

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 476**

21 Número de solicitud: 201830989

51 Int. Cl.:

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

15.10.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.04.2020

Fecha de concesión:

07.09.2020

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.09.2020

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**TALLÓ DOMÍNGUEZ, Kirian;
LÓPEZ SERRANO, Olga y
MONER DEL MORAL, Verónica**

74 Agente/Representante:

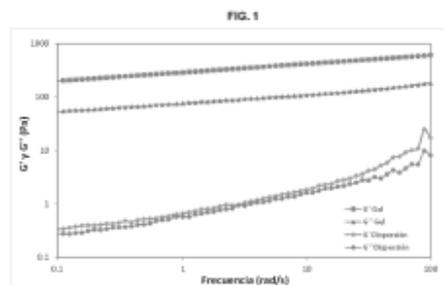
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **GEL LIPÍDICO NANOESTRUCTURADO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y USO**

57 Resumen:

Gel lipídico nanoestructurado, procedimiento de preparación y uso.

El objeto de la invención es un gel lipídico nanoestructurado formado por intercalado de láminas y vesículas y compuesto por fosfolípidos, ácidos grasos y un alto contenido en agua. Su estructura y fluidez responden de forma reversible a la temperatura y al pH y son capaces de transportar al menos un principio activo dentro de la piel y también a folículo. Su composición exclusivamente lipídica garantiza alta biocompatibilidad y su comportamiento reológico los hace fácilmente aplicables a nivel tópico y ocular.



ES 2 754 476 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

GEL LIPIDICO NANOESTRUCTURADO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y USO

5 SECTOR DE LA TÉCNICA Y OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se enmarca en el sector de las formulaciones tópicas y oculares con potenciales aplicaciones biomédicas.

- 10 El objeto de la invención es un gel lipídico nanoestructurado formado por intercalado de láminas y vesículas y compuesto por fosfolípidos, ácidos grasos y un alto contenido en agua. Su estructura y fluidez responden de forma reversible a la temperatura y al pH y son capaces de transportar al menos una sustancia hidrofílica dentro de la piel y también a folículo. Su particular organización, con parte del agua atrapada en vesículas y estas
- 15 vesículas atrapadas o intercaladas entre láminas extendidas, los hace muy adecuados como sistemas para incorporar moléculas de diferente naturaleza polar en diferentes compartimentos. Su composición exclusivamente lipídica garantiza alta biocompatibilidad y su comportamiento reológico los hace fácilmente aplicables a nivel tópico y ocular.
- 20 Constituye otro objeto de la presente invención el procedimiento de preparación de los referidos geles y su uso en aplicaciones tópicas y oculares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 25 Los sistemas de tipo emulsión/gel densos constituidos por lípidos suelen formarse únicamente a altas concentraciones lipídicas (>50%) generando fases de alto empaquetamiento como las cúbicas o lamelares [L. Rydhag, I. Wilton, *The function of phospholipids of soybean lecithin in emulsions*, J. Am. Oil Chem. Soc. 58 (1981) 830–837].
- 30 Los sistemas más diluidos requieren de otros compuestos tales como tensioactivos, gelificantes o polímeros para conseguir la gelificación [H.E. Warriner, S.H.J. Idziak, N.L. Slack, P. Davidson, C.R. Safinya, *Lamellar Biogels: Fluid-Membrane-Based Hydrogels Containing Polymer Lipids*, Science 271 (1996) p. 969 -973] [US6207186].
- 35 Estos compuestos restan biocompatibilidad a los sistemas y pueden causar sensibilizaciones y respuestas adversas en aplicaciones biomédicas.

Otros documentos de interés y que reflejan el estado de la técnica son:

WO2006/122638, que hace referencia a ácido hialurónico o derivados del mismo estructurados en liposomas para la reparación de defectos de la piel y de tejidos blandos.

- 5 No se refiere en este documento la utilización de ácidos grasos en la composición de la fase lipídica ni la proporción de agua.

ES2423760 describe un procedimiento para la fabricación de una composición cosmética de base que incluye liposomas de revestimiento con un tamaño de partícula de 250-600 nm en un gel acuoso con una viscosidad en el rango de 4.000 hasta 20.000 mPa·s, que incluyen en su volumen acuoso tres o cuatro liposomas que contienen respectivamente al menos una sustancia activa en su volumen acuoso, donde las sustancias activas contenidas en los liposomas incluidos son diferentes las unas de las otras y los liposomas incluidos poseen un tamaño de partícula en el rango de 50-200 nm. Los tres o cuatro liposomas se introducen mediante agitación en agua y a continuación en la mezcla de agua y liposomas se introduce un agente formador de liposomas, un agente gelificante y un producto neutralizante. Como agentes formadores de liposomas se mencionan, entre otros, la lecitina y la fosfatidilcolina, pero no se refiere la presencia de ácidos grasos.

20 El documento WO2006/002050 presenta una composición no liposomal inyectable para ser usada como relleno de tejidos en forma de gel o pasta que comprende un componente fosfolipídico en un rango comprendido entre el 10% y el 90% respecto al peso total de la composición. No se hace ninguna referencia a la presencia de un ácido graso en la composición lipídica que está presente en un rango del 10% al 90%.

25 En el documento EP2210589 el objeto de la invención es una composición farmacéutica para la liberación controlada de un compuesto activo, que comprende un gel fosfolipídico vesicular con liposomas empaquetados. El porcentaje de fosfolípido en la composición es de, al menos, el 30% y no se refiere la presencia de ningún ácido graso.

30 En WO2011/101153 se reivindican liposomas que contienen ingredientes cosméticos o dermofarmacéuticamente activos y adyuvantes unidos a polímeros catiónicos. Sea cual sea el fosfolípido que esté en la composición de los liposomas, siempre se cuenta con la presencia de un polímero.

35

El artículo de Talló, K; López, O. y col. *Vesicular nanostructures composed of oleic acid and phosphatidylcholine: Effect of pH and molar ratio*; Chemistry and Physics of Lipids 213 (2018) 96 – 101 se refiere a sistemas nanoestructurados formados por fosfatidilcolina hidrogenada de soja y ácido oleico. Se observó que los medios alcalinos y las proporciones elevadas de ácido oleico incrementaban la fluidez de las membranas. El producto que se obtiene es una dispersión líquida. En este artículo, el término “gel” hace referencia a la fase gel, también conocida como fase cristalina o sólida de las membranas lipídicas. Esto no significa que el sistema se comporte macroscópicamente como un gel, sino que a nivel molecular las cadenas hidrocarbonadas se encuentran empaquetadas dando una mayor rigidez a las membranas que forman los sistemas.

BREVE EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es un gel lipídico nanoestructurado formado por intercalado de láminas y vesículas.

En el contexto de la presente invención, el término “gel nanoestructurado” debe entenderse como relativo a materiales con comportamiento reológico tipo gel que están organizados con al menos una dimensión por debajo de los 100 nm. Se ha observado que también se organizan en la escala micro. Es decir están organizados tanto en la nano como en la microescala.

A diferencia de la mayoría de métodos conocidos reflejados en la discusión del estado de la técnica, en la presente invención el gel nanoestructurado puede formarse con un contenido bajo en lípido, no siendo necesaria la intervención de polímeros o tensoactivos para favorecer la dispersión.

El primer aspecto de la presente invención es un gel lipídico nanoestructurado formado por intercalado de láminas y vesículas, caracterizado porque comprende:

- entre un 3% y un 30% de concentración lipídica formada por una mezcla de fosfolípidos y ácidos grasos en relación molar comprendida entre 5:1 y 1:1 sin presencia de polímeros o tensoactivos
- entre un 70% y un 97% de agua.

En un modo preferente de realización, el gel lipídico presenta:

- una concentración lipídica comprendida entre un 3% y un 10%
- una relación molar entre fosfolípidos y ácidos grasos comprendida entre 3:1 y 1:1
- un contenido en agua comprendido entre el 90% y el 97%.

5

El fosfolípido se selecciona, entre otros, de fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolaminas, siendo preferentemente fosfatidilcolina de soja hidrogenada.

10

El ácido graso es un ácido graso de longitud de cadena entre 10 y 24 átomos de C, saturado o insaturado con uno o más dobles enlaces; preferentemente el ácido graso se selecciona entre palmítico, esteárico, oleico, linoleico, lignocérico, icosapentaenoico (EPA) o docosahexaenoico (DHA). El ácido oleico es el utilizado en modos preferentes de realización.

15

Para su utilización en sistemas de aplicación cutánea u ocular, el gel lipídico incorpora un principio activo que se selecciona entre un compuesto hidrofílico o un compuesto lipofílico.

Algunas opciones de principio activo son:

20

- esfingolípidos
- colesterol
- antioxidantes
- antibióticos
- antiinflamatorios

25

- proteínas

Para comprobar que moléculas de diferente naturaleza se incorporan bien en el sistema y poder hacer un seguimiento dentro de la piel, se utilizan compuestos como por ejemplo la fluoresceína sódica o un conjugado lipofílico de la rodamina.

30

Constituye un segundo aspecto de la presente invención un procedimiento de preparación de un gel lipídico nanoestructurado según se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

35

- dispersión de la mezcla de los componentes lipídicos en agua sin intervención de polímeros o tensoactivos

- formación del gel a partir de la dispersión lipídica obtenida en la etapa anterior

El procedimiento se lleva a cabo sin intervención de polímeros o tensoactivos comprendiendo la formación del gel las siguientes subetapas:

5

- ajuste del pH de la dispersión lipídica entre 5 y 8 con un compuesto básico.

- congelación de la dispersión con pH ajustado a una temperatura igual o inferior a - 20°C durante un periodo de tiempo de al menos 1 minuto.

10

- descongelación y calentamiento de la dispersión a una temperatura comprendida entre 5 y 90°C.

- enfriamiento a temperatura ambiente de la dispersión gelificada procedente de la etapa anterior.

15

En un modo preferente de realización, la dispersión de la mezcla se realiza mezclando los componentes lipídicos a las concentraciones y relaciones molares especificadas en un disolvente orgánico, particularmente cloroformo. Según los lípidos usados, podrían requerirse otros disolventes como etanol, metanol o mezclas de los mismos. Posteriormente, se procede a la evaporación del disolvente en rotavapor seguido de desecación y posterior hidratación mediante adición del agua en el rango de concentraciones especificadas en condiciones de agitación y a temperatura ambiente. En cuanto al ajuste del pH de la dispersión lipídica, puede realizarse con una solución de hidróxido sódico.

20

25

Por último, constituye un tercer aspecto de la invención el uso de un gel lipídico nanoestructurado según se ha definido anteriormente en sistemas de aplicación cutánea, mucosa u ocular.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

30

Figura 1: ensayo oscilatorio en función de la frecuencia para confirmación del comportamiento reológico del material como un gel y comparación con la dispersión lipídica del artículo de Talló K. et al. (2018).

35

Figura 2: imágenes de criomicroscopía electrónica de transmisión (cryo-TEM) donde se aprecia la estructura laminar y vesicular de los geles.

Figura 3: A) perfil de dispersión de rayos X con ángulo pequeño (SAXS)

B) estructura lamelar

Figura 4: A) perfil de dispersión de rayos X con ángulo grande (WAXS)

5 **B)** empaquetamiento hexagonal

Figura 5: sección de piel donde se aprecia la retención del sistema lipídico (rojo) y el marcaje de la epidermis (azul).

10 **Figura 6:** sección de piel con un folículo (flecha blanca) donde se aprecia la permeación de la fluorescencia (verde) y el marcaje de la epidermis (azul).

DESCRIPCIÓN DETALLADA Y MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

15 La principal característica novedosa de los geles lipídicos objeto de la presente invención es que una mezcla formada únicamente por lípidos, sin intervención de polímeros o tensoactivos, y que contiene un muy alto contenido en agua, hasta el 97%, sea capaz de estructurarse como un gel. Como se ha indicado en la discusión del estado de la técnica, los sistemas de tipo emulsión/gel densos constituidos únicamente por lípidos suelen formarse a

20 altas concentraciones lipídicas (>50%) generando fases de alto empaquetamiento como las cúbicas o lamelares, mientras que los sistemas más diluidos requieren de otros compuestos tales como tensoactivos, gelificantes o polímeros para conseguir un comportamiento reológico tipo gel.

25 Una vez formado, el gel mantiene una estructura semirrígida y muestra un color blanco translucido a temperatura ambiente, mientras que se vuelve fluido y transparente a partir de determinada temperatura que varía en función de la composición lipídica del sistema y que puede ser a partir de 5°C. Cabe destacar que este proceso es reversible y la estructura de gel se recupera una vez enfriado por debajo de esa temperatura variable en función de la

30 composición lipídica del sistema.

Composición

Los fosfolípidos más usados para preparar los sistemas forman parte del grupo de las

35 fosfatidilcolinas y son un producto comercial obtenido a partir de lecitina de soja conocido en inglés como "hydrogenated soy phosphatidylcholine (HSPC)".

Para formar el gel se mezcla la HSPC con el ácido oleico (AO) en una relación molar de 3:1 y se ajusta el pH entre 5 – 8 mediante hidróxido de sodio. Este rango de pH es un factor determinante para la correcta formación del gel. La concentración lipídica total en peso (HSPC + AO) se ha establecido como óptima en un 5% ya que sistemas muy diluidos (< 3%) no se forman, mientras que sistemas más concentrados (> 10%) son difíciles de dispersar con métodos convencionales.

Para la formación de los geles es necesario un proceso de congelación de la dispersión lipídica y luego uno de calentamiento.

Con otros fosfolípidos de diferentes características al HSPC, particularmente diferentes cabezas polares y diferentes cadenas alquílicas, y con otros ácidos grasos distintos al ácido oleico, los resultados obtenidos son equivalentes, aunque las condiciones de formación y reversibilidad varían en función de parámetros físico-químicos de los lípidos. La relación molar entre los lípidos presentes en la mezcla puede variar con resultados similares. Aunque la concentración lipídica con la que se han obtenido la mayor parte de nuestros resultados ha sido 5%, concentraciones más altas también dan lugar a la formación de estos geles.

Caracterización

Reología

El objetivo principal de esta técnica es determinar si las muestras obtenidas se comportaban reológicamente como un gel.

Inicialmente se realizó un ensayo oscilatorio de amplitud (“Strain Sweep”) donde se determinó la zona de viscoelasticidad lineal (LVR) para así poder trabajar con unos parámetros fiables. Seguidamente se realizó un ensayo oscilatorio en función de la frecuencia (“Frequency Sweep”) para evaluar las propiedades viscosas y elásticas del material.

Como se ha referido en la discusión del estado de la técnica, en el artículo de Talló, K; López, O. y col. *Vesicular nanostructures composed of oleic acid and phosphatidylcholine: Effect of pH and molar ratio*; Chemistry and Physics of Lipids 213 (2018) 96 – 101 se presenta una dispersión acuosa de vesículas que a nivel macroscópico se comporta como un líquido viscoso. Este sistema difiere claramente a nivel reológico y estructural del gel lipídico nanoestructurado de la presente invención. Aunque ambos tienen los mismos

componentes químicos, el método de preparación permite que el sistema descrito en la presente solicitud se estructure como un gel y no como una simple dispersión. A simple vista se aprecia como el gel mantiene una estructura rígida mientras que la dispersión acuosa de vesículas fluye en su recipiente. Con la finalidad de mostrar que se trata de productos distintos, con un comportamiento reológico diferenciado, se ha realizado un ensayo oscilatorio a ambos sistemas con las mismas condiciones de pH, concentración y temperatura (Figura 1).

Tal y como se puede apreciar en la Figura 1, el gel (invención) y la dispersión lipídica (preparada con el protocolo descrito en Talló et al. 2018) presentan un comportamiento reológico muy distinto. Los valores del módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G'') del gel superan en dos órdenes de magnitud a los valores de G' y G'' de la dispersión de vesículas descrita en el artículo. Esto significa que el gel lipídico objeto de la presente invención está mucho más estructurado a nivel microscópico dando una mayor consistencia y rigidez al producto. También se ve como el valor de G' del gel es claramente mayor al de G'' lo que indica que el comportamiento elástico (sólido) prevalece sobre el viscoso. En cambio, para la dispersión de vesículas los valores de G' y G'' son casi idénticos, llegándose a cruzar en algún punto, lo que indica el comportamiento viscoso de la dispersión es equiparable al elástico.

Microscopía electrónica

Para poder apreciar la estructura nanoscópica de los geles, las muestras se criofijaron siguiendo diferentes procedimientos. En algunos casos se forzó una fractura a través de la muestra para poder revelar posibles agregados de tipo laminar o vesicular. Se observaron las muestras mediante criomicroscopía electrónica de transmisión (cryo-TEM). La figura 2 muestra distintas imágenes de la muestra donde se pueden apreciar apilamientos de membranas planas extendidas combinadas con vesículas unilamlares. La extensión de las láminas alcanzaba las micras aunque el espesor se ajusta a una membrana lipídica. Las vesículas se encuentran intercaladas entre las láminas y exhiben tamaños entorno a los 100 – 150 nm de diámetro.

Dispersión de rayos X con ángulo pequeño (SAXS)

Con esta técnica se determinó que el gel está compuesto por una estructura laminar. Este hecho se puede apreciar a partir del perfil de dispersión de rayos X a ángulo estrecho (SAXS) mostrado en la figura 3A. En dicha figura se observa una banda ancha correspondiente a un espaciado de repetición de aproximadamente de 7 nm, calculado a

partir del vector de dispersión q y la ecuación $q_n = 2n\pi/d$, donde d es la distancia de repetición, n el orden de dispersión y q el vector de dispersión. La localización de las siguientes bandas de Bragg en posiciones $3q$ y $4q$ indican una estructura multilaminar que tendría un espaciado de 7 nm y una organización como la mostrada en la figura 3B.

5

Dispersión de rayos X con ángulo grande (WAXS)

Mediante esta técnica se pudo determinar el empaquetamiento lateral de los fosfolípidos. Como se muestra en la figura 4A, solo existe un único pico correspondiente a un valor de espaciado entre cabezas polares de 4.2 Å, lo cual indicaría que se trata de un empaquetamiento hexagonal tal como se muestra en la figura 4B.

10

Aplicación sobre piel

La consistencia estructural de un gel supone una clara ventaja sobre una dispersión lipídica líquida como la de Talló K. et al. (2018) ya que facilita la aplicación a nivel tópico. Este factor es evidente teniendo en cuenta que la mayoría de productos comerciales para aplicación cutánea son cremas o geles. A nivel estructural, la organización laminar de membranas lipídicas confiere una mayor estabilidad al producto mientras que un sistema vesicular como el descrito en Talló et al. (2018) tiende a agregarse y flocular si no se añaden estabilizantes. Así mismo, pequeñas diferencias estructurales a nivel microscópico pueden suponer una gran diferencia en el campo de la farmacocinética y la administración de medicamentos.

15

20

Para evaluar el potencial de estos geles como sistemas de aplicación cutánea, se realizó un ensayo de permeación "in vitro" en piel porcina y se realizaron observaciones mediante microscopia de fluorescencia.

25

Se formaron dos geles que se aplicaron sobre la superficie de la piel. En uno de ellos se formó el gel incorporando una sonda fluorescente de color rojo (rodamina B) a fin de observar en que zonas de la piel se retienen los fosfolípidos que forman el gel. En el otro gel se añadió una sonda verde fluorescente (fluoresceína) en la fase acuosa con la finalidad de simular un posible principio activo soluble en agua incorporado en el gel. El gel se aplicó suavemente sobre la piel y se dejó permeando toda la noche a 37°C en un ambiente húmedo. Luego se cortó la piel en secciones y se hizo un marcaje de las células en color azul para poder distinguir las distintas capas cutáneas.

30

35

En la figura 5 se puede apreciar como la matriz lipídica del gel (rojo) queda retenida en la parte superior del estrato corneo (capa más externa de la piel) sin llegar a la epidermis (azul). En la figura 6 se muestra como la fluoresceína disuelta en la fase acuosa del gel (verde) es capaz de permear a través de la piel llegando a cubrir todo el estrato corneo y la epidermis. Del mismo modo se aprecia como también es capaz de bajar por el folículo llegando a teñir el pelo (flecha azul). Es importante mencionar que se realizó un control con una solución acuosa con fluoresceína (sin incorporar al gel) y solo llegó a incorporarse ligeramente en el estrato corneo. Por lo tanto, el gel promovió el paso de esta molécula (fluoresceína) a través de la piel.

10

Estos resultados demuestran que es posible la formación de geles formados por combinación de fosfolípidos y ácido oleico en agua, siendo el contenido en agua muy alto (hasta 97%). Estos geles carecen de usuales moléculas gelificantes como son polímeros o tensoactivos y su estructura y fluidez responden de forma reversible a la temperatura y al pH. Además son capaces de transportar al menos una sustancia hidrofílica dentro de la piel y también a folículo.

15

Su particular organización, con parte del agua atrapada en vesículas y estas vesículas atrapadas o intercaladas entre láminas extendidas, los hace muy adecuados como sistemas para incorporar moléculas de diferente naturaleza polar en diferentes compartimentos. Su composición exclusivamente lipídica garantiza alta biocompatibilidad. Su comportamiento reológico los hace fácilmente aplicables a nivel tópico y ocular y su capacidad de responder a parámetros biológicos apunta hacia potenciales aplicaciones biomédicas.

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Gel lipídico nanoestructurado formado por intercalado de láminas y vesículas, caracterizado porque comprende:
- 5 - entre un 3% y un 30% de concentración lipídica formada por una mezcla de fosfolípidos y ácidos grasos en relación molar comprendida entre 5:1 y 1:1 sin presencia de polímeros o tensoactivos
- entre un 70% y un 97% de agua.
- 10 2.- Gel lipídico según la reivindicación 1, caracterizado porque:
- la concentración lipídica está comprendida entre un 3% y un 10%
- la relación molar entre fosfolípidos y ácidos grasos está comprendida entre 3:1 y 1:1
- el contenido en agua está comprendido entre el 90% y el 97%.
- 15 3.- Gel lipídico según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el fosfolípido se selecciona entre fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolaminas.
- 4.- Gel lipídico según la reivindicación 3, caracterizado porque el fosfolípido es
- 20 fosfatidilcolina de soja hidrogenada.
- 5.- Gel lipídico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el ácido graso es un ácido graso de longitud de cadena entre 10 y 24 átomos de C, saturado o insaturado con uno o más dobles enlaces.
- 25 6.- Gel lipídico según la reivindicación 5 caracterizado porque el ácido graso se selecciona entre palmítico, esteárico, oleico, linoleico, lignocérico, EPA o DHA.
- 7.- Gel lipídico según la reivindicación 6, caracterizado porque el ácido graso es ácido
- 30 oleico.
- 8.- Gel lipídico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque incorpora un principio activo que se selecciona entre un compuesto hidrofílico o un compuesto lipofílico.

35

9.- Gel lipídico según la reivindicación 8, caracterizado porque el principio activo es un esfingolípido, colesterol, un antioxidante, un antibiótico, un antiinflamatorio, una proteína o combinaciones de los mismos.

5 **10.-** Gel lipídico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque incorpora fluoresceína sódica.

11.- Gel lipídico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque incorpora un conjugado lipofílico de la rodamina.

10

12.- Procedimiento de preparación de un gel lipídico nanoestructurado según se define en las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:

- dispersión de la mezcla de los componentes lipídicos en agua sin intervención de polímeros o tensoactivos

15 - formación del gel a partir de la dispersión lipídica obtenida en la etapa anterior caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo sin intervención de polímeros o tensoactivos comprendiendo la formación del gel las siguientes subetapas:

- ajuste del pH de la dispersión lipídica entre 5 y 8 con un compuesto básico

- congelación de la dispersión con pH ajustado a una temperatura igual o inferior a -20°C durante un periodo de tiempo de igual o superior a 1 minuto.

20

- descongelación y calentamiento de la dispersión a una temperatura comprendida entre 5°C y 90°C .

- enfriamiento a temperatura ambiente de la dispersión gelificada procedente de la etapa anterior.

25

13.- Procedimiento de preparación de un gel lipídico según la reivindicación 12, caracterizado porque la dispersión de la mezcla se realiza mezclando los componentes lipídicos a las concentraciones y relaciones molares especificadas en un disolvente orgánico y evaporación del mismo en rotavapor seguido de desecación y posterior hidratación mediante adición del agua en el rango de concentraciones especificadas en condiciones de agitación y a temperatura ambiente.

30

14.- Procedimiento de preparación de un gel lipídico según las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque el disolvente orgánico es cloroformo y porque el ajuste del pH de la dispersión lipídica se realiza con una solución de hidróxido sódico.

35

15.- Uso de un gel lipídico nanoestructurado según se define en las reivindicaciones 1 a 11 en sistemas de aplicación cutánea, mucosa u ocular.

FIG. 1

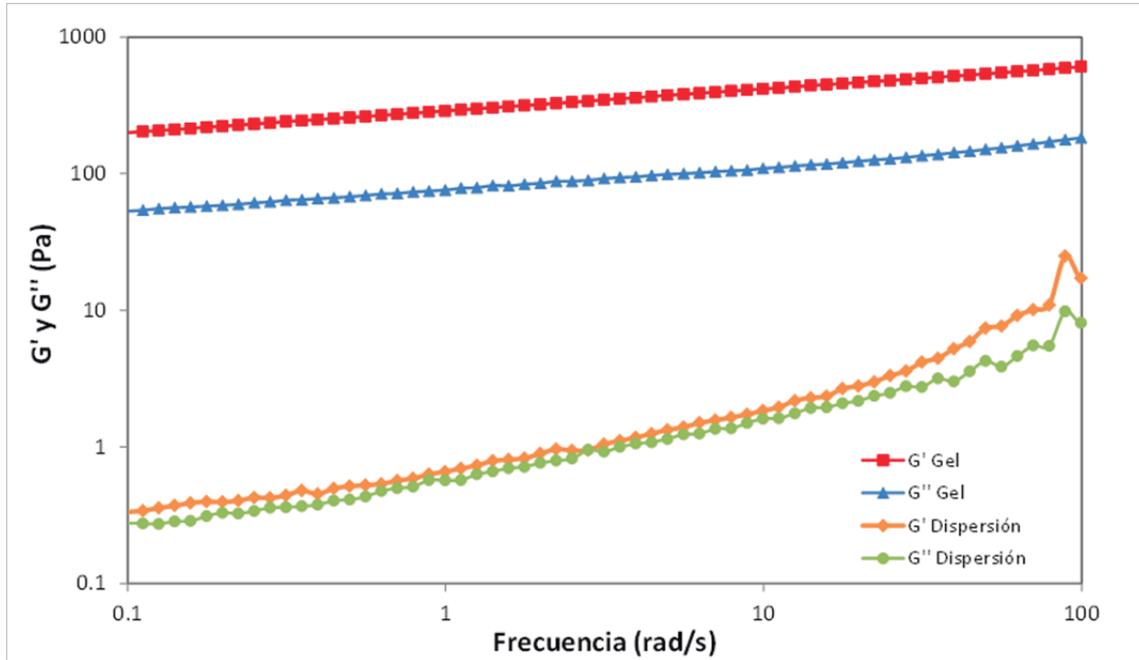


FIG. 2

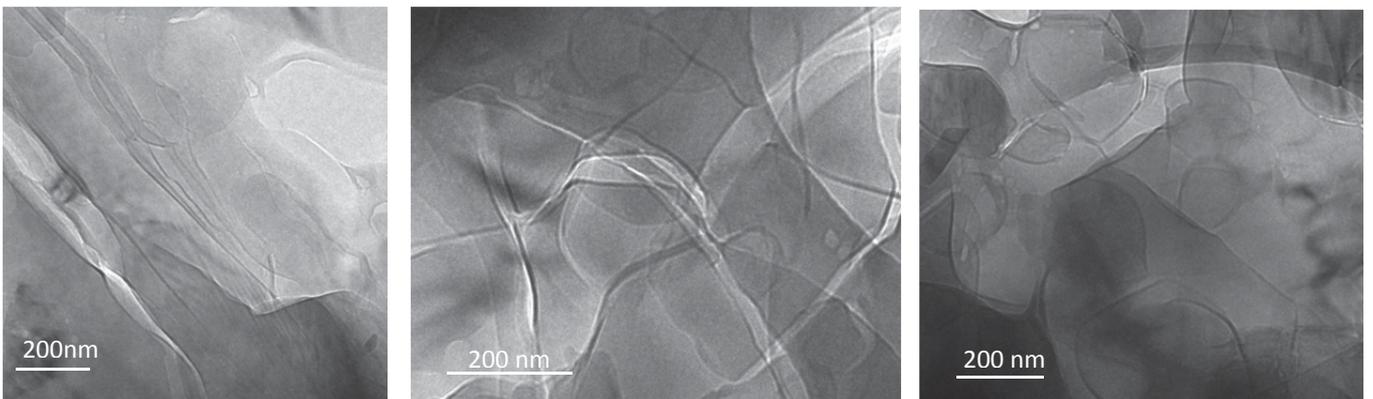


FIG. 3A

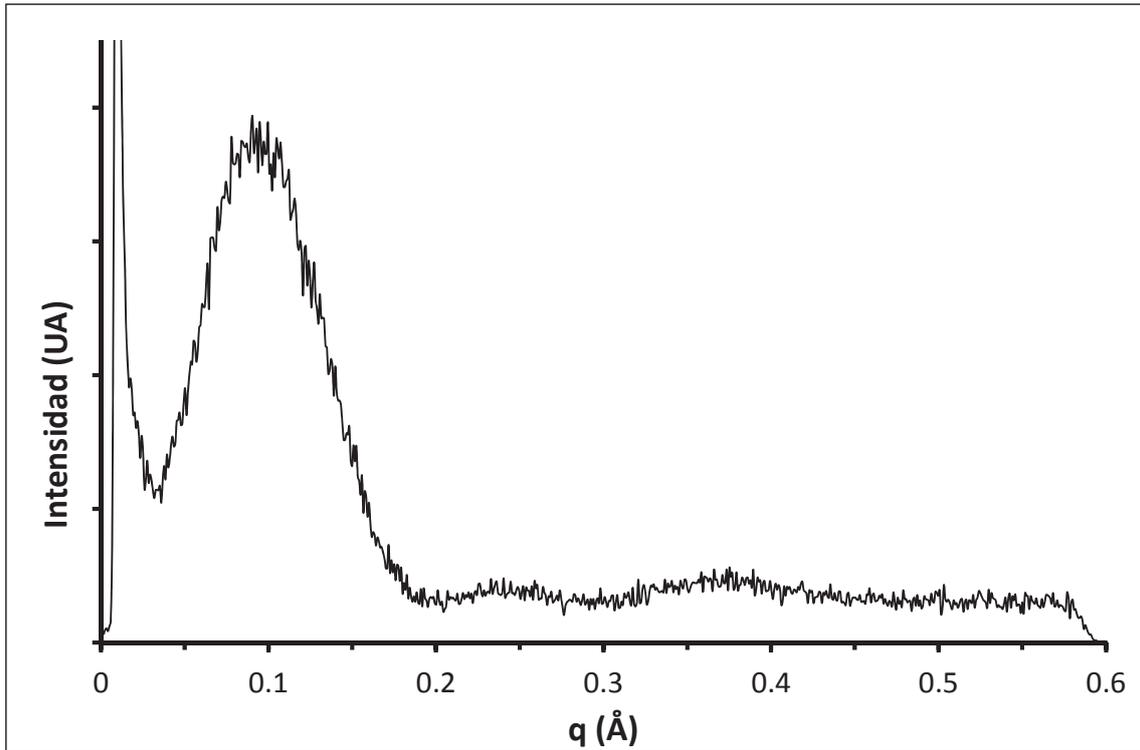


FIG. 3B

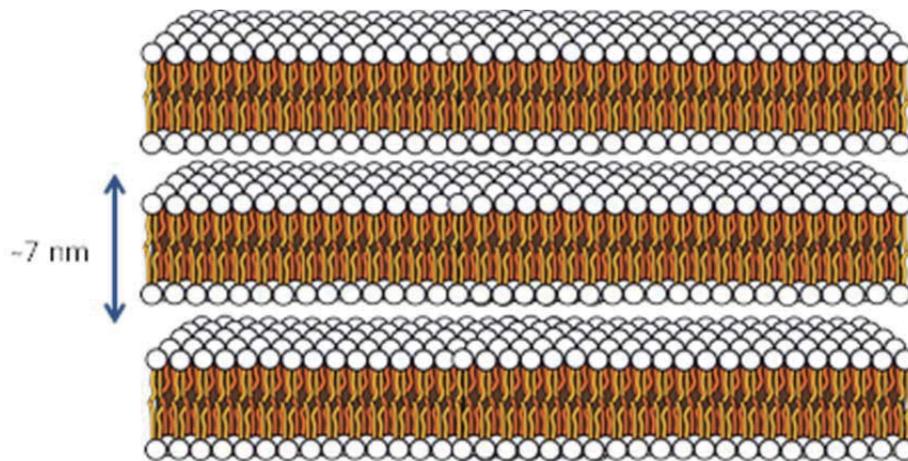


FIG. 4A

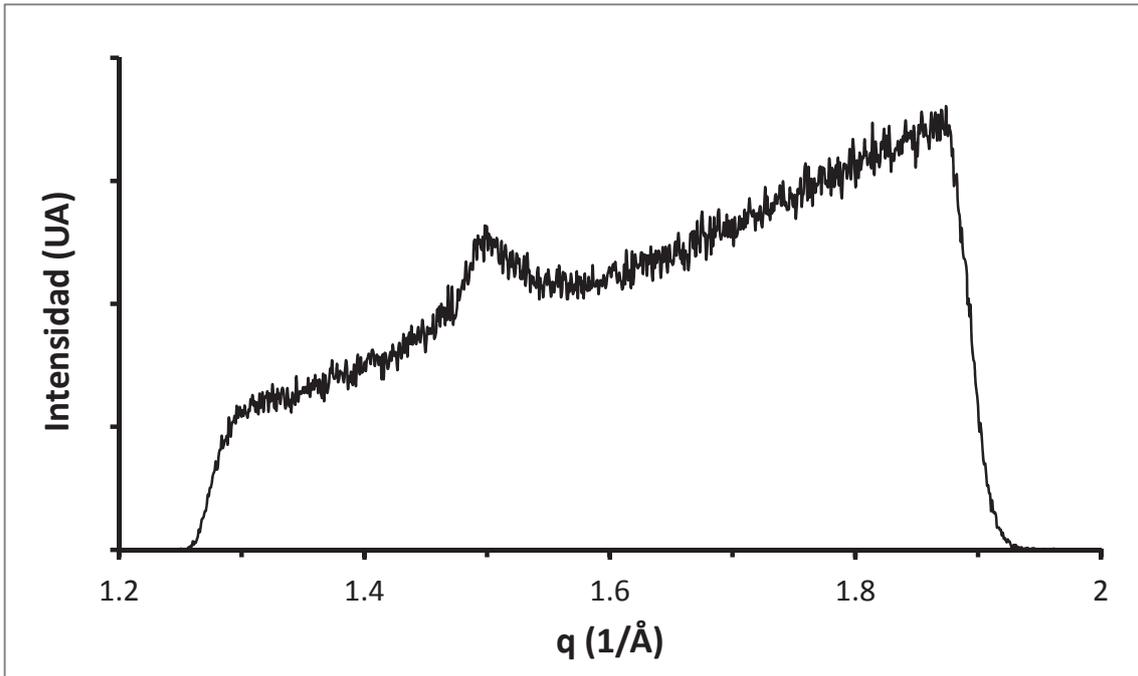


FIG. 4B

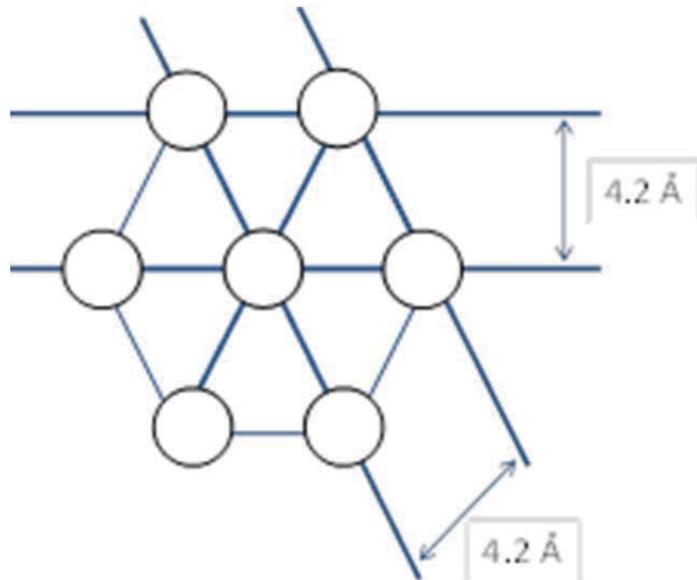


FIG. 5

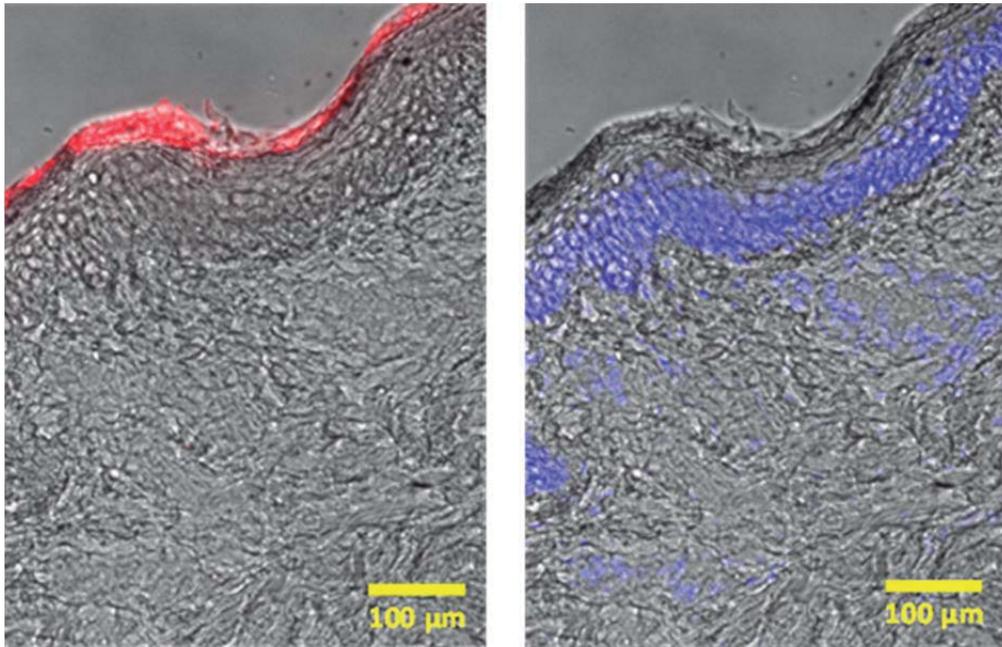


FIG. 6

