



ESPAÑA

19	ES	21	44 9312	20	A1
22	FECHA DE PRESENTACION 28-6-1976				

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.425
CR/10.821

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	75/20456		30-6-75		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			B01J		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA DISPERSION DE ESFERULAS"

71	SOLICITANTE (S)
	L'ORREAL

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14, rue Royale, 75 Paris 8ème, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Cuy Vanlerberghe y Rose-Marie Vila de Handjani

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Es sabido que ciertos lípidos tienen la propie-
dad de formar, en presencia de agua, fases mesomorfas cuyo
estado de organización es intermedio entre el estado cris-
talino y el estado líquido. Entre los lípidos que dan lu-
5 gar a fases mesomorfas, se ha indicado ya que algunos pue-
den hincharse en disolución acuosa para formar esférulas
dispersadas en el medio acuoso, estando constituídas estas
esférulas por capas multimoleculares, y preferentemente
por capas bimoleculares que tienen un espesor aproximado
10 de 30 a 100 Å (véase, en particular, el artículo de Bangham,
Standish y Watkins, J. Mol. Biol., 13, 238 (1965).

Hasta ahora no ha sido posible obtener esféru-
las lipídicas constituídas por hojas concéntricas más que
empleando lípidos que contienen un grupo hidrófilo iónico
15 y un grupo lipófilo, y los procedimientos de preparación
que se han descrito implican la obtención de esférulas que
tienen un diámetro medio inferior a 1000 Å. El procedimien-
to de obtención de estas esférulas consiste en efectuar una
dispersión, cuya fase dispersa contiene la sustancia lipí-
20 dica susceptible de formar las esférulas, y someter esta
dispersión a un tratamiento por ultrasonidos; para realizar
la dispersión que se somete a los ultrasonidos, se puede
realizar en primer lugar sobre una pared, por evaporación,
una película delgada de la sustancia lipídica a dispersar,
25 y después, en segundo lugar, poner en contacto, con la pa-
red así revestida, la fase continua de la dispersión a rea-
lizar, y finalmente, en tercer lugar, agitar para obtener
la dispersión que hay que someter a ultrasonidos. En otro
procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa
30 2 221 122, se puede también, para obtener la dispersión a

1 someter a los ultrasonidos, añadir el lípido destinado a
formar las paredes de las esférulas a una fase acuosa, y
después calentar ligeramente y agitar energicamente por me-
5 dios de sacudidas. Las esférulas constituidas por hojas con-
céntricas que se obtienen de este modo, y que tienen un diá-
metro máximo de alrededor de 1000 Å, se llaman en general
liposomas.

Se ha propuesto ya emplear los liposomas para
contener disoluciones acuosas que contienen sustancias ac-
10 tivas en los compartimentos acuosos comprendidos entre las
dobles capas lipídicas, y para proteger así las sustancias
encapsuladas frente a las condiciones exteriores (véase, en
particular, el artículo de Sessa y Weismann, J. Lipid. Res.,
9, 310 (1968) y el artículo de Magee y Miller, Nature, Vol.
15 235 (1972). Puede hacerse variar el poder de penetración
en el cuerpo humano de los liposomas, que pueden tener ta-
maños variables en el intervalo inferior a 1000 Å, lo que
ha permitido idear numerosas aplicaciones en el campo far-
macéutico, tanto más por cuanto su carga eléctrica exterior
20 puede permitir elegir su punto de fijación (Biochem J.
(1971), 124 p 58 P). Sin embargo, en el campo cosmético, el
empleo de esférulas de diámetro inferior a 1000 Å puede
causar algunos inconvenientes por el riesgo de penetración
de los productos a través de la piel. Está claro pues que,
25 al menos para este tipo de aplicación, sería deseable poder
preparar esférulas de hojas lipídicas concéntricas que ten-
gan un diámetro superior a 1000 Å.

Además, los procedimientos conocidos actualmen-
te para la obtención de los liposomas que contienen sustan-
30 cias activas entre sus hojas lipídicas concéntricas, tie -

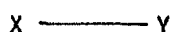
1 nen inconvenientes considerables: en primer lugar, la sus-
tancia activa situada en la fase continua de la dispersión
que se somete a los ultrasonidos no está encapsulada entre
las hojas lipídicas de los liposomas más que en una parte
5 muy pequeña, puesto que sólo una parte muy pequeña de la
fase continua de la dispersión se encuentra encerrada en-
tre dichas hojas. Cuando se quiere aislar los liposomas de
encapsulación, es necesario hacer pasar la dispersión, que
se ha sometido a los ultrasonidos, por una columna de sepa-
10 ración del tipo "Sephadex", en cuyo caso los liposomas se
recuperan en forma de una dispersión extremadamente diluí-
da. De ello resulta que, por un lado, no es prácticamente
posible, con los procedimientos conocidos, obtener una alta
concentración de liposomas, y, por otro lado, la sustancia
15 activa no está encapsulada más que en una pequeña propor-
ción, y está perdida en la elución de la columna de separa-
ción, sin que sea prácticamente posible recuperarla de modo
sencillo, lo que supone un aumento importante del coste de
fabricación de las sustancias activas encapsuladas en los
20 liposomas. Por lo tanto, es deseable disponer de un procedi-
miento de fabricación de esférulas de hojas concéntricas
que permita la obtención de una dispersión de alta concen-
tración de esférulas, con una pérdida reducida del producto
encapsulado entre las hojas de las esférulas.

25 Finalmente, los procedimientos de fabricación
de liposomas que se han descrito hasta hoy día indican que
no se pueden emplear más que ciertas clases bien determina-
das de lípidos: en el estado de la técnica antes citado, se
ha indicado el empleo de fosfolípidos, de lípidos que con-
30 tienen un grupo hidrófilo iónico y un grupo lipófilo, y de

1 ácidos grasos insaturados.

La presente invención tiene por objeto descri-
bir un procedimiento de obtención de una dispersión acuosa
de esférulas de diámetro inferior o superior a 1000 ang-
5 troms en concentraciones elevadas, pudiendo dichas esfé-
las encapsular sustancias activas con un alto rendimiento
de encapsulación. En la presente invención, la palabra "en-
capsular" se emplea para indicar que se dispone una fase
acuosa en el interior de una cápsula constituida por las
10 esférulas lipídicas. El procedimiento según la invención
puede aplicarse a lípidos iónicos o no iónicos, y permite
por tanto incluir, entre los lípidos susceptibles de cons-
tituir las esférulas, compuestos lipídicos no iónicos.

Por lo tanto, la presente invención tiene por
15 objeto un nuevo procedimiento de obtención de una disper-
sión de esférulas constituidas por capas moleculares organi-
zadas que contienen una fase acuosa a encapsular, caracte-
rizado por el hecho de que se pone en contacto por un lado
al menos un lípido líquido dispersable en agua y que tiene
20 la fórmula general:



fórmula en la que X representa un grupo hidrófilo iónico o
no iónico e Y representa un grupo lipófilo, y por otro lado
la fase acuosa a encapsular en las esférulas, siendo tal la
25 relación lipófilo/hidrófilo del lípido que este último se
hincha en la fase acuosa a encapsular, para formar una fase
laminar; porque se agita para asegurar la mezcla y obtener
una fase laminar; porque se añade después un líquido de dis-
persión en cantidad superior a la cantidad de fase laminar
30 obtenida, y porque se sacude enérgicamente durante un tiem-

1 po que varía entre 15 min. y 3 horas aproximadamente.

En un modo preferido de puesta en práctica, la relación en peso entre la cantidad de fase acuosa a encapsular puesta en contacto con los lípidos y la cantidad de lípidos que forman la fase laminar está comprendida entre alrededor de 0,1 y alrededor de 3; la fase acuosa a encapsular puede ser agua o una disolución acuosa de producto activo; la relación en peso de la cantidad de fase de dispersión, que se añade, a la cantidad de fase laminar, que se dispersa, está comprendida entre alrededor de 2 y alrededor de 100; la fase de dispersión y la fase acuosa a encapsular son, preferentemente, isoosmóticas; la fase de dispersión puede ser, ventajosamente, una disolución acuosa; la agitación, realizada como última etapa del procedimiento, se logra por medio de un agitador por sacudidas; el procedimiento se pone en práctica a temperatura ambiente o a una temperatura más alta si el lípido es sólido a temperatura ambiente; en el caso en que se desee que las esférulas obtenidas tengan un diámetro medio inferior a 1000 angstroms, puede someterse la dispersión de esférulas a un tratamiento con ultrasonidos.

Para formar la fase laminar se puede emplear un sólo lípido o una mezcla de lípidos. El (o los) lípido(s) que se emplea(n) contiene(n) una cadena lipófila larga que contiene de 12 a 30 átomos de carbono, saturada o insaturada, ramificada o lineal; se pueden elegir, particularmente, una cadena oleica, lanólica, tetradecílica, hexadecílica, isoestearílica, láurica o alcoholfenílica. Cuando el grupo hidrófilo del lípido que forma la fase laminar es un grupo no iónico, se puede elegir ventajosamente como

1 grupo hidrófilo, un polioxietileno, una poliglicerina, un
éster de poliol oxietilenado o no, y, por ejemplo, un éster
de sorbita/polioxietilenado. Cuando el grupo hidrófilo del
lípido que forma la fase laminar es un grupo iónico, se pue
5 de elegir ventajosamente como grupo hidrófilo un compuesto
anfótero que contiene dos cadenas lipófilas o una asocia -
ción de dos iones orgánicos de cadena larga de signos con-
trarios. Se han obtenido resultados muy satisfactorios em-
pleando, como lípidos que forman la fase laminar, éteres de
10 poliglicerina, tales como los que se describen en las pa -
tentes francesas nos. 1 477 048 y 2 091 516 y en el certi-
ficado de adición 94 928.

Se puede emplear una fase acuosa a encapsular
que contiene sustancias activas de cualquier clase y, en
15 particular, sustancias que tienen un interés farmacéutico
o alimentario, o sustancias que tienen una actividad cos-
mética. Las sustancias activas pueden ser, por ejemplo, en
lo referente a la cosmética: los productos destinados al
cuidado de la piel y el cabello, por ejemplo humectantes,
20 tales como glicerina, sorbita, pentaeritrita, inosita, áci-
do pirrolidon-carboxílico y sus sales; agentes de broncea-
do artificial tales como dihidroxiacetona, eritruosa, gli-
ceraldehido, gamma-dialdehidos tales como el aldehido tar-
tárico (productos que pueden ir eventualmente asociados con
25 colorantes); agentes antisolares hidrosolubles; antitrans-
pirantes, desodorantes, astringentes, productos refrescan-
tes, tónicos, cicatrizantes, queratolíticos, depilatorios;
aguas de colonia; extractos de tejidos animales o vegeta-
les, tales como proteínas, polisacáridos, líquido amnióti-
30 co; colorantes hidrosolubles, agentes anticaspa, agentes

1 antiseborreicos, oxidantes (agentes decolorantes) como a-
gua oxigenada, reductores, tales como ácido tioglicólico y
sus sales. Como sustancias activas farmacéuticas pueden ci-
tarse: vitaminas, hormonas, enzimas (por ejemplo superoxi
5 do-dismutasa), vacunas, anti-inflamatorios (hidrocortiso -
na, por ejemplo), antibióticos, bactericidas.

Naturalmente se elegirán, en función de la sus-
tancia activa contenida en la fase acuosa a encapsular, lí-
pidos susceptibles de encapsular de modo estable la fase
10 acuosa considerada. Para que los lípidos que constituyen
la fase laminar den esférulas estables, es necesario que
haya una interacción lateral suficiente entre las cadenas
de lípidos que, situados uno al lado de otro, constituyen
las capas u hojas de las esférulas, es decir que las
15 fuerzas de Van der Waals entre las cadenas aseguren una
cohesión suficiente de las hojas. Esta condición la cumplen
los lípidos que tienen las características indicadas en la
definición general del procedimiento dado anteriormente.
Los lípidos que pueden emplearse en el procedimiento según
20 la invención pertenecen a la clase de los emulsionantes del
tipo de agua en aceite.

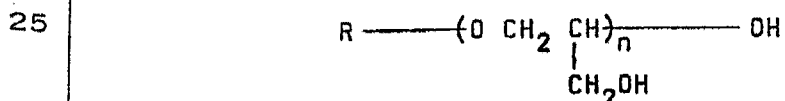
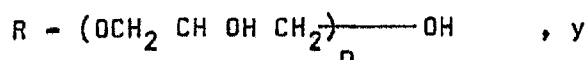
El procedimiento según la invención permite ob-
tener dispersiones de esférulas que están constituidas por
compuestos lipídicos no iónicos y que, por ello, forman
25 composiciones nuevas que permiten un encapsulado de sustan-
cias activas utilizables por ejemplo en farmacia, en ali -
mentación o en cosmética. El empleo de compuestos no ióni-
cos para constituir las esférulas de encapsulado presenta
un interés no despreciable en el caso en que se desee evi-
30 tar que las esférulas tengan una superficie exterior carga

1 da eléctricamente.

La presente invención tiene por objeto, por lo tanto, el nuevo producto industrial que constituye una dispersión de esférulas que constan de capas moleculares orga-
 5 nizadas de compuestos lipídicos, caracterizado por el hecho de que los compuestos lipídicos son compuestos anfífilos no iónicos susceptibles de dispersarse en agua, y porque las esférulas tienen un diámetro comprendido entre 100 y 50.000 Å aproximadamente.

10 En un modo preferido de realización, las esférulas de la realización según la invención contienen una fase acuosa a encapsular; los compuestos lipídicos no iónicos tienen una relación lipófilo/hidrófilo tal que el compuesto se hincha en la fase acuosa a encapsular formando
 15 una fase laminar; los grupos hidrófilos de los compuestos lipídicos no iónicos son grupos polioxietilenados, poliglicerinados, ésteres de polioles oxietilenados o no, y, por ejemplo, ésteres de sorbita/polioxietilenados; los compues-
 20 to lipídicos no iónicos se eligen, preferiblemente, del grupo formado por:

- ésteres de poliglicerina lineales o ramificados de fórmulas respectivas



25 siendo n un número entero comprendido entre 1 y 6, siendo R una cadena alifática lineal o ramificada, saturada o no saturada de 12 a 30 átomos de carbono; radicales de hidro-
 30 carburos de alcoholes de lanolina; restos hidroxí-2-alcoholi

- 1 lo de los α -dioles de cadena larga;
- alcoholes grasos polioxietylenados;
 - ésteres de polioles oxietilenados o no, y, en particular, los ésteres de sorbita/polioxietylenados;
- 5 - glicolípidos de origen natural o sintético, por ejemplo los cerebrósidos.

La fase continua de la dispersión, que rodea a las esférulas, es una fase acuosa; la fase acuosa encapsulada en las esférulas es una disolución acuosa de sustan-
10 cia activa, preferiblemente isoosmótica con relación a la fase continua de la dispersión.

Puede haber asociados diversos aditivos a los compuestos lipídicos no iónicos para modificar la permeabilidad o la carga superficial de las esférulas. A este res-
15 pecto puede citarse la adición eventual de los alcoholes y dioles de cadena larga, de esteroides, por ejemplo colesterol, aminas de cadena larga y sus derivados de amonio cuaternario, dihidroxialcohol-aminas, aminas grasas polioxietylenadas, ésteres de aminoalcoholes de cadena larga, sus sa-
20 les y derivados de amonio cuaternario, ésteres fosfóricos de alcoholes grasos, por ejemplo dicetilfosfato de sodio, alcoholisulfatos, por ejemplo cetilsulfato de sodio, ciertos polímeros tales como los polipéptidos y las proteínas.

La presente invención tiene también por objeto
25 el nuevo producto industrial que constituye una dispersión de esférulas que constan de capas moleculares organizadas que encierran una fase acuosa a encapsular, estando constituidas estas capas por al menos un compuesto lipídico de fórmula $X-Y$, representando X un grupo hidrófilo iónico
30 e Y un grupo lipófilo, caracterizado por el hecho de que

1 las esférulas tienen un diámetro comprendido entre 1000 Å
y 50.000 Å aproximadamente.

En una forma preferida de realización, la fase
acuosa a encapsular es una disolución acuosa de sustancia
5 activa; las sustancias activas de la fase acuosa a encapsu-
lar son productos de acción cosmética; la fase continua de
la dispersión es una fase acuosa; la relación entre el peso
de las esférulas y el peso de la fase continua de la dis-
persión está comprendida entre 0,01 y 0,5 aproximadamente;
10 ventajosamente, la fase continua de la dispersión es isos-
mótica con relación a la fase acuosa encapsulada en las es-
férulas.

Las sustancias activas que pueden encapsularse
en las esférulas de los dos tipos de dispersión antes defi-
15 nidos, son extremadamente variadas y corresponden a las
que se han indicado anteriormente para la puesta en prácti-
ca del procedimiento según la invención. De ello resulta
que las composiciones pueden emplearse en diversos campos,
y en particular en farmacia y en cosmética.

20 Las dispersiones acuosas que se acaban de defi-
nir en último lugar tienen interés muy particularmente en
cosmética, por el hecho de que el empleo de esférulas de
grandes dimensiones permite reducir los riesgos de paso de
estas preparaciones a través de la piel.

25 Conviene advertir que el empleo de las disper-
siones acuosas según la invención en cosmética, ya se tra-
te de las dispersiones que contienen compuestos lipídicos
no iónicos o de dispersiones que contienen compuestos lipí-
dicos iónicos, presenta una ventaja considerable con res-
30 pecto al empleo muy conocido de las emulsiones. En efecto,

1 si se desea emplear preparaciones que contienen a la vez
cuerpos grasos y agua, es necesario, para asegurar la esta-
bilidad de la emulsión, emplear compuestos anfífilos emul-
sionantes para asegurar la estabilidad de las dispersiones.
5 Es sabido que ciertos emulsionantes pueden ser relativamen-
te irritantes cuando se aplican sobre la piel. En el curso
de los trabajos relativos a esta invención se ha descubier-
to que este efecto de los emulsionantes, para una estructu-
ra química dada, depende considerablemente de la forma en
10 la que se aplican. Así, se ha podido poner de manifiesto
el hecho de que una emulsión de agua/aceite compuesta de
42% de perhidroescualeno, 8% de emulsionante y 50% de agua
es muy irritante, mientras que una dispersión acuosa al 8%
del mismo emulsionante tiene un índice de irritación prác-
15 ticamente insignificante, y que el perhidroescualeno es ab-
solutamente inofensivo. De ello se deduce que hay un efecto
sinérgico de irritación cuando hay presentes un emulsionan-
te y una fase de aceite. Las dispersiones acuosas según la
invención permiten evitar el empleo simultáneo de un emul-
20 sionante y un aceite, lo que constituye un progreso impor-
tante en el campo de la cosmética.

Conviene advertir que a las dispersiones de es
férulas según la invención se pueden añadir diferentes pro-
ductos auxiliares que tengan por objeto modificar su pre -
25 sentación o sus caracteres organolépticos, tales como opa-
cificantes, gelificantes, aromas, perfumes o colorantes.

De modo general, el interés de las dispersiones
según la invención reside en el hecho de que permiten intro-
ducir sustancias hidrófilas en un medio esencialmente lipó-
30 filo. De aquí resulta que, en estas condiciones, se encuen-

1 tran enmascaradas, de donde se deriva un efecto de protec -
ción frente a diferentes agentes posibles de alteración:
oxidantes, jugos digestivos y, más generalmente, compuestos
reactivos frente a las sustancias encapsuladas. La penetra -
5 ción y/o la fijación de las sustancias activas pueden va -
riarse alterando el tamaño de los glóbulos y su carga eléc -
trica. También puede diferirse su acción (efecto de retar -
do). Además, el hecho de que estén enmascaradas o protegi -
das permite suprimir o alterar sensiblemente sus caracteres
10 organolépticos, y en particular el sabor. Finalmente, los
lípidos empleados en estas preparaciones poseen por sí mis -
mos una acción beneficiosa, por ejemplo emoliente, de lu -
brificación o de lustre.

Para comprender mejor el objeto de la invención,
15 se describen ahora varios modos de realización, en forma de
ejemplos a título puramente ilustrativo y no limitativo.

EJEMPLO 1

20 En un matraz redondo de 50 ml se ponen en con -
tacto 500 mg de trioleato de sorbita/oxietilenada con 20
moles de óxido de etileno (producto "Tween 85" comerciali -
zado por ICI Atlas), con 0,335 ml de una disolución 0,7 M
de sorbita, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se
25 hace a temperatura ambiente.

Se añaden a continuación 3 ml de una disolu -
ción acuosa al 1% del producto conocido con el nombre comer -
cial de "Carbopol 934" (ácido poliacrílico reticulado con
polialilsacarosa, vendido por la Sociedad "Goodrich"). El
30 matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgica -

1 mente durante una hora.

La dispersión obtenida se gelifica; el diámetro de las esférulas es superior a 1 micra.

5 EJEMPLO 2

En un matraz redondo de 50 ml se mezclan íntimamente 250 mg de alcohol oleico oxietilenado con 10 moles (producto "Brij 96" comercializado por la Sociedad ICI Atlas) y 250 mg de alcohol oleico oxietilenado con 2 moles (producto "Brij 92" comercializado por la Sociedad ICI Atlas); la mezcla obtenida se pone después en contacto con 1 ml de una disolución 0,5 M de glicerina, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

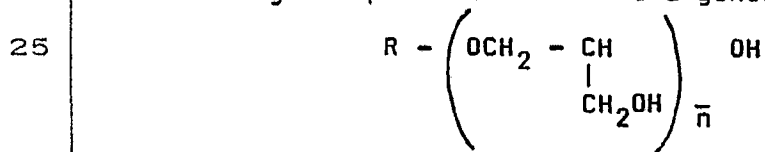
15 Se añaden después 20 ml de una disolución 0,245 M de (NaCl, KCl). El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 1 hora.

La dispersión obtenida es flúida y lechosa; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 1 micra.

20

EJEMPLO 3

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg del producto de fórmula general



siendo R el radical alcohilo de los alcoholes de lanolina hidrogenada, y teniendo \bar{n} un valor estadístico medio de 3, con 0,220 ml de una disolución 0,5 M de pentaeritrita, y se

30

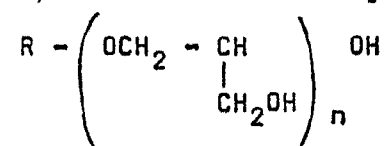
1 homogeneiza la mezcla. La experiencia se hace a temperatura ambiente.

Se añaden a continuación 4 ml de agua. El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente
5 durante 30 minutos.

La dispersión obtenida es de aspecto lechoso; el diámetro de las esférulas es superior a 1 micra.

EJEMPLO 4

10 En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg del producto de fórmula general:



15 siendo R el radical tetradecilo y n igual a 2, con 0,75 ml de una disolución 0,4 M de sorbita, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a 40°C.

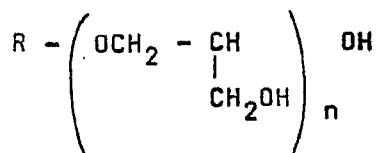
Se añaden después 4 ml de agua. El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante
20 30 min.

La dispersión obtenida es transparente después de pasar por los ultrasonidos; el diámetro de las esférulas es inferior a 1 micra.

EJEMPLO 5

25 En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg del producto de fórmula general:

30



1 donde R es un radical hexadecilo y n es igual a 2, con
 5 0,335 ml de una disolución 0,3 M de clorhidrato de cisteína,
 y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a
 55°C.

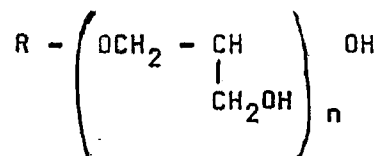
Se añaden después 4,1 ml de una disolución
 0,145 M de (NaCl, KCl). El matraz, colocado sobre una sacu-
 10 didora, se agita energicamente durante 3 horas.

La dispersión obtenida es prácticamente límpida
 a 55°C; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 2
 micras. Enfriando lentamente la dispersión hasta la tempe-
 ratura ambiente, se obtiene un gel opaco blanco.

15 La dispersión a 55°C puede diluirse con una di-
 solución isoosmótica o no, que contiene un espesante tal
 como gomas o polímeros; se obtiene una disolución ligera-
 mente opaca: se elige la relación de dilución según el as-
 pecto que se desea obtener para la disolución.

20 EJEMPLO 6

En un matraz redondo de 50 ml, colocado en un
 baño maría a 55°C, se ponen en contacto 500 mg del producto
 25 de fórmula general



30 donde R es un radical hexadecilo y n es igual a 2, con
 ml de una disolución 0,3 M de metionina, y se homogeneiza

1 la mezcla. El experimento se hace a 55°C.

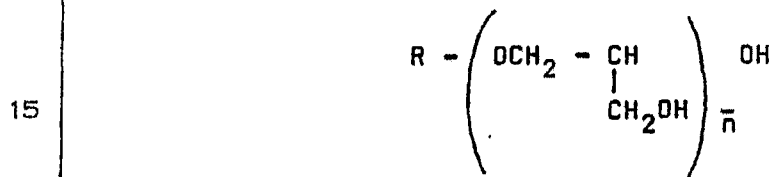
El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 3 horas a 55°C.

5 La dispersión obtenida es transparente; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 1 micra. Por enfriamiento hasta la temperatura ambiente se obtiene una escarcha.

EJEMPLO 7

10

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg del producto de fórmula general:



20 donde R es el radical alcohol del alcohol isoestearílico y \bar{n} tiene un valor estadístico medio de 2, con 5 ml de agua, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 4 horas.

La dispersión obtenida es lechosa; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 5 micras.

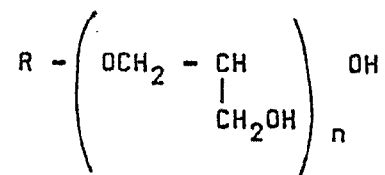
25 La dispersión puede someterse a ultrasonidos para reducir notablemente el tamaño de las esférulas.

30



EJEMPLO 8

En un matraz redondo de 50 ml se disuelven 83,2 mg (200 micromoles) del producto de fórmula general:



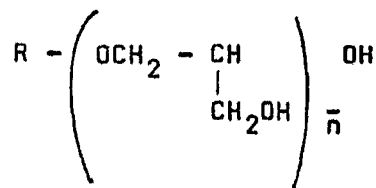
donde R es el radical alcoholilo del alcohol oleico y n es igual a 2, en 2 ml de una mezcla de cloroformo-metanol en la relación 2:1. Se evapora el disolvente con ayuda de un evaporador giratorio, y se eliminan las últimas trazas de disolvente por paso por una bomba de paletas durante una hora.

Se ponen en contacto 10 ml de una disolución 0,3 M de glucosa con el lípido. El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita fuertemente durante 4 horas. El experimento se hace a temperatura ambiente.

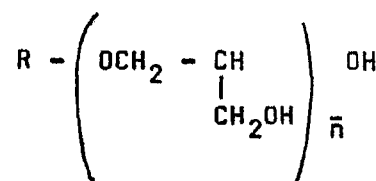
La dispersión se somete a la acción de ultrasonidos durante 20 minutos, para reducir el diámetro de las esférulas a un valor inferior a 0,5 micras. Se filtra después la dispersión sobre una columna de gel "Sephadex G 50 grueso" hinchado en una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl). La disolución obtenida es ligeramente azulada.

EJEMPLO 9

En un matraz redondo de 50 ml se mezclan íntimamente 58 mg del producto de fórmula general:



siendo R el radical alcoholilo del alcohol isoestearílico, y siendo \bar{n} igual 2, con 58 mg del producto de fórmula general:



donde R es el radical alcoholilo del alcohol isoestearílico, y \bar{n} igual 6, y la mezcla obtenida se pone en contacto con 10 ml de una disolución 1M de glucosa. El experimento se hace a temperatura ambiente. El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita fuertemente durante 4 horas.

La dispersión obtenida es muy fina; las esférulas tienen un diámetro de alrededor de 1 micra. Se puede someter la dispersión a ultrasonidos durante 30 min., para disminuir el tamaño de las esférulas a un valor inferior a 0,5 micras.

Las dispersiones que tienen, o bien esférulas de un diámetro superior a 1 micra, o bien esférulas de un diámetro inferior a 0,5 micras, se filtran en una columna de gel "Sephadex G 50 grueso" hinchado en una disolución 0,475 M de (NaCl, KCl).

EJEMPLO 10

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg de éter monolaurílico de tetraetilenglicol .

1 con 0,4 ml de una disolución 0,3 M de glucosa, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

5 Se añaden después 5 ml de una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 15 minutos.

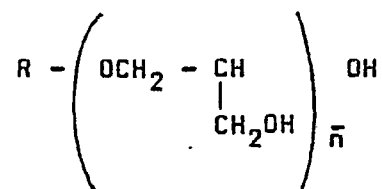
La dispersión obtenida es límpida; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 1 micra.

10

EJEMPLO 11

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 500 mg del producto de fórmula general:

15



20 donde R es el radical hexadecilo y \bar{n} tiene un valor estadístico medio de 3, con 0,5 ml de una disolución de 50 mg/ml de "Croteine C" (proteína de peso molecular de alrededor de 10.000, comercializada por la Sociedad "CRODA").

Se homogeneiza la mezcla. La experiencia se hace a 60°C.

25

Se añaden a continuación 4 ml de una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 3 horas.

30

La dispersión obtenida es límpida; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 1 micra. Por enfriamiento

1 to lento a la temperatura ambiente, se obtiene un gel opaco
blanco.

5 EJEMPLO 12

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en con-
tacto 300 mg de esfingomielina con 0,350 ml de una disolu-
ción de 0,3 M de glucosa, y se homogeneiza la mezcla. El ex-
perimento se hace a temperatura ambiente.

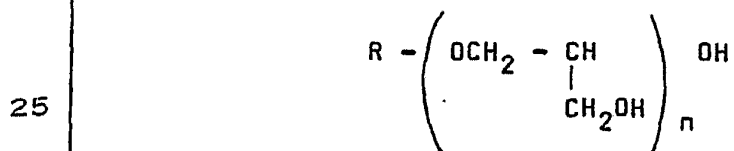
10 Se añaden después 5 ml de una disolución 0,145
M de (NaCl, KCl). El matraz, colocado sobre una sacudidora,
se agita enérgicamente durante 2 horas.

La dispersión obtenida es lechosa; el diámetro
de las esférulas es de alrededor de 2 micras.

15 La dispersión puede someterse a ultrasonidos
durante 1 hora para disminuir el diámetro de las esférulas.

EJEMPLO 13

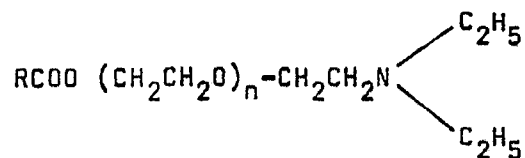
20 En un matraz redondo de 50 ml se mezclan ínti-
mamente 300 mg del producto obtenido por destilación mole-
cular, de fórmula general



donde R es el radical alcohol del alcohol oleico y n es
igual a 2; 150 mg de colesterol; 50 mg de una amina de fór-
mula general:

30

1



5 siendo RCOO el radical de copra y n un número comprendido entre 2 y 5, y se pone en contacto la mezcla obtenida con 0,5 ml de una disolución 0,3 M de sorbita; se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

10 Se añaden después 4 ml de una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 4 horas.

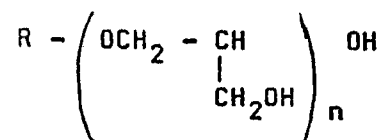
La dispersión obtenida es opalescente; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 2 micras.

15

EJEMPLO 14

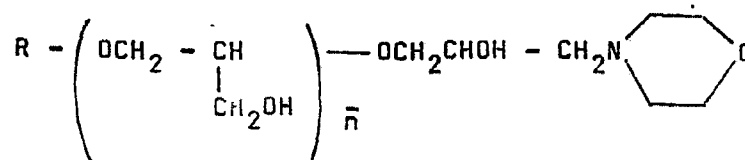
En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 425 mg del producto de fórmula general

20



25 donde R es el radical alcohilo del alcohol oleico y n es un número igual a 2, y 75 mg de una amina de la fórmula siguiente:

30



1 siendo R el radical oleilo y \bar{n} un número de un valor estadístico medio de 1, con 0,5 ml de una disolución 0,3 M de glucosa, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

5 Se añaden después 4 ml de una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 4 horas.

10 La dispersión obtenida es opaca; el diámetro de las esférulas es superior a 2 micras.

La dispersión puede someterse a ultrasonidos, haciéndose entonces inferior a una micra el tamaño de las esférulas.

15 EJEMPLO 15

En un matraz redondo de 50 ml se ponen en contacto 300 mg de esfingomielina con 0,350 ml de una disolución 0,3 M de ácido ascórbico, y se homogeneiza la mezcla. El experimento se hace a temperatura ambiente.

20 Se añaden después 2,650 ml de una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl). El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita enérgicamente durante 4 horas.

25 La dispersión obtenida es lechosa; el diámetro de las esférulas es de alrededor de 2 micras.

Si se desea, la dispersión puede filtrarse en una columna de gel "Sephadex G 50 grueso" hinchado en una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

30



1 EJEMPLO 16

En un matraz redondo de 50 ml, 142 mg de sal de Na de N²(alcohol-sebo)-N-dodecil-N(N', N'-dietilaminoetil)-
 5 -asparragina se disuelven en 2 ml de una mezcla de cloroformo-metanol en una relación 2:1. El disolvente se evapora con ayuda de un evaporador giratorio, y después se eliminan las últimas trazas de disolvente sometiendo el producto durante una hora a una presión reducida producida por una bomba de paletas.
 10

Se ponen en contacto con el lípido 10 ml de una disolución 0,3 M de glucosa.

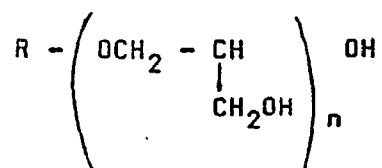
El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita fuertemente durante 4 horas.

15 El experimento se hace a temperatura ambiente. El tamaño de las esférulas es de alrededor de 1 micra. La dispersión se filtra después en una columna de gel de "Sephadex G 50 grueso" hinchado en una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).
 20

EJEMPLO 17

En un matraz de 50 ml se disuelven 80 mg del producto de fórmula general

25



30

donde R es un radical hexadecilo y n es igual a 2, 10 mg de colesterol y 10 mg de fosfato de dicetilo en 2 ml de una

1 mezcla de cloroformo/metanol en proporción 2/1.

Se evapora el disolvente con ayuda de un evaporador giratorio, y se eliminan las últimas trazas de disolvente por paso por una bomba de paletas durante 1 hora.

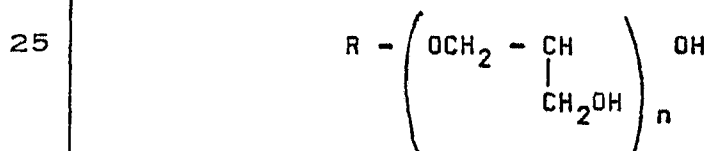
5 Se ponen en contacto con los lípidos 10 ml de una disolución 0,15 M de sal de sodio del ácido piroglutámico. El matraz, colocado sobre una sacudidora, se agita fuertemente durante 2 horas al baño maría a 55°C, y enfriado después progresivamente hasta volver a la temperatura
10 ambiente.

La dispersión se somete a ultrasonidos durante 1 hora a una temperatura que se mantiene próxima a la temperatura ambiente. Después se filtra la dispersión a través de una columna de gel "Sephadex G 50 grueso" hinchado
15 en agua destilada.

La dispersión obtenida es flúida y transparente después de someterla a ultrasonidos; el diámetro de las esférulas es inferior a 1 micra.

20 EJEMPLO 18

En un matraz redondo de 50 ml se mezclan íntimamente 240 mg del producto de fórmula general:



siendo R un radical alcohilo de los alcoholes de lanolina hidrogenada y teniendo n un valor estadístico medio de 3,
30 y 60 mg de colesterol.

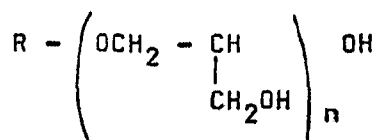
1 Se pone en contacto la mezcla obtenida con 0,4
ml de una disolución 0,15 M de la sal de sodio de ácido pi-
roglutámico y se homogeneiza la mezcla. El experimento se
hace a 45°C. Se añaden a continuación 4,6 ml de una disolu-
5 ción de cloruro de sodio al 9 por mil.

El matraz, colocado en un baño maría, se agita
enérgicamente con ayuda de una sacudidora durante 2 horas
a 45°C, enfriando después progresivamente hasta volver a
la temperatura ambiente.

10 La dispersión obtenida es flúida y lechosa; el
diámetro de las esférulas es superior a 1 micra.

EJEMPLO 19

15 En un matraz redondo de 50 ml se mezclan ínti-
mamente 200 mg del producto de fórmula general:



20 donde R es un radical hexadecilo y n es igual a 2, 25 mg
de colesterol y 25 mg de fosfato de dicetilo; la mezcla ob-
tenida se pone en contacto con 0,3 ml de una disolución de
aldehido tartárico al 10% y se homogeneiza la mezcla. El
25 experimento se hace a 55°C. Se añaden después 4,7 ml de
una disolución 0,145 M de (NaCl, KCl).

30 El matraz, colocado en un baño maría, se agita
enérgicamente con ayuda de una sacudidora durante 2 horas
a 55°C, y después se enfría progresivamente hasta volver a
la temperatura ambiente.

1 La dispersión obtenida se gelifica y es de aspecto ligeramente azulado.

5 La aplicación simultánea sobre la piel de esta dispersión de niosomas y de una disolución acuosa de igual concentración final de aldehído tartárico permite apreciar dos efectos de los niosomas, que, reforzando considerablemente la coloración desarrollada, mejoran netamente la resistencia de esta coloración a los lavados con agua y con detergentes.

10 Ha de entenderse que los modos de realización antes descritos no son en modo alguno limitativos y podrían dar lugar a cualquier modificación deseable, sin salirse por ello del objeto de la invención.

15 - REIVINDICACIONES -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Un procedimiento de obtención de una dispersión de esférulas constituidas por capas moleculares organizadas, que comprenden una fase acuosa a encapsular, caracterizado por el hecho de que se pone en contacto, por un lado, al menos un lípido líquido dispersable en agua y que tiene la fórmula general:



30 fórmula en la que X representa un grupo hidrófilo iónico o no iónico e Y representa un grupo lipófilo, y por otro lado la fase acuosa a encapsular en las esférulas, siendo tal la

1 relación lipófilo/hidrófilo del lípido que este último se
hincha en la fase acuosa a encapsular, para formar una fase
laminar; porque se agita para asegurar la mezcla y obtener
una fase laminar; porque se añade después un líquido de dis-
5 persión en cantidad superior a la cantidad de fase laminar
obtenida, y porque se sacude enérgicamente durante un tiem-
po variable de alrededor de 15 min. a 3 horas.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado por el hecho de que la relación ponderal
10 entre la cantidad de fase acuosa a encapsular puesta en con-
tacto con los lípidos, y la cantidad de lípidos que forman
la fase laminar, está comprendida entre aproximadamente 0,1
y aproximadamente 3.

3ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
15 reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que
la fase acuosa a encapsular es agua.

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que
la fase acuosa a encapsular es una disolución acuosa de pro-
20 ducto activo.

5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el hecho de que
la relación ponderal de la cantidad de fase de dispersión,
que se añade, a la cantidad de fase laminar, que se disper-
25 sa, está comprendida entre alrededor de 2 y alrededor de
100.

6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por el hecho de que
la fase de dispersión y la fase acuosa a encapsular son iso-
30 -osmóticas.

1 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por el hecho de que la fase de dispersión es una disolución acuosa.

5 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado por el hecho de que se pone en práctica a una temperatura al menos igual a la temperatura de fusión del lípido.

10 9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, utilizable cuando se desea que las esférulas tengan un diámetro medio inferior a 1000 \AA , caracterizado por el hecho de someter la dispersión de esférulas obtenidas a un tratamiento con ultrasonidos.

15 10ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por el hecho de que el (o los) lípido(s) empleado(s) comprende(n) una cadena lipófila que contiene de 12 a 30 átomos de carbono.

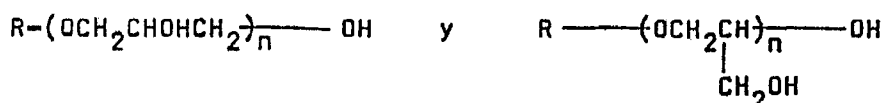
20 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 10ª, caracterizado por el hecho de que el (o los) lípido(s) empleado(s) está(n) elegido(s) del grupo formado por los lípidos que contienen una cadena oleica, lanólica, tetradecílica, hexadecílica, isoestearílica, láurica o alcoholfenílica.

25 12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10ª u 11ª, en el que el grupo hidrófilo del lípido que forma la fase laminar es un grupo no iónico, caracterizado por el hecho de que dicho grupo no iónico es un grupo polioxietileno, poliglicerina, éster de poliol oxietileno o no, y, por ejemplo, un éster de sorbita polioxietileno.

30 13ª.- Un procedimiento según cualquiera de las

1 reivindicaciones 10ª u 11ª, en el que el grupo hidrófilo
del lípido que forma la fase laminar es un grupo iónico,
caracterizado por el hecho de que dicho grupo hidrófilo es
un compuesto anfótero que contiene dos cadenas lipófilas o
5 una asociación de dos iones orgánicos de cadena larga y de
signo contrario.

14ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por el hecho de uti-
lizar, como lípidos que forman la fase laminar, al menos un
10 compuesto no iónico tomado del grupo formado por: ésteres de
poliglicerina lineales o ramificados de fórmulas respecti-
vas



15 siendo n un entero comprendido entre 1 y 6, R una cadena
alifática lineal o ramificada, saturada o insaturada, que
comprende de 12 a 30 átomos de carbono; radicales hidrocar-
bonados de los alcoholes de lanolina; radicales hidroxí-2-
-alcohilo de los alfa-dioles de cadena larga; alcoholes gra-
20 sos polioxietilenados; ésteres de polioles oxietilenados o
no, y, por ejemplo, los ésteres de sorbita polioxietilena-
dos; glicolípidos de origen natural o sintético, por ejem-
plo los cerebrósidos.

15ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA DIS-
25 PERSION DE ESFERULAS".

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.


5

Madrid, 21. Jul 1976

P.A.

10

ALBERTO DE LA TORRE
Por Poder



15

20

25

30

FMM.