

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 197**

51 Int. Cl.:

B01F 17/34 (2006.01)

A23D 7/01 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

B01F 17/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2009 PCT/IB2009/055754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09805858 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2512648**

54 Título: **Nanoemulsión, método para su preparación y uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2018

73 Titular/es:
**EMULTEC S.R.L. (100.0%)
Via N. Sauro 35/I
31036 Istrana (Treviso), IT**

72 Inventor/es:
FRATTER, ANDREA

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 197 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, método para su preparación y uso

El objetivo de la presente invención es una nanoemulsión estable con un tamaño micelar reducido, una composición que comprende esta nanoemulsión y un método para la preparación de la misma. La nanoemulsión descrita en la presente memoria se usa particularmente, pero no exclusivamente, en los campos farmacéutico, cosmético y alimentario.

Las nanoemulsiones son sistemas polifásicos heterogéneos en los que al menos una fase está dispersada en la forma de nanopartículas (nanogotículas) en la fase acuosa continua externa. Como para las emulsiones clásicas, la presencia de un sistema tensioactivo, que sea capaz de disminuir la tensión interfacial que es muy alta en estos sistemas, es esencial debido al alto número de partículas en fase dispersada. El tensioactivo crea una corona anfifílica sobre la superficie de las gotículas en fase dispersada, reduciendo de ese modo la tensión interfacial.

Debido al diámetro micelar reducido que minimiza la posibilidad de interacción con fotones de luz visible y ultravioleta (hv), las nanoemulsiones parecen transparentes y translúcidas y adquieren una coloración "Tyndall azulada" característica, caracterizada por una tendencia al azul opalescente. El efecto Tyndall es un fenómeno de dispersión de luz debido a la presencia de partículas dispersadas con un tamaño comparable al de la longitud de onda de la luz incidente. Así, en estas dispersiones, la luz incidente es reflejada en todas direcciones.

A fin de poder obtener nanoemulsiones, es necesario ejercer fuertes tensiones en lo relativo a la energía cinética y térmica durante la emulsificación, así como el uso de emulsionantes diseñados para disminuir de un modo muy eficaz la tensión interfacial micelar que se opone a su reducción de diámetro, según las reglas de LaPlace y Stokes-Einstein.

Según la regla de LaPlace, el gradiente de presión entre las fases externa e interna (ΔP) corresponde a dos veces la relación de la tensión interfacial líquido/líquido entre el radio micelar de la fase interna (T) y el radio micelar (r), esto es: $\Delta P = 2T/r$. A partir de esta ecuación, se infiere la estrecha relación entre el radio micelar de la fase interna y la presión diferencial de las fases interna y externa, lo que se expresa como la fuerza requerida para ser aplicada al sistema bifásico a fin de minimizar el radio y la tensión interfacial de la propia micela. De hecho, la presión, que es inversamente proporcional al radio, se incrementa con la disminución del último y así el valor de ΔP corresponde a la presión que se ha de vencer a fin de disminuir el tamaño de partícula. Por esta razón, no solo se deben usar altas concentraciones de tensioactivos que disminuyan la tensión interfacial, sino que también se deben aplicar considerables fuerzas cinética y térmica a fin de alcanzar una estabilidad.

La estabilidad de la nanoemulsión también depende de la regla de Stokes-Einstein, según la cual $v = 2r^2 (d_1 - d_2) g / 9\eta$, en donde v representa la velocidad de sedimentación, r el radio de las partículas dispersadas, d_1 la densidad de las partículas dispersadas, d_2 la densidad de la fase continua, g la constante gravitatoria y η corresponde a la viscosidad de la fase continua. Esta regla regula la velocidad de sedimentación para una partícula supuestamente esférica, apuntando que la velocidad de sedimentación es proporcional al tamaño de la partícula dispersada y confirmando así la importancia del sistema tensioactivo. En el caso de las nanoemulsiones, en las que las partículas internas exhiben un diámetro menor de 0,5 μm , esta regla se vuelve menos importante, ya que las partículas no están sometidas a la aceleración de la gravedad, sino que están sometidas a movimientos brownianos. Por lo tanto, a fin de que las partículas sedimenten, es necesaria una fuerza superior que la gravitatoria.

Las nanoemulsiones, puesto que no son sistemas en equilibrio, no se pueden formar espontáneamente debido a que el sistema alcanza una estabilidad termodinámica solo si la tensión interfacial alcanza valores que sean suficientemente bajos tales que la energía interfacial se pueda compensar. Los métodos conocidos para la formación de nanoemulsiones son de tipo mecánico y comprenden el uso de instrumentos de alta energía tales como, por ejemplo, mezcladores de alta energía, homogeneizadores de alta presión, o ultrasonidos. Usar estos instrumentos permite deformar las fuerzas que mantienen las partículas unidas, de modo que se puedan romper en unidades menores. Sin embargo, a fin de obtener este resultado, es necesario vencer el gradiente de presión descrito por la regla de LaPlace, a modo de ejemplo al añadir tensioactivos. No obstante, estos métodos de preparación son complejos y costosos, por lo tanto se han buscado soluciones más simples basadas en la explotación de las propiedades fisicoquímicas del sistema.

Un primer método de este tipo se basa en la llamada "inestabilidad de Taylor" y consiste en modificar la formulación de modo que las partículas de la microemulsión se fusionen y se rompan en partículas menores en el momento en el que se incrementa la tensión interfacial. Sin embargo, debido al alto grado de coalescencia que se desarrolla durante el procesamiento, el método resulta ser bastante complejo. De hecho, las gotículas tienden a combinarse rápidamente, formado de ese modo gotas mayores. Sin embargo, es posible obviar este fenómeno al explotar la temperatura de inversión de fases (PIT, por sus siglas en inglés), gracias a la cual se puede formar una capa de cristal líquido, que es capaz de encapsular las gotículas.

Un segundo tipo de método explota la inversión de fases. Una primera posibilidad se basa en la llamada "inversión catastrófica de fases", en la que una emulsión que contiene gotículas de agua en aceite se vuelve repentinamente una dispersión de aceite en agua o viceversa. Investigaciones recientes han mostrado que en algunos casos esta

inversión se puede producir al pasar a través de una estructura intermedia denominada "emulsión múltiple", en la que la fase continua es capaz de deformarse y crear gotas menores embebidas en las mayores. Cuando esta emulsión múltiple finalmente se rompe, puede liberar gotículas pequeñas. En cambio, la segunda posibilidad se basa en la inversión de fases tradicional, en la que se explota la reorganización espontánea de las micelas tensioactivas.

5 El tamaño de las gotículas dentro de las nanoemulsiones es tan pequeño que la gravedad no tiene efecto sobre ellas: no se sedimentarán hasta que el tamaño de las gotas se incremente mediante coalescencia a través de movimientos brownianos u otros procesos llamados "maduración de Ostwald", que están controlados por el gradiente de presión de la regla de Laplace existente entre gotículas de diferentes tamaños. Estos mecanismos de sedimentación, como ya se indicó previamente, se pueden inhibir al usar un grupo de disolventes apropiados y
10 preparar una emulsión lo más monodispersada que sea posible.

El documento WO2007/003565 divulga una emulsión, en la que el tamaño de partícula medio de la fase dispersa es 500 nm o menos. Esta emulsión contiene como agentes emulsionantes palmitato de ascorbilo (ASP, por sus siglas en inglés) y uno o más ésteres de sorbitano polioxietilenados (ESP, por sus siglas en inglés), una base como hidróxido sódico para mejorar la eficacia del palmitato de ascorbilo pero también agentes emulsionantes adicionales,
15 es decir un éster de ácido graso sacárico.

El documento WO2004/000274 divulga nanoemulsiones que comprenden melatonina o vitaminas liposolubles.

El documento WO2007/060177 divulga nanoemulsiones preparadas al verter la fase lipídica en agua al usar instrumentos de alta energía (ultrasónicos).

20 Por lo tanto, existe una necesidad de una nanoemulsión estable que tenga un tamaño micelar reducido, que sea capaz de transportar una amplia gama de principios activos farmacéuticos, cosméticos o alimentarios y cuya elaboración no requiera el uso de métodos o dispositivos complejos o costosos.

El principal cometido de la presente invención es proporcionar una nanoemulsión estable que tenga un diámetro micelar reducido.

25 Dentro del alcance de este cometido, un objetivo de la invención es proporcionar una nanoemulsión que se pueda fabricar con un gasto energético reducido en lo relativo a la energía de agitación y calentamiento.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una nanoemulsión con la capacidad de transportar moléculas de principios activos de interés en el campo farmacéutico, cosmético o alimentario.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una nanoemulsión que también sea capaz de transportar moléculas de principios activos termolábiles o sensibles a la oxidación y la desestabilización.

30 Por otra parte, la presente invención pretende proporcionar una nanoemulsión, cuya transparencia y viscosidad se puedan modular fácilmente a fin de hacer a la propia nanoemulsión adecuada para un número de tipos de aplicación.

Además, la presente invención tiene el objetivo de proporcionar un método para la fabricación de una nanoemulsión como la descrita en la presente memoria.

35 No menos importante, la invención tiene el objetivo de proporcionar una nanoemulsión y un método para su preparación, que sean altamente fiables, muy fáciles de realizar y económicos.

Este cometido, así como estos y otros objetivos que se harán más evidentes posteriormente, se alcanzan a través de una nanoemulsión que comprende una fase acuosa y una fase lipídica, que tiene un tamaño micelar de 20 a 900 nm, según las reivindicaciones adjuntas 1-12,

40 El cometido y los objetivos de la invención también se obtienen mediante un método para la preparación de una nanoemulsión que tiene un tamaño micelar de 20 a 900 nm, que comprende las etapas de:

(a) preparar una fase acuosa que comprende un agente alcalinizante y opcionalmente uno o más polioles, y una fase lipídica que comprende un lípido y uno o más ésteres de polioxietilensorbitano y opcionalmente uno o más aceites esenciales, en donde la fase acuosa o la fase lipídica o ambas comprenden además
45 palmitato de ascorbilo;

(a) calentar la fase acuosa y la fase lipídica a una temperatura de 30 a 80°C;

(e) verter la fase acuosa en la fase lipídica bajo remoción mecánica, a fin de obtener una nanoemulsión;

(d) ajustar la nanoemulsión a temperatura ambiente.

Preferiblemente, la etapa (d) se realiza al enfriar bruscamente el sistema bajo circulación forzada de agua fría, a fin de alcanzar una temperatura $<30^{\circ}\text{C}$ tan rápidamente como sea posible, preferiblemente en menos de 60 minutos desde la emulsificación.

5 Por otra parte, el cometido y los objetivos apuntados también se alcanzan mediante una composición farmacéutica, cosmética o alimentaria que comprende la nanoemulsión descrita en la presente memoria.

Finalmente, el cometido y los objetivos apuntados también se alcanzan mediante el uso de la nanoemulsión descrita en la presente memoria para la fabricación de una composición farmacéutica, cosmética o alimentaria.

10 Otros objetivos, características y ventajas de la invención se indicarán adicionalmente en la siguiente descripción detallada. Algunas de las características de la invención se indicarán en referencia a los aspectos individuales de la propia invención. En relación con esto, se entiende que éstas características están destinadas a ser válidas, siempre que sea aplicable, con referencia a la nanoemulsión, la composición y el método, aunque no se repitan explícitamente.

15 En la siguiente descripción, la cantidad de cada sustancia que compone la nanoemulsión se indica en relación al porcentaje en peso de la sustancia o el componente basado en el peso de la nanoemulsión (% p/p), a menos que se indique otra cosa.

20 La presente invención se refiere a una nanoemulsión que tiene un diámetro micelar reducido y a un método para su preparación. Según la invención, la asociación de dos agentes emulsionantes diferentes, es decir, el palmitato de ascorbilo (d1) y el uno o más ésteres de éster de polioxietilensorbitano (d2), permite proporcionar una nanoemulsión que tiene un diámetro micelar de 20 a 900 nm, preferiblemente de 20 a 200 nm, aún más preferiblemente de 20 a 100 nm, con un consumo energético reducido en lo relativo a la energía de agitación y calentamiento. La nanoemulsión se puede alcanzar al mezclar una fase acuosa que comprende palmitato de ascorbilo y una fase lipídica que comprende uno o más ésteres de polioxietilensorbitano. Preferiblemente, el palmitato de ascorbilo está comprendido tanto en la fase acuosa como en la fase lipídica.

25 El palmitato de ascorbilo (ASP) es el éster de ácido L-ascórbico y ácido palmítico ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$). Este compuesto se usa en los campos cosmético y alimentario como un agente antioxidante y estabilizante en sistemas emulsionados, particularmente como una antioxidante contra la ranciedad para grasas (E304). En los cosméticos, el ASP también se usa como una forma dermoabsorbible del ácido L-ascórbico.

30 En la presente invención, el ASP (d1) se usa como un coemulsionante en combinación con uno o más ésteres de polioxietilensorbitano (d2), en una concentración sustancialmente superior que la necesaria para su acción antioxidante en el mismo sistema.

El uso de ASP como un coemulsionante tiene la ventaja de permitir alcanzar la nanoemulsión al aplicar una energía térmica y mecánica reducida, en particular sin requerir el uso de turboemulsificadores y/u homogeneizadores de alta presión, o la aplicación de ultrasonidos, de modo que el sistema fisicoquímico así preparado se pueda considerar sustancialmente autoemulsionante.

35 El ASP se comporta como una molécula tensioactiva en virtud de su estructura anfífilica que deriva de la presencia concomitante de una porción hidrófila (ácido L-ascórbico) y una porción lipófila (ácido palmítico) en la molécula. Como otros tensioactivos, el ASP en una dispersión acuosa da lugar a agregados micelares que tienen diferentes geometrías en función de la concentración. Estos agregados micelares son capaces de incorporar moléculas insolubles o poco solubles en agua (The thermotropic phase behavior of ascorbyl palmitate: an infrared spectroscopic study Helmut Sapper, David G. Cameron y Henry H. Mantsch Can. J. Chem./Rev. can. chim. 59(16): 2543-2549).

40 En una dispersión acuosa, el ASP es poco soluble y, a concentraciones de 2-3%, es posible recurrir a altas temperaturas para la disolución. En reposo, dependiendo de la concentración, la dispersión da lugar a un gel denso amarillo o un "coagel", una capa blanca de consistencia sólida que se puede reconvertir en una dispersión micelar líquida (amarilla clara) mediante calentamiento suave. Puesto que la molécula de ASP exhibe dos hidroxilos ácidos (enodiol), es posible, en una dispersión acuosa, dar lugar a soluciones claras incluso sin calentar mediante la formación de una sal de ASP al añadir una sustancia alcalina (base).

45 Por lo tanto, la fase acuosa de la nanoemulsión descrita en la presente memoria también comprende una base, preferiblemente en una cantidad suficiente para inducir la ionización de ASP y ayudar a su disolución en agua y la acción de emulsificación posterior cuando entra en contacto con la fase lipídica. La base puede ser una sustancia orgánica, tal como, por ejemplo, L-arginina, L-lisina, un péptido o aminometilpropanol (AMP), o una sustancia inorgánica, tal como un hidrato de metal alcalino o alcalinotérreo, a modo de ejemplo NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Preferiblemente, los hidratos metálicos se usan en una forma diluida en soluciones acuosas, por ejemplo en 30% p/p.

55 De hecho, se ha observado que es posible obtener dispersiones acuosas de sales de ASP con una base incluso a concentraciones que varían de 2 a 12% p/p. Esta característica pone énfasis en la propensión del ASP a formar

micelas solubles en agua e incrementa su eficacia de transporte. Con el gel es posible humedecer polvos insolubles (aminoácidos, moléculas funcionales como terpenos o flavonoides) o extractos vegetales insolubles, dando lugar a un granulado que se puede dispersar en agua dando como resultado dispersiones homogéneas translúcidas con una baja cantidad de sedimento que, por cierto, se pueden dispersar simplemente mediante remoción.

- 5 En una realización de la presente invención, la nanoemulsión puede comprender palmitato de ascorbilo en una cantidad de 0,3 a 2% p/p, preferiblemente de 0,5 a 1% p/p, aún más preferiblemente 0,75% p/p.

10 Los ésteres de polioxietilensorbitano (ESP) son moléculas tensioactivas no iónicas caracterizadas por un alto equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés), también denominadas polisorbatos o TWEEN. Estas moléculas se usan en los campos cosmético, farmacéutico o alimentario en sistemas emulsionantes del tipo de aceite en agua debido a su bajo perfil de toxicidad, gran versatilidad de aplicación y neutralidad con respecto a sus propiedades organolépticas y fisicoquímicas.

En una realización de la presente invención, la nanoemulsión puede comprender uno o más ésteres de polioxietilensorbitano en una cantidad de 0,2 a 10% p/p, preferiblemente de 2% a 10% p/p.

15 Preferiblemente, el uno o más ésteres de polioxietilensorbitano se pueden seleccionar del grupo que consiste en monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 20), monopalmitato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 40), monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 60), triestearato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 65) y monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 80). Aún más preferiblemente, el éster de polioxietilensorbitano es polisorbato 60.

La composición emulsionante puede comprender además glicomacropéptido (GMP).

20 El GMP es un glicopéptido, una fracción de caseína purificada, obtenido al tratar leche de vaca con quimosina durante la fabricación de queso. La porción de glicosilación está representada por ácido siálico y representa aproximadamente 8% en peso del GMP. El MP, como las proteínas en general, es capaz de realizar una acción emulsionante adscrita a la presencia concomitante en la molécula de una cadena principal lipófila de átomos de carbono y grupos funcionales hidrófilo a lo largo de esta cadena principal, junto con grupos carboxilo y grupos amino, que pueden formar sales.

Por lo tanto, el GMP se puede usar como un coadyuvante de ASP y ESP en la nanoemulsión descrita en la presente memoria. Particularmente, según la presente invención, el GMP puede estar comprendido en la nanoemulsión en una cantidad de 0,2 a 5% p/p.

30 En otra realización, la fase acuosa de la nanoemulsión puede comprender además un agente conservante. El agente conservante se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en sorbato potásico, benzoato sódico, parabenos y sus mezclas.

35 En una realización adicional, la fase lipídica de la nanoemulsión puede comprender uno o más lípidos de triglicérido con diferentes longitudes de la cadena de carbonos, preferiblemente dos lípidos. A modo de ejemplo, estos lípidos pueden ser productos conocidos por las marcas comerciales Migliol 810, Migliol 812, Delios C, Delios V o Cetiol LC, todas de Cognis.

Preferiblemente, el uno o más lípidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en aceite de coco, aceite de germen de trigo, aceite de girasol, aceite de oliva y un triglicérido de cadena media. Más preferiblemente, el lípido es un triglicérido de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés). Particularmente, el triglicérido de cadena media puede ser un triglicérido C8-C10 (triglicérido caprílico-cáprico), por ejemplo derivado de aceite de coco.

40 Además, la fase lipídica de la emulsión puede estar representada por, o comprender, aceites extraídos de peces o algas ricos en ácidos grasos omega-3, tales como EPA y DHA en diversas relaciones.

Preferiblemente, la fase lipídica puede estar constituida por aceites valorados en EPA y DHA contenidos en diversas relaciones.

45 Preferiblemente, el uno o más lípidos susodichos se pueden usar en una cantidad que varía de 0,1 a 10% p/p de la nanoemulsión, más preferiblemente de 0,5 a 5,0% p/p.

Uno o más aceites esenciales vegetales adicionales se pueden introducir en la fase lipídica en concentraciones que varían de 0,05 a 5% p/p, basado en la nanoemulsión.

Preferiblemente, el uno o más lípidos se pueden usar en una cantidad de 0,1 a 10% p/p de la nanoemulsión, más preferiblemente de 0,5 a 5,0% p/p.

50 En otra realización, la fase lipídica de la nanoemulsión puede comprender además uno o más polioles en una cantidad de 0,1 a 40% p/p, más preferiblemente de 0,5 a 20% p/p, basada en la nanoemulsión.

El uno o más polioles se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, glucosa, trehalosa y miel, y sus mezclas.

5 La nanoemulsión según la invención se puede usar en la fabricación de composiciones, a modo de ejemplo en los campos alimentario, farmacéutico o cosmético. Por lo tanto, en una realización adicional, la nanoemulsión también puede comprender uno o más principios activos en una cantidad de 0,1 a 10% p/p, preferiblemente de 0,1 a 5%. El uno o más principios activos pueden ser de naturaleza hidrófila, lipófila o anfifílica y, dependiendo de esta naturaleza, pueden estar comprendidos en la fase lipídica o acuosa de la nanoemulsión.

10 Por ejemplo, el uno o más principios activos se pueden seleccionar del grupo que consiste en flavonoides, flavonas, flavanonas, isoflavonas, aceites esenciales, terpenos y saponinas vegetales, vitaminas liposolubles, cofactores vitamínicos, cofactores enzimáticos, aminoácidos, oligopéptidos, péptidos, ácidos grasos insaturados y principios activos farmacéuticos. Los cofactores vitamínicos y enzimáticos pueden ser, por ejemplo, ácido lipoico, coenzima Q10 y sus derivados.

En una realización preferida, la nanoemulsión comprende ESP y ASP como un emulsionante y coemulsionante, respectivamente (como los únicos agentes emulsionantes), en combinación con aceites esenciales y/o terpenos.

15 Se puede modular la transparencia de la emulsión al cambiar el pH del sistema, a fin de modificar los diámetros de las micelas de la nanoemulsión.

20 La nanoemulsión se puede caracterizar, por ejemplo, por un pH básico o ligeramente ácido, entre 5 y 7, al cual se obtiene una gran transparencia, debido a una acción tensioactiva incrementada del ASP que, en este intervalo, resulta completamente ionizado dentro de la porción hidroxilica. El incremento en la transparencia está acompañado por una disminución en los diámetros micelares y la viscosidad. Particularmente, la viscosidad reducida permite alcanzar una nanoemulsión, cuya fluidez la hace comparable con un sistema líquido que pueda ser atomizado como un aerosol, incrementando las indicaciones y los usos de la nanoemulsión.

25 Sin embargo, también es posible formular nanoemulsiones estables caracterizadas por un pH ácido dentro del intervalo de 3 a 5, al que, sin embargo, se puede observar un incremento en la viscosidad, debido a la disposición del "coagel" de ASP en la forma de cristales líquidos, ya que en un intervalo de pH tal el componente de ASP ácido puede estar insuficientemente salificado. Así, aunque es necesaria la introducción de una base al menos en la fase acuosa usada para la fabricación de la nanoemulsión, su concentración no necesita ser tal que dé a la nanoemulsión un pH básico o ligeramente ácido.

30 Ventajosamente, la alteración en la transparencia y la viscosidad de la nanoemulsión según la invención es un fenómeno que es repetidamente reversible al cambiar el pH y concomitantemente la ionización del ASP.

35 En una realización adicional, la nanoemulsión puede comprender quitosano introducido preferiblemente como una solución ácida (pH < 4,5). Bajo condiciones de pH ácido, el quitosano se comporta como un polication y, cuando una solución ácida de quitosano se añade a la nanoemulsión, se aprecia la formación de enlaces iónicos entre el quitosano y las moléculas aniónicas de palmitato de ascorbilo dentro de la superficie de las micelas oleosas dispersadas. El establecimiento de estos enlaces da como resultado a continuación la formación de un revestimiento mediante electrodeposición, cuya presencia, ventajosamente, hace a la nanoemulsión gastrorresistente.

40 La presente invención también se refiere a un método para la fabricación de una nanoemulsión con un tamaño micelar de 20 a 900 nm. La emulsificación se produce mediante inversión de fases explotando la temperatura de inversión de fases (PIT) con la ayuda de un dispositivo de remoción mecánica y al administrar energía térmica al sistema.

La primera etapa del método comprende crear separadamente una fase acuosa que comprende una base y una fase lipídica que comprende uno o más ésteres de polioxietilensorbitano. Preferiblemente, tanto la fase acuosa como la fase lipídica comprenden palmitato de ascorbilo.

Posteriormente, las dos fases se calientan a una temperatura de 30 a 80°C, preferiblemente de 40 a 70°C.

45 A continuación, la fase acuosa se vierte en la fase lipídica bajo remoción mecánica, a fin de obtener la nanoemulsión.

Finalmente, la nanoemulsión así obtenida se enfría bruscamente llevando la temperatura de la nanoemulsión hasta temperatura ambiente (25°C), a modo de ejemplo poniendo la nanoemulsión en un baño de agua fría.

50 Ventajosamente, los inventores de la presente invención encontraron que usar una combinación de palmitato de ascorbilo y uno o más ésteres de polioxietilensorbitano permite la fabricación de una nanoemulsión incluso a bajas temperaturas, y de cualquier modo por debajo de 80°C, simplemente al remover mecánicamente incorporando la fase acuosa en la fase oleosa. De este modo, es posible reducir el consumo de energía en lo relativo a energía térmica y mecánica que se va a proporcionar a fin de obtener la emulsificación. Por otra parte, gracias a la posibilidad de trabajar a bajas temperaturas (30-40°C), el método según la invención también permite la

emulsificación de principios activos termolábiles o sensibles a la oxidación y la desestabilización seleccionados de vitaminas liposolubles y melatonina.

5 En una realización del método según la invención, uno o más principios activos se pueden añadir a las fases acuosas y/o lipídica durante su preparación. En otra realización, el método puede comprender la etapa adicional de (d) dispersar uno o más principios activos en la nanoemulsión mediante remoción mecánica.

La invención se describirá ahora por medio de ejemplos, cuyos contenidos no se han de considerar limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 (no según la invención)

10 Se preparó una nanoemulsión con los componentes indicados en la Tabla 1, en la que las cantidades de los componentes individuales se expresan como porcentaje p/p por 100 gramos de nanoemulsión, a menos que se indique otra cosa. La fase lipídica se preparó al remover vigorosamente un triglicérido de cadena media (Delios V), palmitato de ascorbilo, polisorbato 60 y glicerina, hasta que se obtenía una mezcla homogénea. La fase acuosa se preparó al fundir fructosa y los agentes conservantes en agua bajo remoción, añadir palmitato de ascorbilo y posteriormente la solución de NaOH, hasta que se alcanzaban un valor de pH de 7 y una claridad progresiva de la fase.

Tabla 1

Fase	Componente	Cantidad
Lipídica	Delios V	4,00
	Polisorbato 60	4,00
	Palmitato de ascorbilo	0,55
	Glicerina	5,00
Acuosa	Palmitato de ascorbilo	0,30
	NaOH al 30% en agua	c. s. hasta pH 7
	Sorbato potásico	0,15
	Benzoato sódico	0,15
	Fructosa	10,00
	Agua	c. s. hasta 100

20 Posteriormente, las dos fases se calentaron hasta 50°C, para empezar entonces la emulsificación bajo remoción mecánica (batidora mecánica provista de una barra giratoria helicoidal, 10.000 rpm), vertiendo pequeños volúmenes secuenciales de la fase lipídica en la fase acuosa. La nanoemulsión así obtenida se enfrió hasta 25°C y el pH se ajustó entre 4 y <4,5 con una solución de ácido láctico al 80% o con ácido cítrico.

25 La nanoemulsión así preparada es estable, translúcida, amarilla clara y tiene un pH entre 4,0 y 4,5. El análisis dimensional de las partículas se llevó a cabo mediante retrodispersión dinámica, mostrando un diámetro micelar dentro del intervalo de 30 a 50 nm, tanto en el momento 0 desde la emulsificación como dos semanas después de la fabricación de la nanoemulsión.

Ejemplo 2

5 Se preparó una nanoemulsión con los componentes indicados en la Tabla 2, en la que las cantidades de los componentes individuales se expresan como porcentaje p/p por 100 gramos de nanoemulsión, a menos que se indique otra cosa. La fase lipídica se preparó al remover vigorosamente un triglicérido de cadena media (Delios V), palmitato de ascorbilo, polisorbato 60 y glicerina, hasta que se obtenía una mezcla homogénea. La fase acuosa se preparó al fundir fructosa y los agentes conservantes en agua bajo remoción, añadir palmitato de ascorbilo y posteriormente la solución de NaOH, hasta que se alcanzaban un valor de pH de 7 y una claridad progresiva de la fase.

Tabla 2

Fase	Componente	Cantidad
Lipídica	Delios V	4,00
	Polisorbato 60	4,00
	Palmitato de ascorbilo	0,55
	Glicerina	5,00
Acuosa	Palmitato de ascorbilo	0,30
	NaOH al 30% en agua	c. s. hasta pH 7
	Sorbato potásico	0,15
	Benzoato sódico	0,15
	Fructosa	10,00
	Agua	c. s. hasta 100
Principio activo	Melatonina	0,50

10 Posteriormente, las dos fases se calentaron hasta 50°C, para empezar entonces la emulsificación bajo remoción mecánica (batidora mecánica provista de una barra giratoria helicoidal, 10.000 rpm), vertiendo pequeños volúmenes secuenciales de la fase lipídica en la fase acuosa. La nanoemulsión así obtenida se enfrió hasta 25°C y la melatonina se dispersó mediante remoción vigorosa. Una vez que se inducía una dispersión homogénea de la melatonina, obteniendo un sistema translúcido carente de aglomerados suspendidos o sedimentados, el pH se ajustó entre 4 y <4,5 con una solución de ácido láctico al 80% o con ácido cítrico.

15 La nanoemulsión así preparada es estable, translúcida, amarilla clara y tiene un pH entre 4,0 y 4,5. El análisis dimensional de las partículas se llevó a cabo mediante retrodispersión dinámica, mostrando un diámetro micelar dentro del intervalo de 30 a 50 nm, tanto en el momento 0 desde la emulsificación como dos semanas después de la fabricación de la nanoemulsión.

20 Así, se mostraba que la nanoemulsión según la invención realiza plenamente la función determinada, puesto que la combinación de palmitato de ascorbilo y uno o más ésteres de polioxietilensorbitano permite obtener una nanoemulsión estable que tiene un diámetro micelar reducido. Por otra parte, la nanoemulsión según la invención resultaba ser capaz de transportar principios activos farmacéuticos, cosméticos o alimentarios, incluyendo principios activos termolábiles o sensibles a la oxidación. También se encontró que el método según la invención permite proporcionar una nanoemulsión estable que tiene un diámetro micelar reducido, con un consumo reducido de energía en lo relativo a energía térmica y mecánica, debido a la combinación de palmitato de ascorbilo y uno o más ésteres de polioxietilensorbitano. La nanoemulsión, la composición y el método así diseñados son propensos a numerosas modificaciones y variaciones, estando todas dentro del alcance del concepto de la invención; por otra parte, todos los detalles se pueden sustituir por otros elementos técnicamente equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una nanoemulsión con un tamaño micelar de 20 a 900 nm que comprende:
 - a) un ingrediente activo de interés en el campo farmacéutico, cosmético o alimentario
 - b) una fase acuosa
 - 5 c) una fase lipídica, y
 - d) agentes emulsionantes, en donde:
 - dicha fase acuosa comprende una base;
 - los agentes emulsionantes d) consisten en d1) palmitato de ascorbilo, d2) uno o más ésteres de polioxietilensorbitano y opcionalmente d3) glicomacropéptido;
 - 10 • dichos uno o más ésteres de polioxietilensorbitano están comprendidos en dicha fase lipídica c)
 - dicho palmitato de ascorbilo está comprendido en dicha fase acuosa o en dicha fase lipídica o en ambas de dichas fases,
 - dicho ingrediente activo a) se selecciona de melatonina y vitaminas liposolubles.
- 15 2. La nanoemulsión según la reivindicación 1, en la que tanto la fase acuosa como la fase lipídica comprenden palmitato de ascorbilo.
3. La nanoemulsión según la reivindicación 1 o 2, en la que el palmitato de ascorbilo está presente en una cantidad de 0,3% a 2% p/p, preferiblemente de 0,5% a 1% p/p.
4. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más ésteres de polioxietilensorbitano están presentes en una cantidad de 0,2% a 10% p/p, preferiblemente de 2% a 5% p/p.
- 20 5. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más ésteres de polioxietilensorbitano se seleccionan del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 y polisorbato 80.
6. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el tamaño micelar es de 20 a 200 nm, particularmente de 20 a 100 nm.
- 25 7. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la base se selecciona del grupo que consiste en L-arginina, L-lisina, un péptido, aminometilpropanol, un hidrato de metal alcalino, un hidrato de metal alcalinotérreo y sus mezclas.
8. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que el glicomacropéptido está contenido en una cantidad de 0,2% a 5% p/p.
- 30 9. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, en la que la fase lipídica comprende uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en aceite de coco, aceite de germen de trigo, aceite de girasol, aceite de oliva y un triglicérido de cadena media, particularmente un triglicérido C8-C10, y sus mezclas.
10. La nanoemulsión según la reivindicación 9, en la que el uno o más lípidos están presentes en una cantidad de 0,1 a 10% p/p, particularmente de 0,5 a 5% p/p.
- 35 11. La nanoemulsión según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más polioles en una cantidad de 0,1 a 40% p/p, preferiblemente de 0,5 a 20% p/p.
12. La nanoemulsión según la reivindicación 11, en la que el uno o más polioles se seleccionan del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, glucosa, trehalosa y miel.
- 40 13. Un método para la fabricación de una nanoemulsión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, con un tamaño micelar de 20 a 900 nm, que comprende las etapas de:
 - (a) preparar una fase acuosa que comprende una base y opcionalmente: uno o más polioles y el ingrediente activo, y una fase lipídica que comprende un lípido y uno o más ésteres de polioxietilensorbitano y opcionalmente: uno o más aceites esenciales y el ingrediente activo, en donde la fase acuosa o la fase lipídica, o ambas, comprenden además palmitato de ascorbilo;
 - 45 (b) calentar las fases acuosa y lipídica a una temperatura de 30 a 80°C, preferiblemente de 40 a 70°C;

(c) verter la fase acuosa en la fase lipídica bajo remoción mecánica, a fin de obtener la nanoemulsión; y

(d) llevar la nanoemulsión hasta temperatura ambiente.

14. El método según la reivindicación 13, que comprende opcionalmente una etapa (e) de dispersar dicho ingrediente activo en la dispersión mediante remoción mecánica.