

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 751**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01) A61K 47/14	(2007.01)
A61K 47/18	(2007.01) A61K 47/16	(2006.01)
B01F 17/00	(2006.01) A61K 47/20	(2006.01)
A23D 7/00	(2006.01) A61K 47/26	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01) A61K 47/34	(2007.01)
A61K 8/40	(2006.01) A61K 47/44	(2007.01)
A61K 8/46	(2006.01) C09D 11/02	(2014.01)
A61K 8/60	(2006.01) A23L 27/00	(2006.01)
A61K 8/92	(2006.01) A61K 9/107	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01) A23D 7/005	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** **E 16195013 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019** **EP 3159012**

54 Título: **Nanoemulsiones que tienen fases continua y dispersa reversibles**

30 Prioridad:

23.10.2015 US 201514921572

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

14.04.2020

73 Titular/es:

**LG BIONANO, LLC (100.0%)
3205 Kammerer Drive
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

WU, CHIEN-CHIN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 753 751 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

Nanoemulsiones que tienen fases continua y dispersa reversibles

Antecedentes

5 Hay dos tipos de nanoemulsiones, esto es, una nanoemulsión de aceite en agua (o/w) y una nanoemulsión de agua en aceite (w/o). Una nanoemulsión o/w tiene una fase continua de agua y una fase dispersa de aceite, mientras que una nanoemulsión w/o tiene una fase continua de aceite y una fase dispersa de agua.

10 Estos dos tipos de nanoemulsiones se estabilizan por emulsionantes que tienen diferentes valores de balance hidrófilo-lipófilo (HLB). Una nanoemulsión o/w se estabiliza por un emulsionante que tiene un valor HLB de 8-28 y una emulsión w/o se estabiliza por un emulsionante que tiene un valor HLB de 3-6. Como resultado, no se pueden interconvertir fácilmente.

La falta de una fácil convertibilidad puede ser problemática. Una nanoemulsión o/w se colapsa cuando disminuye su contenido en agua. De manera similar, una nanoemulsión w/o se colapsa cuando disminuye su contenido en aceite.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una nanoemulsión en la que su fase continua y su fase dispersa se puedan convertir fácilmente una en la otra con el mismo emulsionante contenido en ella.

15 Se han descrito nanoemulsiones en los documentos EP 2000130, US 2012/052126 y WO 2007/094605. Sin embargo, estas nanoemulsiones no contienen los estabilizantes específicos de esta invención, es decir, urea, xilitol o glucosamina.

Sumario de la invención

En la presente memoria se describe una nanoemulsión que contiene fases continua y dispersa reversibles.

20 La nanoemulsión de esta invención incluye una fase acuosa y una fase oleosa, siendo la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa de 1:40-100:1. En la nanoemulsión, la fase acuosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase oleosa o la fase oleosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase acuosa. La fase acuosa, que constituye el 2,5 % en peso o más de la nanoemulsión, contiene agua o una solución acuosa y un estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, que se selecciona entre una vitamina soluble en agua,
25 un péptido soluble en agua, un oligopéptido soluble en agua, un poliol, un sacárido soluble en agua, un oligosacárido soluble en agua, un disacárido, un monosacárido, un carbohidrato hidrogenado, un aminoácido, un aminoazúcar, o una combinación de los mismos y comprende urea, xilitol o glucosamina. El agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 75 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua,
30 tiene un contenido inferior al 99 % en peso de la fase acuosa. La fase oleosa contiene un aceite o una solución oleosa, un espesante de gel orgánico y un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB superior a 8,0. El aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 80 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa. Esta nanoemulsión se puede usar como vehículo de un ingrediente activo en una composición cosmética, alimentaria o farmacéutica.

35 También está dentro del alcance de esta invención un procedimiento para preparar la nanoemulsión descrita anteriormente. El procedimiento incluye las siguientes etapas: (1) mezclar agua o una solución acuosa y un estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, para formar una fase acuosa, en la cual el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 75 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 99 % en peso de la fase acuosa; (2) mezclar un aceite o una
40 solución oleosa, un espesante orgánico y un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de balance hidrófilo-lipófilo superior a 8,0 para formar una fase oleosa, en la cual el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 80 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa, y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa; y (3) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa, siendo la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa de 1:40-100:1, para formar
45 una nanoemulsión, en la cual el agua o la solución acuosa constituye el 74 % en peso o menos de la nanoemulsión. Cada una de las etapas de mezclado se realiza a una temperatura adecuada, por ejemplo, 5-95 °C.

En la nanoemulsión preparada de este modo, la fase acuosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase oleosa o la fase oleosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase acuosa. Dicho de otra manera, las fases continua y dispersa de la nanoemulsión son reversibles.

50 Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la descripción que sigue. Otras características, objetivos y ventajas de las realizaciones serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

La presente invención se basa, al menos en parte, en el hallazgo inesperado de que una nanoemulsión, que contiene un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB superior a 8, puede tener o la fase acuosa dispersada en forma de gotitas nanométricas en la fase oleosa o la fase oleosa dispersada en forma de gotitas nanométricas en la fase acuosa. En otras palabras, la nanoemulsión tiene las fases continua y dispersa reversibles.

La expresión "gotitas nanométricas" en la presente memoria se refiere a gotitas que tienen típicamente un diámetro medio de 1-900 nm, más preferiblemente, 10-500 nm, y lo más preferiblemente, 20-200 nm.

Esta nanoemulsión puede llevar tanto ingredientes activos solubles en aceite como ingredientes activos solubles en agua, una ventaja sobre las nanoemulsiones convencionales. La ventaja es especialmente importante en la preparación de productos cosméticos, alimentarios, químicos domésticos, agrícolas, de impresión, tintes, veterinarios, de diagnóstico, vacunas y productos farmacéuticos, como se demuestra por los dos ejemplos que siguen.

Una emulsión o/w se utiliza preferiblemente en un producto cosmético, ya que es menos pegajosa y grasienta que una emulsión w/o y tiene una capacidad de retención de agua deseable. Sin embargo, cuando un producto cosmético se aplica a la piel o se expone al aire, la nanoemulsión del producto cosmético pierde agua por evaporación. La pérdida de agua provoca el colapso de una nanoemulsión o/w convencional, pero no de una nanoemulsión o/w de esta invención. En cambio, la última nanoemulsión se convierte lentamente en una nanoemulsión w/o en la cual su fase acuosa se dispersa uniformemente como gotitas nanométricas en su fase oleosa.

De manera diferente, para un fármaco soluble en aceite, se utiliza preferiblemente una emulsión w/o debido a su alta capacidad de carga. Sin embargo, como los fluidos corporales son acuosos, cuando una nanoemulsión w/o entra en contacto con los fluidos corporales, su contenido en agua aumenta de forma inevitable. Como resultado, la nanoemulsión w/o convencional se colapsa. Sin embargo, la nanoemulsión w/o de esta invención se convierte lentamente en una nanoemulsión o/w en la cual su fase oleosa se dispersa uniformemente como gotitas nanométricas en su fase acuosa. En especial, la conversión no sólo mantiene la integridad de una nanoemulsión sino que también proporciona una liberación sostenida del fármaco contenido en la misma.

Como se ha señalado anteriormente, la nanoemulsión de esta invención incluye una fase acuosa y una fase oleosa. En la nanoemulsión, la fase acuosa se puede dispersar en forma de gotitas nanométricas en la fase oleosa. Alternativamente, la fase oleosa se puede dispersar en forma de gotitas nanométricas en la fase acuosa.

La fase acuosa incluye un estabilizante de nanoestructuras orgánico soluble en agua. La expresión "estabilizante de nanoestructuras orgánico soluble en agua" en la presente memoria se refiere a cualquier ingrediente orgánico soluble en agua que pueda estabilizar la estructura isotrópica de una nanoemulsión, dando de este modo como resultado una nanoemulsión transparente o translúcida termodinámicamente estable. Se selecciona entre una vitamina soluble en agua, un péptido soluble en agua, un oligopéptido soluble en agua, un poliol, un sacárido soluble en agua, un oligosacárido soluble en agua, un disacárido, un monosacárido, un carbohidrato hidrogenado, un aminoácido, un aminoazúcar, o una combinación de los mismos, con la condición de que el estabilizante de nanoestructuras orgánico soluble en agua, comprenda urea, xilitol o glucosamina. Los ejemplos específicos de estabilizantes adicionales incluyen metilsulfonilmetano, hidroxietilurea, manitol, sorbitol, lactosa, fructosa, dextrosa, ribosa, trehalosa, rafinosa, maltitol, isomalt, lactitol, eritritol, inositol, taurina, glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol, carnitina, arginina, ácido carboxílico de pirrolidona sódica y colágeno hidrolizado.

La fase oleosa contiene un aceite o una solución oleosa. Se puede utilizar un aceite vegetal, un aceite de silicona, un aceite sintético, un aceite mineral, un aceite animal, un aceite esencial o una combinación de los mismos para formar la fase oleosa. Ejemplos específicos incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de semillas de uva, aceite de oliva, aceite de uva, aceite de linaza, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de lavanda, aceite de romero, aceite de árbol de té, aceite de eucalipto, grasa de caballo, aceites de pescado, aceite de lanolina, escualeno, ciclometicona, ciclopentasilaxona, fenil-trimeticona, triglicérido caprílico/cáprico, miristato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de decilo, isonononato de etilhexilo, isohexadecano, octildodecanol, aceite de parafina, polideceno, poliisobuteno, mentol o una combinación de los mismos. Se debe observar que la solución oleosa contiene uno o más aceites como disolventes para disolver uno o más solutos solubles en aceite.

Como también se ha señalado anteriormente, la fase oleosa incluye un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB superior a 8,0. Preferiblemente, el valor de HLB del tensioactivo hidrófilo es superior a 10 y, más preferiblemente, el valor de HLB es superior a 13. Los ejemplos del tensioactivo hidrófilo incluyen ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno (Tween 20, Tween 21, Tween 60, Tween 61, Tween 65, Tween 80, Tween 81, Tween 85), éster de ácido graso de sorbitol polioxietileno, ésteres de ácido graso ésteres de ácido polioxietileno (Myri 45, Myri 52, Myri 53, Myri 59), ésteres de ácido graso ácido polioxietileno (Myri 45, Myri 52, Myri 53, Myri 59), éster de alcohol polioxietileno (Brij 30, Brij 35, Brij 56, Brij 58, Brij 76, Brij 78, Brij 96, Brij 97, Brij 98, Brij 99), alcoxilatos de nonilfenol (Witconol™ tensioactivos no iónicos a base de nonilfenol), alcoxilatos de alquilo (Ethylan™

familia de tensioactivos no iónicos), Pluronic F-127, PEG dimeticona, éster de ácido graso polioxietilenado (40), éster de ácido graso de sacárido polioxietilenado (20), éster de ácido graso de glicerilo PEG-15, aceite de ricino hidrogenado PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, éster de ácido graso de poliglicerol, derivados de aminas grasas, o una combinación de los mismos.

5 Además, la fase oleosa contiene un espesante de gel orgánico. La expresión "espesante de gel orgánico" en la presente memoria se refiere a cualquier sustancia que aumenta la viscosidad y provoca la formación estructural de una nanoemulsión. El espesante de gel orgánico puede ser un ácido graso saturado, un alcohol de ácido graso, un derivado de ácido graso que tiene un punto de fusión por encima de 45 °C, o una combinación de los mismos. Los ejemplos del espesante de gel orgánico incluyen ácido esteárico, ácido láurico, monoestearato de glicerol, diestearato de PEG 6000, monoglicérido, diglicérido, éster de ácido graso de sacárido, éster de ácido graso de propilenglicol, éster de ácido graso de glicol, éster de ácido graso de hexil decilo, alcohol de ácido graso, estearato de cetilo, ésteres grasos de ascorbilo, ésteres grasos de glicerilo, ésteres grasos de hexildecilo o una combinación de los mismos.

15 En una realización, el agua o la solución acuosa de la nanoemulsión de esta invención tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 70 % en peso de la fase acuosa; el aceite o la solución oleosa tiene un contenido del 30-70 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase oleosa; y el agua o la solución acuosa constituye el 38 % en peso o menos de la nanoemulsión y la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1:3-4:1. Preferiblemente, el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 50 % en peso de la fase acuosa; el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 45-65 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 25 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 35 % en peso de la fase oleosa; y el agua o la solución acuosa constituye el 30 % en peso o menos de la nanoemulsión y la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1:2-3:1.

25 La nanoemulsión de esta invención es ventajosamente transparente o translúcida en forma de gel sólido o en forma líquida a un pH de 3-11. Además, presenta una característica nano, es decir, efecto Tyndall de refracción de la luz. Véase Gold and Silver Nanoparticles, Center for Nanoscale Chemical-Electrical-Mechanical Manufacturing Systems, University of Illinois,
30 http://Nano-cemms.illinois.edu/media/content/teaching_mats/online/gold_and_silver_nanoparticles/docs/presentation.pdf.

La nanoemulsión de esta invención cuya agua o solución acuosa constituye el 38 % en peso o menos de la nanoemulsión tiene una capacidad de autoconservación y, por ello, no es necesario incluir en la misma un conservante antimicrobiano. Un conservante normalmente plantea problemas de seguridad, ya que puede presentar riesgos para la salud que varían desde un leve dolor de cabeza hasta las enfermedades más graves, por ejemplo, el cáncer.

40 Cuando se usa en composiciones cosméticas, alimentarias y farmacéuticas, esta nanoemulsión puede llevar diversos ingredientes activos, por ejemplo, terbinafina, diclofenaco dietilamina, capsaicina, diazepam, lorazepam, propofol, metronidazol, indometacina, clotrimazol, ketoconazol, eritromicina, clibazol, kinetina, bifonazol, miconazol, tonalfato, clobetasol, econazol, bezocaína, fenitoína, lovastatina, dinitrato de isosorbida, nitroglicerina, farmotidina, bisabodol, éster de luteína, melatonina, vitaminas solubles en aceite, licopeno, resveratrol, ginsenosidos, vanillil butil éter, curcumina y CoQ10. Una nanoemulsión que incluye un fármaco se puede administrar por varias vías, por ejemplo, vía oral, tópica, vaginal, rectal, sublingual, pulmonar y parenteral. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes o fragancias.

45 El procedimiento de esta invención para preparar la nanoemulsión descrita anteriormente incluye en primer lugar formar una fase acuosa y una fase oleosa por separado, y después mezclar las dos fases. El agua o una solución acuosa y un estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, se pueden mezclar con agitación constante (manualmente o de otro modo), mezclando a alta velocidad y alto cizallamiento (por ejemplo, utilizando un molino coloidal), mezclando a alta presión (por ejemplo, utilizando un micro fluidificador), o mezclando por sonicación para formar la fase acuosa. Para formar la fase oleosa también se pueden mezclar de este modo un aceite o una solución oleosa, un espesante orgánico y un tensioactivo hidrófilo. La fase acuosa y la fase oleosa resultantes se pueden mezclar de manera similar para formar una nanoemulsión. Es de observar que todas las etapas de mezcla se pueden realizar a una temperatura elevada, por ejemplo, 45-85 °C, si fuera necesario. Cabe destacar que la fase oleosa y la fase acuosa obtenidas de este modo se pueden utilizar para preparar bien una nanoemulsión o/w o bien una nanoemulsión w/o, lo que indica que las fases continua y dispersa son reversibles.

55 Sin más elaboración, se cree que la descripción anterior ha hecho posible adecuadamente la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos se deben interpretar como meramente ilustrativos y no limitativos de ninguna manera del resto de la divulgación.

Ejemplo 1: Determinación del tipo de una nanoemulsión

Se colocaron 60 ml de agua en un vaso de precipitados de 100 ml. Se añadió gota a gota al agua la nanoemulsión a ensayar. Si la nanoemulsión se dispersa en el agua dando lugar a una solución límpida o translúcida, la nanoemulsión ensayada es una nanoemulsión o/w. Sin embargo, si la nanoemulsión forma en el agua gotitas similares al aceite, la nanoemulsión ensayada es una nanoemulsión w/o.

5 Ejemplo 2: Preparación de nanoemulsiones de aceite de coco.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

10 Una combinación de 210 g de agua purificada, 90 g de urea, 60 g de xilitol, 60 g de trehalosa y 30 g de metil sulfonil metano, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

15 Una combinación de 80 g de aceite de coco, 20 g de aceite de parafina, 50 g de ciclometicona (DC-345), 20 g de cera de abejas, 10 g de monoestearato de glicerilo, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 36 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 42 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

Una combinación de la fase oleosa y la fase acuosa preparadas anteriormente en una relación en peso que se muestra en la Tabla 1, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 200 ml a 65-75 °C durante menos de 0,5 horas para formar una nanoemulsión w/o o una nanoemulsión o/w.

20 Tabla 1

ID	1	2	3	4
Fase oleosa (g)	120	90	40	25
Fase acuosa (g)	30	60	60	75
Nanoemulsión (g)	150	150	100	100
Tipo	w/o	w/o	o/w	o/w
Apariencia física	Translúcida	Límpida	Límpida	Límpida

Todas las nanoemulsiones fueron estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses y presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

25 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 3: Preparación de nanoemulsiones de aceite de palma.

30 Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 30 g de la fase acuosa y 120 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, excepto que se usó aceite de palma en lugar de aceite de coco. La nanoemulsión preparada de este modo era translúcida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

35 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó aceite de palma en lugar de aceite de coco. La nanoemulsión preparada de este modo era límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

40 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó aceite de palma en lugar de aceite de coco. La nanoemulsión preparada de este modo era límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 75 g de la fase acuosa y 25 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó aceite de palma en lugar de aceite de coco. La nanoemulsión preparada de este modo era límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 5 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron un ensayo antimicrobiano, que se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52.

Ejemplo 4: Preparación de nanoemulsiones de grasa de caballo.

- 10 Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó grasa de caballo en lugar de aceite de coco.

- 15 Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 60 g de la fase acuosa y 40 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó grasa de caballo en lugar de aceite de coco.

Las nanoemulsiones preparadas de este modo eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Ambas presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 20 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 5: Preparación de nanoemulsiones de grasa de caballo.

- 25 Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de manitol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 30 La fase oleosa se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó grasa de caballo en lugar de aceite de coco.

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 35 Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 60 g de la fase acuosa y 40 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Las nanoemulsiones preparadas de este modo eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Ambas presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 40 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

- 45 Ejemplo 6: Preparación de nanoemulsiones de aceite de palma/escualeno que contienen solamente un tensioactivo hidrófilo

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 180 g de agua purificada, 100 g de urea, 20 g de butilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 5 Una combinación de 100 g de aceite de palma, 20 g de escualeno, 25 g de ciclometicona (DC-345), 10 g de cera de abejas, 20 g de ácido esteárico, 16 g de monoestearato de sorbitán y 60 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

- 10 Una combinación de la fase oleosa y la fase acuosa preparadas anteriormente con una relación en peso que se muestra en la Tabla 2, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C durante hasta 0,5 horas para formar una nanoemulsión que también se incluye en la Tabla 2.

Tabla 2

ID	1	2	3	4
Fase oleosa (g)	105	90	60	30
Fase acuosa (g)	15	60	90	120
Peso total (g)	120	150	150	150
Tipo	w/o	w/o	o/w	o/w
Apariencia física	Translúcida	Límpida	Límpida	Límpida

- 15 Todas las nanoemulsiones anteriores fueron estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses y presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 20 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 7: Preparación de nanoemulsiones farmacéuticas a base de aceite de coco.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

- 25 Se prepararon 50 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 29,5 g de la fase acuosa y 20 g de la fase oleosa que disuelve 0,5 g de un ingrediente farmacéuticamente activo soluble en aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El ingrediente farmacéuticamente activo soluble en aceite es terbinafina, diclofenaco dietilamina, dietilamina, metronidazol, indometacina, clotrimazol o eritromicina.

Las seis nanoemulsiones preparadas de este modo eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 30 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

- 35 Ejemplo 8: Preparación de nanoemulsiones farmacéuticas a base de aceite de palma.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, excepto que se usó aceite de palma en lugar de aceite de coco y el ingrediente farmacéuticamente activo soluble en aceite es terbinafina, diclofenaco dietilamina, metroconazol, kinetina, bifonazol y miconazol.

- 40 Las seis nanoemulsiones preparadas de este modo eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

ES 2 753 751 T3

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

5 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 9: Preparación de nanoemulsiones de aceite esencial que contienen climbazol.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

10 Se mezcló una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

15 Una combinación de 40 g de aceite de árbol de té, 20 g de aceite de eucalipto, 30 g de mentol, 50 g de aceite de parafina, 50 g de ciclometicona (DC-345), 20 g de cera de abejas, 10 g de monoestearato de glicerilo, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 36 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 42 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló en un vaso de precipitados de 500 ml por agitación manual constante a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

20 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 59 g de la fase acuosa que disuelve 1 g de climbazol y 40 g de la fase oleosa, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

25 Todas las nanoemulsiones anteriores eran lípidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

30 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 10: Preparación de nanoemulsiones de aceite esencial que tienen una fase acuosa diferente a la del Ejemplo 9

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

35 Una combinación de 210 g de agua purificada, 90 g de urea, 60 g de xilitol, 60 g de trehalosa y 30 g de metil sulfonil metano, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

40 Una combinación de 40 g de aceite de árbol de té, 20 g de aceite de eucalipto, 30 g de mentol, 50 g de aceite de parafina, 50 g de ciclometicona (DC-345), 20 g de cera de abejas, 10 g de monoestearato de glicerilo, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 36 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 42 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

45 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Las dos nanoemulsiones eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Ambas presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 5 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

- 10 Ejemplo 11: Preparación de nanoemulsiones de aceite esencial que contienen tolnaftato o ketoconazol.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

- 15 Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 50 g de aceite de árbol de té, 20 g de aceite de eucalipto, 15 g de mentol, 15 g de salicilato de metilo, 50 g de ciclometicona (DC-345), 10 g de cera de abejas, 10 g de ácido láurico, 6 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 40 g de estearato de polioxietilenglicol (40) y 40 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

20

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 25 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 88,2 g de la fase oleosa que disuelve 1,8 g de tolnaftato, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 88,2 g de la fase oleosa que disuelve 1,8 g de ketoconazol, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 30 Todas las nanoemulsiones anteriores eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 35 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 12: Preparación de nanoemulsiones de fragancia/aceite esencial

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

- 40 Una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 45 Una combinación de 80 g de aceite de eucalipto de limón, 40 g de aceite de citronela, 24 g de aceite de lavanda, 22 g de aceite de eucalipto, 15 g de aceite de romero, 15 g de alcanfor, 15 g de mentol, 6 g de tomillo, 10 g de cera de abejas, 10 g de ácido láurico, 6 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 40 g de estearato de polioxietilenglicol (40) y 40 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 5 Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 60 g de la fase acuosa y 40 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ambas nanoemulsiones eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 10 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 13: Preparación de nanoemulsiones de aceite de cadena media que contienen CoQ10

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

- 15 Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Se mezcló una combinación de 150 g de agua purificada, 100 g de glicerina, 80 g de xilitol, 20 g de manitol y 30 g de metil sulfonil metano por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 20 Una combinación de 170 g de aceite de triglicérido de cadena media, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 30 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 30 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

- 25 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 50 g de la fase acuosa y 95 g de la fase oleosa que disuelve 5 g de CoQ10, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 57 g de la fase oleosa que disuelve 3 g de CoQ10, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 30 Se prepararon 153 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 120 g de la fase acuosa y 30 g de la fase oleosa que disuelve 3 g de CoQ10, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Todas las nanoemulsiones anteriores eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 35 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 14: Preparación de nanoemulsiones de triglicérido de cadena media

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

- 40 Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Se mezcló una combinación de 100 g de agua purificada, 100 g de glicerina, 50 g de xilitol, 50 g de trehalosa, 30 g de eritritol y 15 g de maltodextrina por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 170 g de triglicérido de cadena media, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 30 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 30 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

- 5 Se prepararon 180 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 54 g de la fase acuosa y 120 g de la fase oleosa que disuelve 6 g de luteína, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 300 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 174 g de la fase acuosa y 120 g de la fase oleosa que disuelve 6 g de luteína, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 10 Las dos nanoemulsiones eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 15 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 15: Preparación de nanoemulsiones de aceite de triglicérido de cadena media que contienen CoQ10

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

- 20 Se mezcló una combinación de 100 g de agua purificada, 100 g de glicerina, 50 g de xilitol, 50 g de trehalosa, 35 g de eritritol y 15 g de maltodextrina por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 25 Una combinación de 50 g de triglicéridos de cadena media, 50 g de aceite de pescado, 10 g de ácido esteárico, 8 g de monoestearato de sorbitán, 20 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol y 20 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 125 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 20 g de la fase acuosa y 100 g de la fase oleosa que disuelve 5 g de CoQ10, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 30 Se prepararon 100 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 58 g de la fase acuosa y 40 g de la fase oleosa que disuelve 2 g de CoQ10, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ambas nanoemulsiones eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 35 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

- 40 Ejemplo 16: Preparación de nanoemulsiones de escualeno/triglicérido cáprico-caprílico que contienen dinitrato de isosorbida o famotidina

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Se mezcló una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

- 45 Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

Una combinación de 80 g de escualeno, 80 g de triglicérido cáprico-caprílico, 16 g de ácido esteárico, 14 g de monoestearato de sorbitán, 40 g de estearato de polioxietilenglicol (40) y 40 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

5 Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 60 g de la oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

10 Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 88,5 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa que disuelve 1,5 g de dinitrato de isosorbida, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 88,5 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa que disuelve 1,5 g de famotidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

15 Todas las nanoemulsiones anteriores eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

20 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 17: Preparación de nanoemulsiones de aceite sintético que contienen curcumina o testosterona.

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

25 Se mezcló una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de la nanoemulsión

30 Una combinación de 80 g de triglicérido caprílico-cáprico, 40 g de oleato de etilo, 40 g de oleato de sorbitán, 8 g de cera de abejas, 8 g de ácido láurico, 8 g de monoestearato de sorbitán y 64 g de estearato de polioxietilenglicol (40), se mezcló en un vaso de precipitados de 400 ml por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 135 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 45 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

35 Se prepararon 135 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 45 g de la fase acuosa y 88,2 g de la fase oleosa que disuelve 1,8 g de testosterona, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 135 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 45 g de la fase acuosa y 89,4 g de la fase oleosa que disuelve 0,6 g de curcumina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Todas las nanoemulsiones anteriores eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

40 El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y todas las nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

45 Ejemplo 18: Preparación de una nanoemulsión que contiene CoQ10, vitamina A, vitamina E y vitamina D

Se preparó la nanoemulsión siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

ES 2 753 751 T3

Preparación de la fase acuosa de la nanoemulsión

Se mezcló una combinación de 280 g de agua purificada, 240 g de glicerina, 48 g de urea y 32 g de trehalosa por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar 600 g de la fase acuosa

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsión

- 5 Una combinación de 2,4 g de CoQ10, 4,8 g de vitamina A, 1,2 g de vitamina D 1,2, 30 g de vitamina E, 85,6 g de aceite de parafina, 140 g de ciclometicona (DC-345), 32 g de ácido esteárico, 24 g de estearato de sorbitán y 80 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar 400 g de la fase oleosa.

Preparación de la nanoemulsión

- 10 Se prepararon 1000 g de la nanoemulsión compuesta de 600 g de la fase acuosa y 400 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

La nanoemulsión anterior era una nanoemulsión o/w límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de la nanoemulsión se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 15 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y la nanoemulsión pasó este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 19: Preparación de una nanoemulsión de vitamina E/aceite de semillas de uva/aceite de coco/aceite de visón/aceite de parafina/ciclometicona

Se preparó la nanoemulsión siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

- 20 Preparación de la fase acuosa de la nanoemulsión

Una combinación de 168 g de agua purificada, 115 g de urea, 77 g de glicerina, 20 g de propilenglicol, 20 g de carboxilato de pirrolidona sódica y 20 g de trehalosa, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar 420 g de la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsión

- 25 Una combinación de 30 g de vitamina E, 30 g de aceite de semillas de uva, 40 g de aceite de coco, 8 g de aceite de visón, 24 g de aceite de parafina, 60 g de ciclometicona (DC-345), 16 g de cera de abejas, 8 g de monoestearato de glicerilo, 19 g de ácido esteárico, 17 g de monoestearato de sorbitán, 50 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y 28 g de estearato de polioxietilenglicol (40), se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar 330 g de la fase oleosa.

- 30 Preparación de la nanoemulsión

Se prepararon 750 g de la nanoemulsión compuesta de 420 g de la fase acuosa y 330 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

La nanoemulsión anterior era una nanoemulsión o/w límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 35 El tipo de la nanoemulsión se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y la nanoemulsión pasó este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 20: Preparación de una nanoemulsión de vitamina E/aceite de semillas de uva/coco/aceite de visón/aceite de parafina/ciclometicona

- 40 Se preparó la nanoemulsión siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de la nanoemulsión

Una combinación de 168 g de agua purificada, 115 g de urea, 77 g de glicerina, 20 g de propilenglicol, 20 g de carboxilato de pirrolidona sódica y 20 g de trehalosa, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar 420 g de la fase acuosa.

- 45 Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsión

5 Una combinación de 30 g de vitamina E, 30 g de aceite de semillas de uva, 40 g de aceite de coco, 8 g de aceite de visón, 24 g de aceite de parafina, 60 g de ciclometicona (DC-345), 16 g de cera de abejas, 8 g de monoestearato de glicerilo, 19 g de ácido esteárico, 17 g de monoestearato de sorbitán, 50 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y 28 g de monoestearato de sorbitán polietilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml. a 65-75 °C para formar 330 g de la fase oleosa.

Preparación de la nanoemulsión

Se prepararon 750 g de la nanoemulsión compuesta de 420 g de la fase acuosa y 330 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

10 La nanoemulsión anterior era una nanoemulsión o/w límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de la nanoemulsión se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y la nanoemulsión pasó este ensayo antimicrobiano.

15 Ejemplo 21: Preparación de una nanoemulsión de vitamina E/aceite de semillas de uva/coco/aceite de visón/aceite de parafina/ciclometicona

Se preparó la nanoemulsión siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de la nanoemulsión

20 Una combinación de 168 g de agua purificada, 115 g de urea, 77 g de glicerina, 20 g de propilenglicol, 20 g de carboxilato de pirrolidona sódica y 20 g de trehalosa, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar 420 g de la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsión

25 Una combinación de 30 g de vitamina E, 30 g de aceite de semillas de uva, 40 g de aceite de coco, 8 g de aceite de visón, 24 g de aceite de parafina, 60 g de ciclometicona (DC-345), 16 g de cera de abejas, 8 g de monoestearato de glicerilo, 19 g de ácido esteárico, 17 g de monoestearato de sorbitán, 50 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y 28 g de monooleato de sorbitán polioxietileno, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar 330 g de la fase oleosa.

Preparación de la nanoemulsión

Se prepararon 750 g de la nanoemulsión compuesta de 420 g de la fase acuosa y 330 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

30 La nanoemulsión anterior era una nanoemulsión o/w límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de la nanoemulsión se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y la nanoemulsión pasó este ensayo antimicrobiano.

35 Ejemplo 22: Preparación de una nanoemulsión de vitamina E/aceite de semillas de uva/coco/aceite de visón/aceite de parafina/ciclometicona

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de la fase acuosa de la nanoemulsión

40 Una combinación de 150 g de agua purificada, 150 g de urea y 40 g de propilenglicol, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados a 65-75 °C para formar 340 g de la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsión

45 Una combinación de 30 g de vitamina E, 30 g de aceite de semillas de uva, 40 g de aceite de coco, 8 g de aceite de visón, 24 g de aceite de parafina, 60 g de ciclometicona (DC-345), 16 g de cera de abejas, 8 g de monoestearato de glicerilo, 19 g de ácido esteárico, 17 g de monoestearato de sorbitán, 50 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y 28 g de estearato de polioxietilenglicol (40), se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar 330 g de la fase oleosa.

Preparación de la nanoemulsión

ES 2 753 751 T3

Se prepararon 750 g de la nanoemulsión compuesta de 420 g de la fase acuosa y 330 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

La nanoemulsión anterior era una nanoemulsión o/w límpida y estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentó el efecto Tyndall de refracción de la luz.

- 5 El tipo de la nanoemulsión se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y la nanoemulsión pasó este ensayo antimicrobiano.

Ejemplo 23: Preparación de nanoemulsiones de aceite esencial que contienen solamente un tensioactivo hidrófilo

Se prepararon las nanoemulsiones siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

- 10 Preparación de la fase acuosa de las nanoemulsiones

Se mezcló una combinación de 200 g de agua purificada, 100 g de glicerina, 50 g de glucosamina y 50 g de metil sulfonil metano, por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 500 ml a 65-75 °C para formar la fase acuosa.

Preparación de la fase oleosa de las nanoemulsiones

- 15 Una combinación de 30 g de vitamina E, 30 g de aceite de semillas de uva 30g, 40 g de aceite de coco, 8 g de aceite de visón, 24 g de aceite de parafina, 60 g de ciclometicona (DC-345), 16 g de cera de abejas, 8 g de monoestearato de glicerilo, 19 g de ácido esteárico, 17 g de monoestearato de sorbitán y 68 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, se mezcló por agitación manual constante en un vaso de precipitados de 400 ml a 65-75 °C para formar la fase oleosa.

- 20 Preparación de las nanoemulsiones

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión w/o compuesta de 60 g de la fase acuosa y 90 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Se prepararon 150 g de una nanoemulsión o/w compuesta de 90 g de la fase acuosa y 60 g de la fase oleosa siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

- 25 Las dos nanoemulsiones anteriores eran límpidas y estables a temperatura ambiente durante al menos 3 meses. Presentaron el efecto Tyndall de refracción de la luz.

El tipo de cada nanoemulsión preparada en este ejemplo se determinó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

- 30 Se realizó un ensayo antimicrobiano siguiendo el procedimiento descrito en la USP 35 <51>, Ensayo de eficacia antimicrobiana, en la página 52, y las dos nanoemulsiones preparadas en este ejemplo pasaron este ensayo antimicrobiano.

REIVINDICACIONES

1. Una nanoemulsión que comprende:

(A) una fase acuosa que incluye:

(1) agua o una solución acuosa, y

5 (2) un estabilizante de nanoestructuras orgánico soluble en agua,

en la cual el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 75 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 99 % en peso de la fase acuosa y se selecciona entre una vitamina soluble en agua, un péptido soluble en agua, un oligopéptido soluble en agua, un poliol, un sacárido soluble en agua, un oligosacárido soluble en agua, un disacárido, un monosacárido, un carbohidrato hidrogenado, un aminoácido, un aminoazúcar o una combinación de los mismos y comprende urea, xilitol o glucosamina, y

10

(B) una fase oleosa que incluye:

(1) un aceite o una solución oleosa,

(2) un espesante de gel orgánico, y

15

(3) un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de balance hidrófilo-lipófilo superior a 8,0,

en la cual el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 80 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa,

20

en donde el agua o la solución acuosa constituye el 2,5 % en peso o más de la nanoemulsión, la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1:40-100:1, la fase acuosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase oleosa o la fase oleosa se dispersa en forma de gotitas nanométricas en la fase acuosa, y la nanoemulsión es autoconservante.

2. La nanoemulsión de la reivindicación 1, en donde la fase oleosa se dispersa como gotitas nanométricas en la fase acuosa.

25

3. La nanoemulsión de la reivindicación 1, en donde la fase acuosa se dispersa como gotitas nanométricas en la fase oleosa.

4. La nanoemulsión de la reivindicación 2 o reivindicación 3, en donde el valor del balance hidrófilo-lipófilo es superior a 10, preferiblemente superior a 13.

30

5. La nanoemulsión de la reivindicación 4, en donde el aceite es un aceite vegetal, un aceite de silicona, un aceite sintético, un aceite mineral, un aceite animal, un aceite esencial o una combinación de los mismos; y el espesante de gel orgánico es ácido graso saturado, alcohol de ácido graso, un derivado de ácido graso que tiene un punto de fusión superior a 45 °C, o una combinación de los mismos.

35

6. La nanoemulsión de la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, incluye además opcionalmente metilsulfonilmetano, hidroxietilurea, manitol, sorbitol, lactosa, fructosa, dextrosa, ribosa, trehalosa, rafinosa, maltitol, isomalt, lactitol, eritritol, inositol, taurina, glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol, carnitina, arginina, ácido carboxílico de pirrolidona sódica y colágeno hidrolizado, o una combinación de los mismos; el aceite es aceite de coco, aceite de palma, aceite de semillas de uva, aceite de uva, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de árbol de té, aceite de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de romero, grasa de caballo, aceites de pescado, escualeno, aceite de lanolina, escualeno, ciclometicona, ciclopentasilaxona, fenil trimeticona, triglicérido caprílico o cáprico, miristato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de decilo, isonononato de etilhexilo, isohexadecano, octildodecanol, aceite de parafina, poliisobuteno, polideceno, mentol, o una combinación de los mismos; el espesante de gel orgánico es ácido esteárico, ácido láurico, monoestearato de glicerol, diestearato de PEG 6000, monoglicérido, diglicérido, éster de ácido graso de sacárido, éster de ácido graso de propilenglicol, éster de ácido graso de glicol, éster de ácido graso de hexil decilo, alcohol de ácido graso, estearato de cetilo, éster graso de ascorbilo, éster graso de glicerilo, éster graso de hexildecilo, o una combinación de los mismos; y el tensioactivo hidrófilo incluye ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (20), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (21), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (60), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (61), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (65), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (80), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (81), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (85), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (45), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (52), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (53), ésteres de ácido graso de sorbitán

50

- polioxietilenado (59), ésteres de alcohol polioxietilenado (30), ésteres de alcohol polioxietilenado (35), ésteres de alcohol polioxietilenado (56), ésteres de alcohol polioxietilenado (58), ésteres de alcohol polioxietilenado (76), ésteres de alcohol polioxietilenado (78), ésteres de alcohol polioxietilenado (96), ésteres de alcohol polioxietilenado (97), ésteres de alcohol polioxietilenado (98), ésteres de alcohol polioxietilenado (99), alcoxilato de nonilfenol, alcoxilato de alquilo, Pluronic F-127, dimeticona PEG, éster de ácido graso polioxietilenado (40), éster de ácido graso de sacárido polioxietilenado (20), éster de ácido graso de glicerilo PEG-15, aceite de ricino hidrogenado PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, éster de ácido graso de poliglicerol, derivado de amina grasa o una combinación de los mismos.
- 5
7. La nanoemulsión de la reivindicación 6, en donde el valor del balance hidrófilo-lipófilo es superior a 13; el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 50 % en peso de la fase acuosa; el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 45-65 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 25 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 35 % en peso de la fase oleosa; el agua o la solución acuosa constituye el 30 % en peso o menos de la nanoemulsión y la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1: 2-3: 1; y la nanoemulsión tiene un pH de 3-11 y es transparente o translúcida.
- 10
- 15
8. La nanoemulsión de la reivindicación 5, en donde el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 70 % en peso de la fase acuosa; el aceite o la solución oleosa tiene un contenido del 30-70 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase oleosa; y el agua o la solución acuosa constituye el 38 % en peso o menos de la nanoemulsión y la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1:3-4:1.
- 20
9. La nanoemulsión de la reivindicación 8, en donde el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 45 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 50 % en peso de la fase acuosa; el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 45-65 % en peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 25 % en peso de la fase oleosa y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 35 % en peso de la fase oleosa; y el agua o la solución acuosa constituye el 30 % en peso o menos de la nanoemulsión y la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa es de 1:2-3:1.
- 25
- 30
10. La nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la nanoemulsión tiene un pH de 3-11 y es transparente o translúcida.
11. La nanoemulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la nanoemulsión es un producto cosmético, un producto farmacéutico, un producto alimenticio, un producto químico doméstico, un producto agrícola, un producto de impresión, un producto de tinción, un producto veterinario o un producto de diagnóstico.
- 35
12. Un procedimiento para preparar la nanoemulsión de la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:
- (1) mezclar agua o una solución acuosa y un estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, como se define en la reivindicación 1, para formar una fase acuosa, en la que el agua o la solución acuosa tiene un contenido inferior al 75 % en peso de la fase acuosa y el estabilizante de nanoestructuras, orgánico soluble en agua, tiene un contenido inferior al 99 % en peso de la fase acuosa;
- 40
- (2) mezclar un aceite o una solución oleosa, un espesante orgánico y un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de balance hidrófilo-lipófilo superior a 8,0 para formar una fase oleosa, en la cual el aceite o la solución oleosa tiene un contenido inferior al 80 % peso de la fase oleosa, el espesante de gel orgánico tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa, y el tensioactivo hidrófilo tiene un contenido inferior al 60 % en peso de la fase oleosa; y
- 45
- (3) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa, siendo la relación en peso de la fase acuosa a la fase oleosa 1:40-100:1, para formar una nanoemulsión, en la cual el agua o la solución acuosa constituye el 74 % en peso o menos de la nanoemulsión;
- por lo que la fase acuosa se dispersa como gotitas nanométricas en la fase oleosa o la fase oleosa se dispersa como gotitas nanométricas en la fase acuosa.