización) ni la adición de un antioxidante. De modo sorprendente, puede producirse la nanoemulsión liofilizada también sin adición de anticongelante y puede sin embargo, mediante adición de un líquido acuoso, dispersarse nuevamente hasta una nanoemulsión, cuya distribución de tamaño de partícula corresponde
 5 ampliamente a la de la emulsión de partida. Debido a la posible renuncia al anticongelante, se reduce el riesgo de contaminación microbiana (los aditivos promueven el crecimiento bacteriano). En consecuencia, la nanoemulsión de acuerdo con la invención según una forma preferida de realización, no contiene anticongelante como por ejemplo azúcar, alcoholes de azúcar o aminoácidos.
- Además, es ventajoso que la nanoemulsión liofilizada (mediante adición de poca agua) también puede dispersarse
 10 nuevamente hasta una nanoemulsión, que respecto a la emulsión de partida exhibe una elevada cantidad de fase interna (de lípido), sin que esto esté asociado con una elevada osmolalidad, que desafíe en total su posibilidad de administración parenteral (las nanoemulsiones hiperosmóticas son poco compatibles desde el punto de vista parenteral).
- Mediante la incorporación de principios activos lipofílicos puede usarse la nanoemulsión liofilizada de acuerdo con
 15 la invención, de manera ventajosa también como Sistema de Entrega de Medicamento, que después de la nueva dispersión con un líquido acuoso puede ser administrada por vía parenteral o también oral. Aparte de ello, la nanoemulsión liofilizada es adecuada por ejemplo también como emulsión de soporte, para la terapia parenteral de sustitución de grasa.
- Según una forma de realización de la invención, la nanoemulsión liofilizada contiene uno o varios principios activos.
 20 Por ello, es objetivo de la invención también una nanoemulsión liofilizada, que se caracteriza porque contiene por lo menos un lípido, por lo menos un éster de ácidos grasos-sacarosa y por lo menos un principio activo.
- Se prefieren principios activos lipofílicos, es decir sustancias que son relativamente insolubles en agua pero son
 25 solubles en uno o varios solventes grasos como por ejemplo benceno, cloroformo, acetona, éter o hexano. Se prefieren sustancias con efectividad farmacéutica, que exhiben en grasas/aceites (triésteres del alcohol trivalente glicerina con ácidos monocarboxílicos saturados/insaturados de diferente longitud de cadena) una solubilidad de preferiblemente >1 µg/ml y una relación de distribución aceite/agua de >1:1. Pueden ser ejemplos de principios activos lipofílicos que están presentes en la nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la invención (fibratos, por ejemplo fenofibrato/clofibrato, benzodiazepinas, por ejemplo carbamazepina, azoles, por ejemplo bifonazol, esteroides, por ejemplo danazol).
- La nanoemulsión liofilizada puede dispersarse nuevamente con un líquido acuoso, preferiblemente agua, hasta dar
 30 una nanoemulsión nuevamente dispersa, cuya distribución de tamaño de partícula corresponde ampliamente a la distribución de tamaño de partícula de la emulsión de partida (es decir la nanoemulsión antes de la transformación hasta la nanoemulsión liofilizada mediante secado por congelación). Aparte de agua pura, en particular agua para inyección, el líquido acuoso usado para la nueva dispersión puede contener también sustancias disueltas, por
 35 ejemplo agentes para generar un medio isotónico como cloruro de sodio o dextrosa. Para la nueva dispersión son líquidos acuosos particularmente adecuados las soluciones fisiológicas de cloruro de sodio y soluciones fisiológicas de dextrosa.
- La emulsión liofilizada de acuerdo con la invención puede contener como lípido básicamente todos los lípidos, que
 40 son adecuados desde el punto de vista farmacéutico para la producción de nanoemulsiones, en particular mono-, di- y/o triglicéridos con ácidos grasos C₈ a C₂₂, de modo particularmente preferido ácidos grasos C₈ a C₁₈, y/o vitaminas liposolubles. Por ello es también objetivo de la invención una nanoemulsión liofilizada, que se caracteriza porque como lípido están presentes mono-, di- y/o triglicéridos con ácidos grasos C₈ a C₂₂, preferiblemente ácidos grasos C₈ a C₁₈, ácidos grasos C₈ a C₂₂ saturados o insaturados y/o vitaminas liposolubles o principios activos liposolubles, preferiblemente.
- Son ejemplos de lípidos adecuados los aceites naturales, como por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de
 45 almendra, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cardo (aceite de cártamo) o aceite de algodón, aceites semisintéticos como por ejemplo triglicéridos de cadena media (MCT), una mezcla de triglicéridos que contiene como ácidos grasos principalmente ácidos grasos C₈ a C₁₂, en particular ácido caprílico y ácido cáprico, pero también las vitaminas liposolubles (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K), de las que se
 50 prefieren vitamina E y vitamina D.
- Preferiblemente la nanoemulsión liofilizada contiene como lípido, triglicéridos. Como triglicéridos son
 particularmente adecuados triglicéridos de ácidos grasos C₈ a C₁₂. Son ésteres de ácidos grasos-sacarosa los ésteres que pueden ser producidos por ejemplo mediante transesterificación de sacarosa con metilésteres de
 55 ácidos grasos de cadena larga. De acuerdo con la invención pueden utilizarse los ésteres de sacarosa con ácidos grasos C₈ a C₂₂, preferiblemente los ésteres de sacarosa con ácidos grasos C₁₂ a C₁₈, en particular ácidos láurico, mirístico, palmítico y esteárico, se prefieren particularmente ácidos láurico y mirístico. Los ésteres de ácidos grasos-

sacarosa están disponibles también comercialmente y son distribuidos por ejemplo por la compañía Mitsubishi Kagaku Corp., Tokio, Japón bajo la denominación comercial Ryoto. Son ejemplos de ello los ésteres de ácidos grasos-sacarosa con ácido láurico, con ácido mirístico o con ácido esteárico, que tienen las denominaciones comerciales Ryoto L 1695, Ryoto M 1695 y Ryoto S 1670.

5 En las nanoemulsiones liofilizadas, el lípido y los ésteres de ácidos grasos-sacarosa aquí contenidos están presentes en una relación mutua en peso de 1 : 1 a 5 : 1, preferiblemente en una relación en peso de 2 : 1 a 4 : 1. De allí que es objetivo de la invención una nanoemulsión liofilizada, que se caracteriza porque el lípido y los ésteres de ácidos grasos-sacarosa están presentes en una relación mutua en peso de 1 : 1 a 5 : 1, preferiblemente en una relación en peso de 2 : 1 a 4 : 1.

10 La nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la invención puede ser producida mediante secado por congelación de una nanoemulsión, en la que el lípido junto con el emulsificante están presentes en forma dispersa en una fase acuosa. De modo conveniente, el lípido y la fase acuosa están presentes en la nanoemulsión que va a ser liofilizada (emulsión de partida) en una relación mutua en peso de 0,5 : 99,5 a 30 : 70. Por ello es objetivo de la invención también una nanoemulsión liofilizada, que se caracteriza porque ésta se produce mediante liofilización de una nanoemulsión, en la cual el lípido y la fase acuosa están presentes en una relación mutua en peso de 0,5 : 99,5 a 30 : 70.

15 La nanoemulsión liofilizada puede dispersarse de nuevo de manera sencilla mediante adición de un líquido acuoso hasta dar una nanoemulsión, la cual puede ser administrada por ejemplo por vía parenteral u oral. Por ello es objetivo de la invención también una nanoemulsión, que se caracteriza porque ésta es producida de la nanoemulsión liofilizada, mediante nueva dispersión con un líquido acuoso.

20 Dependiendo de la cantidad añadida de líquido acuoso para la nueva dispersión de la emulsión liofilizada, la relación mutua de lípido y líquido acuoso en la nanoemulsión que surge por nueva dispersión, puede variar en amplios intervalos. Si por ejemplo se usa poco líquido acuoso, surgen nanoemulsiones altamente concentradas, que por carga de principio activo, contienen elevadas cantidades de principio activo por unidad de volumen. Esto hace posible también administrar grandes cantidades de principio activo por medio de volúmenes pequeños. Si se deben administrar también elevadas dosificaciones de principio activo, puede reducirse claramente de manera ventajosa el volumen de inyección requerido para ello y reemplazar por ejemplo una infusión intravenosa por una inyección intravenosa. Puesto que la nanoemulsión liofilizada tampoco requiere un anticongelante, como por ejemplo azúcar, su nueva dispersión ocurre también con poco líquido acuoso sin que ésta, como las emulsiones liofilizadas del estado de la técnica, sea inevitablemente hipertónica lo cual, por ejemplo, para la administración parenteral conduce a los problemas conocidos de compatibilidad.

30 Por ello es objetivo de la invención también una nanoemulsión, que se caracteriza porque aquí lípido y agua están presentes en una relación mutua en peso de 0,5 : 99,5 a 50 : 50, preferiblemente en una relación en peso de 5 : 95 a 50 : 50.

35 La nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la invención puede ser producida mediante eliminación por liofilización, de la fase acuosa de una emulsión producida por medio del método y tecnologías convencionales en la producción de medicamentos. Por ello, es objetivo de la invención también un método para la producción de las nanoemulsiones liofilizadas, el cual se caracteriza porque primero se produce de la manera corriente una nanoemulsión, y de esta a continuación se retira por medio de liofilización la fase acuosa exterior.

40 Si debieran incorporarse principios activos en la nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la invención, para principios activos hidrofílicos esto puede ocurrir mediante disolución en la fase acuosa de surfactante (capa de frontera del emulsificante y micelas de emulsificante) y para principios activos lipofílicos, mediante disolución en la fase que contiene emulsificante y lípido. De modo alternativo la adición de principio activo puede ocurrir también inmediatamente antes de la ejecución de la liofilización, lo cual es ventajoso en particular para principios activos sensibles a la hidrólisis y/o termolábiles. Con ello, puede ajustarse el método para la producción de la composición de emulsión que contiene principio activo de acuerdo con la invención, de manera ventajosa a las propiedades fisicoquímicas de los principios activos. Por ello, en una forma conveniente de realización del método de acuerdo con la invención, se disuelve por lo menos un principio activo antes de la formación de la emulsión, bien sea en la fase acuosa o en la fase que contiene emulsificante y lípido o se agrega por lo menos un principio activo de la emulsión antes de su liofilización.

50 Es de observar con esto que se garantiza la distribución de principio activo dentro del sistema disperso antes de la liofilización, lo cual puede ser probado fácilmente con métodos comunes como diálisis de equilibrio, diálisis diferencial y ultrafiltración.

Los ejemplos aclaran la invención, sin estar limitada por ellos.

Ejemplos:

Método general para la producción de las nanoemulsiones.

5 Se disuelve el éster de sacarosa 50°C en H₂O, se acondiciona la temperatura del aceite a 50°C, se combinan mutuamente la fase acuosa y oleosa, las fases combinadas son homogenizadas previamente por medio de Ultraturrax a 8000 rpm por 3 minutos y a continuación se someten a una homogenización de alta presión en un Avestin Emulsiflex-C3 (8 ciclos, 4x1000 bar + 4x2000 bar).

A continuación se somete la nanoemulsión al siguiente proceso de liofilización:

- 1) proceso de congelación: -50°C, 3,5 horas
- 2) secado principal: -40°C, presión baja adecuada p or hasta 48 horas
- 10 3) secado posterior: -40 - +20°C, presión baja adec uada por hasta 12 horas.

Ejemplo 1

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Éster de ácido láurico-sacarosa (Ryoto L1695)	5g
15	Triglicéridos de cadena media	10g
	Agua	85g

Ejemplo 2:

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

20	Éster de ácido láurico-sacarosa (Ryoto L1695)	5g
	Aceite de soja	10g
	Agua	85g

Ejemplo 3

25 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Ester de sacarosa-ácido mirístico (Ryoto M1695)	5g
	Triglicéridos de cadena media	10g
	Agua	85g

Ejemplo 4

30 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695)	5g
	Triglicéridos de cadena media	20g
	Agua	75g

35 **Ejemplo 5**

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Ester de sacarosa-ácido esteárico (Ryoto S1670)	5g
	Triglicéridos de cadena media	20g

Agua 75g

Ejemplo 6

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

5 Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695) 5g
 Triglicéridos de cadena media 30g
 Agua 65g

Ejemplo 7

10 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695) 7.5g
 Triglicéridos de cadena media 30g
 Agua 62.5g

Ejemplo 8

15 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695) 10g
 Triglicéridos de cadena media 30g
 Agua 60g

20 **Ejemplo 9**

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695) 7.5g
 Triglicéridos de cadena media 10g
 25 Agua 82.5g

Ejemplo 10

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695) 10g
 30 Triglicéridos de cadena media 10g
 Agua 80g

Ejemplo 11

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

35 Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto M1695) 7.5g
 Triglicéridos de cadena media 10g
 Agua 82.5g

Ejemplo 12

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto M1695)	10g
	Triglicéridos de cadena media	10g
5	Agua	80g

Ejemplo 13 (nanoemulsión que contiene principio activo)

Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Éster de ácido láurico- sacarosa (Ryoto L1695)	7.5g
10	Triglicéridos de cadena media	30g
	Fenofibrato	1.5g
	Agua	61g

Ejemplo de comparación 1

15 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	PEG660-12-Hidroxistearato (Solutol HS15)	5g
	Triglicéridos de cadena media	10g
	Agua	85g

Ejemplo de comparación 2

20 Mediante el uso de las sustancias citadas a continuación, se produce una nanoemulsión según el método general descrito anteriormente.

	Fosfatidilcolina, a base de soja, pureza de 75%):	5g
	Aceite de soja	10g
	Agua	85g

25 De forma análoga al método general descrito anteriormente, se producen nanoemulsiones con Solutol ® HS 15 (PEG660-12-hidroxiestearato) / Cremophor ® RH 40 (PEG-40 aceite de ricino hidrogenado) / Lipoid S75 (fosfatidilcolina de soja) y Lipoid E80 (fosfatidilcolina de huevo) como emulsificantes y triglicéridos de cadena media (MCT) como lípido (véase en la Tabla 2 las fracciones en peso) y se secó. Adicionalmente para esto se sometió a liofilización, bajo las mismas condiciones, una nanoemulsión (Lipovenös®, que contiene fosfatidilcolina como emulsificante) obtenible comercialmente.

30 Ninguno de los liofilizados obtenidos (nanoemulsiones liofilizadas) exhibe una torta de liofilización intacta, todas estaban colapsadas. Mediante nueva dispersión con agua surge separación de fases o bien se forman emulsiones muy gruesas, que no son adecuados para la aplicación parenteral.

35 En oposición a ello, después de la liofilización las nanoemulsiones que tienen ésteres de ácidos grasos-sacarosa muestran una formación de torta que mantiene su estructura. Por adición de agua a la torta de liofilización, sin aporte de energía se forman nanoemulsiones, que exhiben tamaños de partícula en el intervalo < 200nm.

40 Las mediciones de tamaño se realizan por medio de espectroscopía de correlación de fotones. Se determina el diámetro promedio de las gotitas de emulsión, ponderado por intensidad en un Zeatasizer Nano ZS (Malvern Ltd, UK). La evaluación de la señal de dispersión ocurre mediante el software DTS 5.03 (Malvern Ltd. UK). Como medida para la distribución de tamaño de la muestra se pone en práctica en este software el índice de polidispersidad (PDI).

En la Tabla 1 se resumen los promedios de tamaño de partícula y los índices de polidispersidad (PDI) de las emulsiones que contienen ésteres de ácidos grasos-sacarosa, antes y después de la liofilización, y se representan gráficamente en la Figura 1.

Tabla 1

Ejemplo	Emulsificante	Lípido	Antes de la liofilización		Después de la liofilización	
			Tamaño de partícula [nm]	PDI	Tamaño de partícula [nm]	PDI
Número	Ryoto L1695 [%]	MCT [%]				
1	5	10	113,4	0,162	126,2	0,21
9	7,5	10	117,1	0,198	132,1	0,227
10	10	10	122,2	0,17	159,7	0,235
3	5	10	106,9	0,204	147,5	0,133
11	7,5	10	103,8	0,207	144,9	0,168
12	10	10	116	0,206	154,6	0,195

5 La Figura 2 y la Tabla 2 muestran los tamaños de partícula de nanoemulsiones representativas antes de la liofilización sobre la base de la presente invención, en comparación con emulsiones estándar. De modo sorprendente, los ésteres de ácidos grasos-sacarosa conducen, para el mismo aporte de energía e igual concentración de surfactante, a gotas de emulsión más pequeñas de hasta ~50 nm comparadas con los emulsificantes que se usan comúnmente para nanoemulsiones.

Tabla 2

Surfactante/producto	MCT 10%		MCT 20%	
	Tamaño [nm]	PDI	Tamaño [nm]	PDI
Ryoto M1695 2%	101,9	0,143	135,3	0,115
Ryoto L 1695 2%	100,6	0,138	117	0,125
Cremophor RH 40 2 %	131,7	0,107	175,8	0,056
Solutol HS 15 2 %	142,7	0,121	199	0,081
Lipoid S 75	125	0,122	163,9	0,087
Lipoid E 80	133,1	0,117	179,6	0,075
Lipovenös ® 10 %	316,2	0,146	-	

REIVINDICACIONES

1. Nanoemulsión liofilizada, caracterizada porque ésta contiene por lo menos un lípido y por lo menos un éster de ácido graso-sacarosa y el lípido y el éster de ácido graso-sacarosa están presentes en una relación mutua en peso de 1 : 1 a 5 : 1.
- 5 2. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque ésta contiene por lo menos un principio activo.
3. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizada porque como lípido están presentes mono-, di y/o triglicéridos con ácidos grasos C₈ a C₂₂, preferiblemente ácidos grasos C₈ a C₁₈, y/o vitaminas liposolubles.
- 10 4. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque como lípido están presentes triglicéridos.
5. Nanoemulsiones liofilizadas de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas porque los triglicéridos contienen ácidos grasos C₈ a C₁₂.
- 15 6. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque los ésteres de ácidos grasos-sacarosa contienen ácidos grasos C₈ a C₂₂, preferiblemente ácidos grasos C₁₂ a C₁₈.
7. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el lípido y los ésteres de ácidos grasos-sacarosa están presentes en una relación mutua en peso de 2 : 1 a 4 : 1.
- 20 8. Nanoemulsión liofilizada de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque ésta es producida por liofilización de una nanoemulsión, en la cual el lípido y la fase acuosa están presentes en una relación en peso de 0,5 : 99,5 a 30 : 70.
9. Método para la producción de la nanoemulsión liofilizada según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque primero se produce del modo común una nanoemulsión, y de ésta se retira a continuación mediante liofilización la fase acuosa exterior.
- 25 10. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque se disuelve por lo menos un principio activo antes de la formación de la emulsión bien sea en la fase acuosa o en la fase que contiene lípido o se agrega por lo menos un principio activo a la emulsión antes de su liofilización.

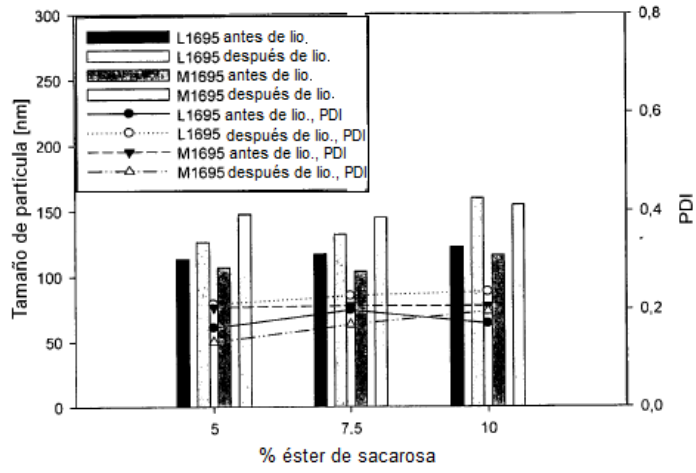


Figura 1

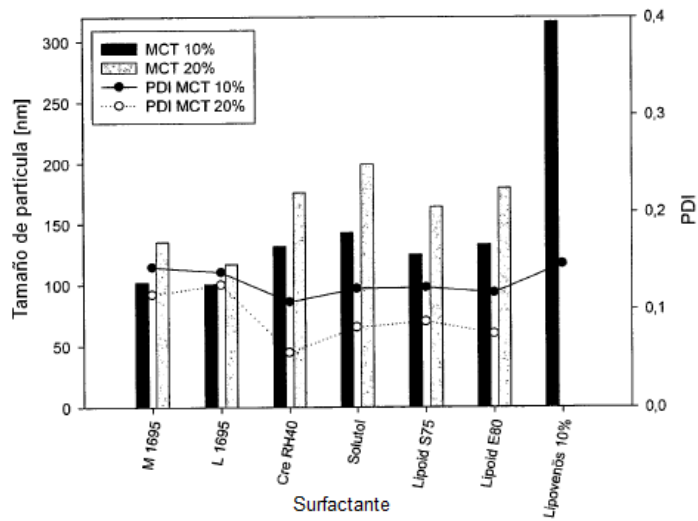


Figura 2