(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 317 173**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05300009 .7**
(96) Fecha de presentación : **07.01.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1552820**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

(54) Título: **Dispersión acuosa de nanocápsulas con núcleo graso y su procedimiento de fabricación.**

(30) Prioridad: **09.01.2004 FR 04 50057**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es: **L'ORÉAL**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

(72) Inventor/es: **Simonnet, Jean-Thierry;**
Richart, Pascal y
Biatry, Bruno

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Dispersión acuosa de nanocápsulas con núcleo graso y su procedimiento de fabricación.

La presente invención tiene por objeto principal una dispersión acuosa de nanocápsulas de tipo núcleo/corteza, su procedimiento de preparación y su uso en particular en el campo de la cosmética y/o de la farmacia.

El campo de la invención se refiere más particularmente al de la encapsulación de por lo menos un aceite, llegado el caso, asociado con por lo menos una materia activa liposoluble en un vector de tipo nanocápsula. Dichos vectores son particularmente útiles en los campos de la cosmética y de la farmacia en la medida en la que garantizan una estabilidad aumentada a la materia activa encapsulada y asegura su vectorización eficaz hasta su sitio de acción, generalmente la epidermis.

Se han propuesto hasta ahora numerosas técnicas para preparar este tipo de nanocápsulas.

Por ejemplo, un cierto número de nanocápsulas se producen en la actualidad mediante una técnica denominada de basculación de disolvente. Esta técnica se ilustra en particular en el documento EP 274 961. Implica la solublización de la materia a encapsular y del polímero, que debe constituir la envolvente de la nanocápsula, en el seno de un disolvente. La formación de las nanocápsulas se inicia mediante la adición, bajo agitación, a esta disolución de un disolvente anexo incapaz de solubilizar el polímero y la materia a encapsular pero en cambo miscible con el primer disolvente. Desafortunadamente, el porcentaje de encapsulación obtenido con esta técnica sigue siendo insuficiente puesto que no excede generalmente 8% en peso con relación al peso de la dispersión.

El documento "Nanocapsules: un vecteur de choix pour les molécules lipophiles cosmétiques", de P. RICHART y J. T. SIMONNET describe unas nanocápsulas que presentan un núcleo graso rodeado de una cáscara polimérica, estando el conjunto recubierto por un revestimiento lamelar que permite la vectorización de las moléculas grasas de dicho núcleo en las estructuras cutáneas, así como un procedimiento de preparación basado en la emulsificación espontánea de una fase grasa por su basculación a través de un disolvente orgánico en una fase grasa bajo agitación lenta.

La solicitud de patente WO 01/64328 ilustra otra técnica, calificada de inversión de fase, que implica la aplicación a la emulsión considerada, de varios ciclos de subida y de descenso de temperatura para provocar esta inversión de fase. Esta técnica se ilustra en particular en este documento para la preparación de partículas de tamaño inferior a 100 nm, con un núcleo graso revestido por una cera o una lecitina, es decir, una corteza cuya temperatura de fusión puede resultar inferior a 20ºC. Este tipo de pared adolece además del inconveniente de ser muy permeable, sensible a los tensoactivos y químicamente inestable puesto que es muy sensible a la oxidación.

La patente US nº 4.124.526 de Monsanto Company propone, por su parte, una alternativa a esta técnica de basculación de disolvente que consiste en obtener unas partículas mediante coacervación de una sal de un polímero policarboxílico, mediante la acidificación de la suspensión a un pH comprendido entre 5 y 8. Este procedimiento, sin disolvente, conduce a unas partículas de tamaños heterogéneos, generalmente superiores al micrómetro y que tienen una porosidad elevada.

Otra vía de acceso a este tipo de nanocápsulas se basa en la técnica de emulsificación e implica la síntesis simultánea de la corteza polimérica mediante la reticulación de los monómeros correspondientes.

Por ejemplo, el documento FR 1 583 243 describe un procedimiento de fabricación de microcápsulas que contienen unas gotitas de aceite cuyo tamaño está comprendido entre 0,1 y varios micrones y que usa unos agentes de reticulación químicos. Esta técnica se ilustra asimismo en el documento WO 02/09862.

La solicitud WO 93/08908 usa esta misma técnica para preparar unas nanocápsulas cuya corteza se deriva de la reticulación de proteínas.

La solicitud WO 02/051536 describe por su parte, unas suspensiones de partículas de tamaño comprendido entre 70 nm y 5 μm, obtenidas mediante la reticulación de monómeros, siendo esta reticulación iniciada mediante la exposición de la suspensión a una irradiación UV.

Realmente, esta segunda vía de acceso adolece del inconveniente principal de necesitar una etapa de reticulación que implica o bien unas especies químicas de tipo agente reticulante que pueden plantear un problema en términos de inocuidad, o bien un estímulo externo de tipo irradiación UV que puede ser perjudicial a nivel de los agentes activos biológicos si éstos resultan sensibles a los UV.

Por último, la solicitud WO 99/43426 de los Laboratoires Sérobiologiques describe unas partículas lipídicas sólidas entre 25 y 85ºC, que tienen un tamaño comprendido entre 10 nm y 5 mm, obtenidas mediante emulsificación y sin disolvente. Sin embargo, las partículas descritas en este documento son unas partículas necesariamente constituidas por lo menos por un lípido sólido de tipo cera y sin revestimiento polimérico sólido, es decir, diferentes de las nanocápsulas. Introducidas en una composición que contiene unos tensoactivos, estas partículas manifiestan una estabilidad limitada debido a la solubilización parcial de las ceras por los tensoactivos, induciendo así la liberación de los agentes activos grasos encapsulados.

De manera general, los procedimientos descritos anteriormente dependen además de la naturaleza de los disolventes usados, que deben ser miscibles en agua. Esto implica una limitación importante en la elección de los polímeros que forman la corteza de la nanocápsula, por definición no solubles en agua y lipófilos. Por último, estos procedimientos necesitan generalmente unos volúmenes de disolvente (miscible en agua) y de agua muy importantes que es necesario evaporar a continuación, para obtener al final únicamente una dispersión que contiene como máximo 8% en peso en porcentaje de encapsulación.

Por consiguiente, las dispersiones de nanocápsulas disponibles actualmente no resultan totalmente satisfactorias en la medida en la que no permiten dar simultáneamente satisfacción en términos de tamaño, a veces de inocuidad, de estabilidad y de polivalencia a nivel de la naturaleza de la materia activa a encapsular.

Además, el contenido en materia activa encapsulada no excede generalmente de 8% con este tipo de nanocápsulas. Ahora bien, para aumentar las prestaciones de las moléculas encapsuladas, sería necesario poseer un porcentaje de encapsulación, en cualquier caso, superior a 8% y en particular superior a 10%.

La presente invención tiene precisamente por objetivo proponer unas nanocápsulas que permiten dar satisfacción en estos términos, es decir, apropiadas para la encapsulación en proporción elevada de una gran variedad de aceites y/o de agentes activos liposolubles, que pueden presentar ventajosamente un intervalo de tamaño comprendido entre 40 nm y 150 nm, compatibles con el uso de un gran número de polímeros y cuya preparación necesita unas cantidades de disolventes menores que las de los procedimientos habituales.

La presente invención se refiere, según uno de sus aspectos, a una dispersión acuosa de nanocápsulas de tipo núcleo/corteza, en la que:

- el núcleo comprende por lo menos un aceite,
- la corteza que recubre el núcleo es de naturaleza polimérica, no reticulada, no hidrosoluble y no soluble en el aceite de dicho núcleo,

presentando dichas nanocápsulas un tamaño medio inferior o igual a 500 nm y teniendo un porcentaje de encapsulación de por lo menos 10% en peso expresado en peso de materia(s) encapsulada(s) con relación al peso total de dicha dispersión.

La presente invención se refiere, según otro de sus aspectos, a un procedimiento de preparación de una dispersión acuosa de nanocápsulas de tipo núcleo/corteza cuyo núcleo comprende por lo menos un aceite y la corteza que recubre el núcleo es de naturaleza polimérica no hidrosoluble y no soluble en el o los aceite(s) de dicho núcleo, que comprende las etapas que consiste en:

a) preparar un medio orgánico líquido monofásico que comprende por lo menos:
   - un disolvente orgánico, que presenta una temperatura de ebullición inferior o igual a 100ºC,
   - un polímero soluble en dicho medio disolvente,
   - un aceite, que contiene si es necesario por lo menos una materia activa liposoluble, y
   - un tensoactivo no iónico,

b) preparar un medio acuoso que contiene por lo menos un tensoactivo no iónico y, llegado el caso, un tensoactivo iónico,

c) dispersar el medio orgánico (a) en el medio acuoso (b) de manera que se obtiene una pre-emulsión,

d) someter la pre-emulsión obtenida en (c) a una homogeneización de manera que se obtiene la formación de una dispersión de nanocápsulas de tamaño medio inferior o igual a 500 nm,

e) evaporar el disolvente orgánico y, llegado el caso, una parte del agua, presentando la dispersión acuosa obtenida al final de la etapa e) un porcentaje de encapsulación superior o igual a 10% en peso, y

f) recuperar dicha dispersión acuosa de nanocápsulas así obtenida.

El procedimiento según la invención es ventajoso por varias razones.

En primer lugar, como se desprende de la continuación de la descripción, resulta apropiado para la encapsulación de una gran diversidad de aceites vegetales, animales o sintéticos.

Las nanocápsulas obtenidas según este procedimiento pueden presentar un tamaño medio inferior a 150 nm, sin que sea perjudicial para el porcentaje de encapsulación que sigue siendo muy superior a 10% en peso con relación al peso total de la dispersión acuosa.

En la medida en la que usa unos polímeros pre-formados, permite librarse eficazmente del problema de inocuidad planteado más particularmente por el uso de monómeros que implica el uso de por lo menos un agente reticulante.

Por último, el procedimiento de la invención está ventajosamente exento de las dos limitaciones planteadas por la naturaleza de los disolventes y por su volumen de uso con los procedimientos mencionados anteriormente.

Nanocápsulas

En el sentido de la presente invención, el término "nanocápsulas" designa una estructura de tipo núcleo-corteza, es decir, una estructura constituida por un núcleo que forma o que contiene la materia a encapsular, núcleo que está recubierto por una corteza protectora continua e insoluble en agua. En otras palabras, se trata según la invención de nanocápsulas con núcleo lipídico rodeado de una corteza de naturaleza polimérica.

Las nanocápsulas según la invención pueden ser, por ejemplo, tales como se representan esquemáticamente en la figura 1.

Las nanocápsulas representadas en la figura 1 comprenden un núcleo (1), que comprende por lo menos un aceite, una corteza (2) de naturaleza polimérica y, llegado el caso, una fase lamelar externa (3).

Las nanocápsulas según la invención se distinguen en particular de las "nanoesferas" constituidas por una matriz polimérica porosa en la que la materia activa está absorbida y/o adsorbida.

Las nanocápsulas según la invención presentan ventajosamente un tamaño inferior o igual a 500 nm, más particularmente inferior o igual a 250 nm. Según un modo de realización particular, presentan un tamaño inferior o igual a 150 nm, incluso un tamaño inferior o igual a 125 nm, en particular inferior o igual a 100 nm, y en particular inferior o igual a 80 nm. Este tamaño se expresa en tamaño medio en intensidad proporcionada por un granulómetro Brookhaven de tipo BI 90 plus, cuyo principio de medición se basa en la difusión casi elástica de la luz (QELS).

Tal como se ha precisado anteriormente, la dispersión según la invención presenta un porcentaje de encapsulación significativamente superior al que presentan las dispersiones de nanocápsulas convencionales tales como las mencionadas anteriormente.

Este porcentaje de encapsulación expresado en peso de materia(s) encapsulada(s) es superior o igual a 10% en peso, expresado en peso de materia(s) encapsulada(s) con relación al peso total de dicha dispersión, y en particular superior o igual a 12,5% en peso, incluso superior o igual a 15% en peso, y más particularmente superior o igual a 17,5% en peso con relación al peso total de la dispersión.

La corteza de las nanocápsulas es de naturaleza polimérica, no reticulada, no hidrosoluble y no soluble en el aceite del núcleo.

De manera general, todos los polímeros, de origen natural o sintético, solubles en un disolvente no miscible en agua y en particular los que tienen un punto de fusión inferior al punto de ebullición del agua a la presión atmosférica (100ºC), pueden ser usados según la presente invención.

Estos polímeros pueden ser biodegradables, tal como por ejemplo los poliésteres, o no.

A título ilustrativo de polímeros que convienen para la invención, se pueden citar en particular:

- los polímeros de cianoacrilato de alquilo en C_2-C_{12}, y en particular en C_2-C_6, pudiendo ser el radical alquilo en particular seleccionado de entre los radicales etilo, n-butilo, hexilo, isobutilo e isohexilo,

- los polímeros formados por las poli-L-lactidas, las poli-DL-lactidas, los poliglicólidos y los copolímeros correspondientes, tales como copoli(DL-lactidas y glicólidos), copoli(glicólidos y caprolactonas) y similares,

- las policaprolactonas, tales como las policaprolactonas que tienen un punto de fusión comprendido entre 40 y 70ºC y de peso molecular comprendido entre 20.000 y 100.000, tales como por ejemplo las comercializadas por la compañía Solvay con las referencias comerciales CAPA 6806 (PM de 80.000), CAPA 6100 (PM de 10.000), CAPA 6506 (PM de 50.000), CAPA 6250 (PM de 25.000), CAPA 2803 (PM de 8.000), CAPA 2403 D (PM de 4.000),

- los polímeros del ácido 3-hidroxibutírico,

- los copolímeros de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo, por ejemplo los comercializados con la denominación RHODOPAS AX 8515® por la compañía RHONE POULENC,

- los copolímeros de ácido y de éster metacrílico, en particular de ácido metacrílico y de éster de ácido metacrílico, por ejemplo los comercializados con la denominación EUDRAGIT L 100® por la compañía ROHM PHARMA,

- el acetoftalato de polivinilo,

- el acetoftalato de celulosa,

- el copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo

- los polietilenvinilacetatos,

- los poliacrilonitrilos,

- las poliacrilamidas,

- los polietilenglicoles,

- los poli-(metacrilato de hidroxialquilo en C_1 a C_4) y en particular los poli-(metacrilato de hidroxietilo),

- los derivados de celulosa tales como los ésteres de celulosa y de por lo menos un ácido carboxílico en C_1 a C_4, en particular unos ésteres de celulosa mixtos de dos tipos de ácidos carboxílicos,

- el poliestireno y los copolímeros de estireno y de anhídrido maleico, los copolímeros de estireno y de ácido acrílico, los terpolímeros secuenciados estireno-etileno/butileno-estireno, los terpolímeros secuenciados estireno-etileno/propileno-estireno,

- los oligómeros estireno alquilalcohol,

- los terpolímeros de etileno, de acetato de vinilo y de anhídrido maleico,

- las poliamidas,

- los polietilenos,

- los polipropilenos,

- los organopolisiloxanos incluyendo los polidimetilsiloxanos,

- los poli(alquileno adipato) que engloba al mismo tiempo los homopolímeros de ácido adípico y de un alcano-diol y los copolímeros de tipo poli(éster éter), lineales o ramificados, obtenidos a partir de ácido adípico y de uno o de varios alcano-dioles y/o éteres-dioles y/o trioles; los alcano-dioles usados para la preparación de dichos poli(alquileno adipato) pueden ser unos alcano-dioles en C_2-C_6 de cadena lineal o ramificada seleccionados de entre el etilenglicol, el propilenglicol, el 1,3-propanodiol, el 1,4-butanodiol, el 1,5-pentanodiol, el 1,6 hexanodiol y el neopentilglicol. Los éteres-dioles son unos di-, tri- o tetra-(alquileno en C_2-C_4)-glicoles tales como el dietilenglicol, el trietilenglicol, el tetraetilenglicol, el dipropilenglicol, el tripropilenglicol, el tetrapropilenglicol, el dibutilenglicol, el tributilenglicol o el tetrabutilenglicol; a título de ejemplo, se pueden citar más particularmente los Fomrez® comercializados por la compañía Witco y los poli(etilen)adipato de la compañía Scientific Polymer Products; se pueden citar asimismo a título de ejemplo el Eastar Bio® de Eastman Chemical (poli(tetrametileno adipato co tereftalato) y el Ecoflex F BX 7011® de BASF (terpolímero butanodiol 1,4 ácido tereftálico y ácido adípico),

- los poliésteres poliol obtenidos mediante la policondensación de un ácido dicarboxílico alifático con por lo menos dos alcano-dioles o con por lo menos un alcano-diol y por lo menos un hidroxialquilo alcano-diol, con el ácido dicarboxílico alifático que puede ser el ácido adípico (ácido hexano-1,6-dioico); dichos polímeros se describen en particular en el documento FR 2 836 381,

- los polímeros siliconados de polisilsesquioxano, en particular un polialquilsilsesquioxano de fórmula $(R\text{-}SiO3/2)_{XO}$ en la que R representa un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico; por ejemplo del tipo $-C_nH_{2n+1}$, siendo n un número entero comprendido entre 1 y 20, en particular un radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo; o también un grupo arilo, en particular fenilo o tolilo; un grupo cicloalquilo, en particular ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; un grupo alquenilo, en particular vinilo o alilo; un grupo aralquilo, en particular 2-feniletilo o bencilo; pudiendo R comprender asimismo uno o varios átomos de halógeno, en particular de flúor o de cloro; preferentemente R es un radical metilo,

etilo, propilo o fenilo; y x es el número de motivos, y puede estar comprendido entre 1 y 10, en particular entre 1 y 4; a título de ejemplo, se pueden citar la Belsil PMS MK® de Wacker o la Resin KR 220® de Shin Etsu,

- los poliésteres dendríticos con función hidroxilo terminal en particular los descritos en el documento FR 2 790 405,

- los polímeros hidrodispersables pero sin embargo solubles en unos disolventes no miscibles en agua como por ejemplo: los poliésteres, poli(éster amidas), poliuretanos y copolímeros vinílicos que contienen unas funciones ácido carboxílico y/o sulfónico y en particular los descritos en el documento FR 2 787 729,

- los copolímeros bloques insolubles en agua a temperatura ambiente y sólidos a temperatura ambiente, que presentan por lo menos un bloque de uno de los polímeros anteriores, y

- sus mezclas.

Estos polímeros o copolímeros pueden presentar un peso molecular en peso comprendido entre 1.000 y 500.000 y en particular entre 1.500 y 100.000.

Convienen muy particularmente para la invención los poli(alquileno adipato), los organopolisiloxanos, las policaprolactonas, el acetoftalato de celulosa, el acetobutilato de celulosa, los ésteres de celulosa, el poliestireno, y sus derivados.

Evidentemente, el experto en la materia es capaz, por sus conocimientos, de ajustar el peso molecular del polímero seleccionado frente a su concentración en el disolvente con el fin de obtener una viscosidad de la mezcla compatible con una emulsificación satisfactoria.

Materia activa susceptible de ser encapsulada

En el sentido de la presente invención, el término "aceite" designa todas las sustancias grasas, líquidas a partir de 40ºC, naturales, vegetales o animales, o sintéticas que presentan o no una o varias actividades biológicas demostradas e insolubles en agua (menos de 2% en peso a temperatura ambiente).

A título ilustrativo y no limitativo de estos aceites, se pueden citar en particular los aceites vegetales ricos en insaturaciones tales como el aceite de borraja, los aceites de pescado, los filtros solares, las vitaminas E, F, K, sus ésteres, y sus mezclas.

Se pueden encapsular asimismo una o varias materias activas liposolubles que se solubilizarán en un aceite disolvente. Según esta variante, es la mezcla de por lo menos dos componentes incluso más, la que se encapsula. A título de ejemplo de estos principios activos liposolubles, se pueden citar las vitaminas tales como la vitamina A (retinol), la vitamina D, los carotenos, el β caroteno, el ácido salicílico, y sus derivados. Por ejemplo, se pueden usar a título de derivados del ácido salicílico los descritos en los documentos FR-A-2 581 542, EP-A-378 936 y EP-A-570 230, y en particular los ácidos n-octanoil-5-salicílico, n-decanoil-5-salicílico, n-dodecanoil-5-salicílico, n-octil-5-salicílico, n-heptiloxi-5-salicílico y n-heptiloxi-4-salicílico.

Por otra parte, se puede encapsular asimismo cualquier molécula con efecto terapéutico usada en el campo farmacéutico en la medida en la que presenta un carácter graso y/o una solubilidad suficiente en el aceite considerado. Así, puede tratarse de anti-inflamatorios, esteroides o no, de antifúngicos, de antibacterianos, de antibióticos, de antimitóticos, de anestésicos, de analgésicos, de antisépticos, de antivirales.

Pero puede tratarse asimismo de compuestos liposolubles activos en otros campos, como por ejemplo unos pesticidas o unos herbicidas.

Evidentemente, el porcentaje en aceite(s) y, llegado el caso, en materia(s) activa(s) liposoluble(s) (aceite o aceite+activo) solubilizado en el disolvente, depende de la solubilidad de éstos.

Generalmente, se ajusta de manera que el porcentaje de encapsulación pueda representar más de 10% y en particular de 10 a 40% del peso total de la dispersión acuosa.

Como se ha precisado anteriormente, las nanocápsulas según la invención se pueden preparar mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Este procedimiento según la invención implica en particular, sucesivamente

- la solubilización del aceite, del o de los polímero(s) y, llegado el caso, de la materia activa a encapsular en un medio disolvente orgánico, generalmente no acuoso,

- la formación de una pre-emulsión “medio disolvente orgánico en un medio acuoso” mediante la dispersión de este medio orgánico en un medio acuoso, y

- la homogeneización generalmente por alta presión de la pre-emulsión formada de manera que forma una dispersión acuosa de nanocápsulas.

El medio disolvente orgánico se elimina a continuación, generalmente mediante la evaporación a presión reducida, incluso una parte del agua, de manera que se obtiene una dispersión de nanocápsulas con la concentración deseada.

Según un modo de realización particular, la relación ponderal aceite/polímero usada en el medio disolvente orgánico es inferior o igual a 30/1 y en particular está comprendida entre 1/25 y 25/1.

Medio disolvente orgánico

Los medios disolventes orgánicos considerados según la invención son no miscibles en agua, por lo menos en parte. Más precisamente, su solubilidad en agua debe ser inferior a 10% en peso en agua a temperatura ambiente. Su punto de ebullición es necesariamente inferior al del agua, generalmente 100ºC a presión atmosférica. A título de ejemplo de disolvente que conviene para la invención, se pueden citar en particular el acetato de etilo, el acetato de butilo, el diclorometano, el ciclohexano, el heptano, el cloro-1-butano, el cloroformo, el formato de etilo, y sus mezclas.

La proporción en medio disolvente orgánico se puede ajustar de manera que constituya de 5 a 70% en peso del peso total de la pre-emulsión obtenida en la etapa c).

Tensoactivos

Con el fin de facilitar la emulsificación del medio disolvente orgánico que incorpora el aceite y, llegado el caso, la materia activa a encapsular, y dominar la estabilidad de la emulsión correspondiente, se desea generalmente usar por lo menos un tensoactivo, en particular un tensoactivo no iónico.

Este agente tensoactivo o esta mezcla de tensoactivos está generalmente presente entre 0,05% y 25% y en particular entre 1 y 20% en peso con relación al peso del medio disolvente orgánico a dispersar. Su valor HLB (Balance hidrófilo-lipófilo) está generalmente ajustado para ser favorable a la formación de las emulsiones de tipo aceite en agua.

Convienen en particular para la invención los agentes tensoactivos no iónicos siguientes:

- los alquiléster o éter de glicerol o de poliglicerol constituidos por 1 a 10 “motivos” glicerol y por lo menos por una cadena alquilo (ácido para los ésteres y alcohol para los éteres) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono. Puede estar saturada o insaturada y ramificada o no. A título de ejemplo, se puede citar el Nikkol DGMS® (monoestearato de diglicerol), el Nikkol decaglyn 21S® (diisoestearato de decaglicerol), el hexadeciléter de triglicerol,

- los ésteres mixtos de ácidos grasos o de alcohol graso, de ácido carboxílico y de gliceril seleccionados, por ejemplo, de entre los ésteres mixtos de ácido graso o de alcohol graso en C_8-C_{22} y de alfa-hidroxiácido y/o de ácido succínico con la glicerina y sus mezclas. A título de ejemplo, se puede citar el éster mixto de glicerina y de la mezcla de ácidos cítrico, láctico, linoleico y oleico (nombre CTFA: Glyceryl citrate/lactate/linoleate/oleate) comercializado por la compañía Hüls con la denominación Imwitor 375®; el éster mixto de ácido succínico y de alcohol isoestearílico con la glicerina (nombre CTFA: iostearyl diglyceryl succinate) comercializado por la compañía Hüls con la denominación Imwitor 780K®; el éster mixto de ácido cítrico y de ácido esteárico con la glicerina (nombre CTFA: Glyceryl stearate citrate) comercializado por la compañía Hüls con la denominación Imwitor 370®; el éster mixto de ácido láctico y de ácido esteárico con la glicerina (nombre CTFA: Glyceryl stearate lactate) comercializado por la compañía Danisco con la denominación Lactodan B30® o Rylo LA30®,

- los ésteres grasos etoxilados o ésteres grasos etoxilados que comprenden de 2 a 50 unidades de óxido de etileno y por lo menos una cadena alquilo (ácido para los ésteres y alcohol para los éteres) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono. Puede estar saturada o insaturada y ramificada o no. A título de ejemplo, se citará la serie de los Brij® (alcoholes grasos etoxilados) comercializada por la compañía Uniqema, la serie de los Myrj® (estearatos etoxilados) comercializada por la compañía Uniqema y el isoestearato de PEG400 también comercializado por Uniqema.

- los ésteres grasos de sorbitán, oxietilenados o no. Comprenden por lo menos un motivo sorbitán y en el caso en el que están oxietilenados, de 2 a 50 motivos de óxido de etileno, y por lo menos una cadena alquilo (ácido graso) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono. Puede estar saturada o insaturada y ramificada o no. A título de ejemplo, se citarán las series de los Span® (ésteres de sorbitán) y de los Tween® (ésteres de sorbitán oxietilenados) comercializados por Uniqema,

- los ésteres grasos de azúcar o éteres grasos de azúcar. El tensoactivo usado se selecciona por ejemplo de entre los ésteres de ácido grasos en C_8 a C_{22} de sacarosa, maltosa, glucosa y fructosa, los ésteres de ácidos grasos en C_{14} a C_{22} y de metilglucosa, los alquilpoliglucósidos, y sus mezclas. La o las cadena(s) alquilo puede(n) ser saturada(s) o insaturada(s) y ramificada(s) o no.

Los ácidos grasos en C_8-C_{22} o en C_{14}-C_{22} que forman el motivo graso de los ésteres que se pueden utilizar en la composición de la invención, comprenden por lo menos una cadena alquilo lineal saturada o no saturada, que comprende respectivamente de 8 a 22 o de 14 a 22 átomos de carbono. El motivo graso de los ésteres se puede seleccionar en particular de entre los estearatos, behenatos, araquidonatos, palmitatos, miristatos, lauratos, capratos, y sus mezclas. Se usan en particular unos estearatos.

Se pueden citar, a título de ejemplo de ésteres o de mezclas de ésteres de ácido graso y de sacarosa, de maltosa, de glucosa o de fructosa, el monoestearato de sacarosa, el diestearato de sacarosa, el triestearato de sacarosa, y sus mezclas, tales como los productos comercializados por la compañía Croda con la denominación Crodesta® F50, F70, F110, F160 que tienen respectivamente un HLB (Balance hidrófilo lipófilo) de 5, 7, 11 y 16; y a título de ejemplo de ésteres o de mezclas de ésteres de ácido graso y de metilglucosa, el diestearato de metilglucosa y de poliglicerol-3, vendido por la compañía Goldschmidt con la denominación de Tego-care 450®. Se pueden citar asimismo los monoésteres de glucosa o de maltosa tales como el o-hexadecanoil-6-D-glucósido de metilo y el o-hexadecanoil-6-D-maltósido.

Los éteres de alcohol graso y de azúcar, que se pueden utilizar como tensoactivos en la composición según la invención se pueden seleccionar en particular de entre el grupo constituido por los éteres o mezclas de éteres de alcohol graso en C_8-C_{22} y de glucosa, de maltosa, de sacarosa o de fructosa, y los éteres o mezclas de éteres de alcohol graso en C_{14}-C_{22} y de metilglucosa. Son en particular unos alquilpoliglucósidos.

Los alcoholes grasos en C_8-C_{22} o en C_{14}-C_{22} que forman el motivo graso de los éteres que se pueden utilizar según la invención comprenden una cadena alquilo lineal saturada o no saturada, que comprende respectivamente de 8 a 22 o de 14 a 22 átomos de carbono. El motivo graso de los éteres se puede seleccionar en particular de entre los motivos decilo, cetilo, behenilo, araquidilo, estearilo, palmitilo, miristilo, laurilo, caprilo, hexadecanoilo y sus mezclas tales como cetearilo.

A título de ejemplo de éteres de alcohol graso y de azúcar, se pueden citar los alquilpoliglucósidos tales como el decilglucósido y el laurilglucósido comercializados por ejemplo por la compañía Henkel con las denominaciones respectivas Plantaren 2000® y Plantaren 1200®, el cetoestearilglucósido eventualmente en mezcla con el alcohol cetoestearílico, comercializado por ejemplo con la denominación Montanov 68® por la compañía Seppic, con la denominación Tegocare CG90® por la compañía Goldschmidt y con la denominación Emulgade KE3302® por la compañía Henkel, así como el araquidilglucósido, por ejemplo en forma de la mezcla de alcoholes araquídico y behénico y de araquidilglucósido comercializado con la denominación Montanov 202® por la compañía Seppic,

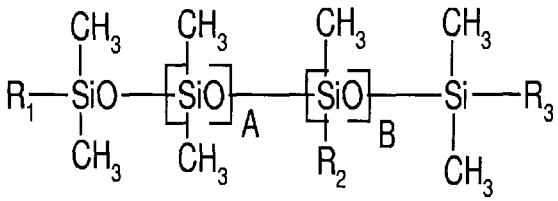
- los copolímeros bloques de óxido de etileno y de óxido de propileno. Los copolímeros bloques de óxido de etileno y de óxido de propileno, que se pueden utilizar como tensoactivos en las composiciones según la invención se pueden seleccionar en particular de entre los copolímeros bloques de fórmula (A):

$$HO(C_2H_4O)_x(C_3H_6O)_y(C_2H_4O)_zH \qquad (A)$$

en la que x, y y z son unos números enteros, tales que x+z puede estar comprendido entre 2 y 280 y puede estar comprendido entre 14 y 100. Estos polímeros están comercializados en particular con el nombre de Pluronic® o Lutrol® por BASF, Symperonic® por Uniqema,

- las lecitinas de soja o de huevo hidrogenadas o no, enriquecidas con fosfatidilcolina o no,

- los tensoactivos siliconados que comprenden por lo menos una cadena oxietilenada y/o oxipropilenada. Se pueden citar, a título de ejemplo, los descritos en las patentes US-A-5.364.633 y US-A-5.411.744, y en particular un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R_1, R_2, R_3, independientemente unos de otros, representan un radical alquilo en C_1-C_6 o un radical $-(CH_2)_x-(OCH_2CH_2)_y-(OCH_2CH_2CH_2)_z-OR_4$, no siendo por lo menos un radical R_1, R_2 o R_3 un radical alquilo; siendo R_4 un hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo;

A es un número entero comprendido entre 0 y 200;

B es un número entero comprendido entre 0 y 50; con la condición de que A y B no sean iguales a cero al mismo tiempo;

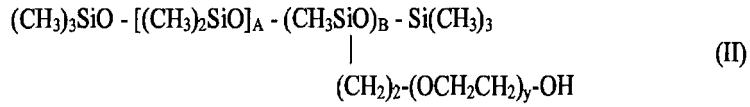
x es un número entero comprendido entre 1 y 6;

y es un número entero comprendido entre 1 y 30;

z es un número entero comprendido entre 0 y 5.

Según un modo de realización particular, en el compuesto de fórmula (I), el radical alquilo es un radical metilo, x es un número entero comprendido entre 2 y 6, e y es un número entero comprendido entre 4 y 30.

Se pueden citar, a título de ejemplo de tensoactivos siliconados de fórmula (I), los compuestos de fórmula (II):



(II)

en la que A es un número entero comprendido entre 20 y 105, B es un número entero comprendido entre 2 y 10, e y es un número entero comprendido entre 10 y 20. Se pueden citar asimismo a título de ejemplo de tensoactivos siliconados de fórmula (I), los compuestos de fórmula (III):

$$HO-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_3-[(CH_3)_2SiO]_{A'}-(CH_2)_3-(OCH_2CH_2)_y-OH \qquad (III)$$

en la que A' e y son unos números enteros comprendidos entre 10 y 20.

Se pueden usar como compuestos de la invención los vendidos por la compañía Dow Corning con las denominaciones DC 5329, DC 7439-146, DC 2-5695 y Q4-3667. Los compuestos DC 5329, DC 7439-146, DC 2-5695 son unos compuestos de fórmula (II) en la que respectivamente A es 22, B es 2 e y es 12; A es 103, B es 10 e y es 12; A es 27, B es 3 e y es 12. El compuesto Q4-3667 es un compuesto de fórmula (III) en la que A es 15 e y es 13. Pero también:

- los citratos de alquiléter,
- los alquenilsuccinatos alcoxilados,
- los alquenilsuccinatos de glucosa alcoxilados,
- los alquenilsuccinatos de metilglucosa alcoxilados.

Estos tensoactivos se pueden usar solos o en asociación. Su porcentaje, con relación a la fase grasa encapsulada (después de la evaporación del disolvente) puede estar comprendido entre 0,1 y 30% en peso.

Con el fin de perfeccionar la estabilidad de esta emulsión, incluso de reducir un poco más el tamaño de las gotas del medio disolvente orgánico, se puede añadir ventajosamente entre 0,01 y 5% en peso con relación al peso total de la dispersión, de por lo menos un tensoactivo iónico, soluble en agua y que tiene una HLB superior a 11. Este tipo de tensoactivo iónico parece que genera una carga eléctrica en la superficie de las nanocápsulas y favorece así la manifestación de repulsiones electrostáticas entre sí. Este o estos tensoactivo(s) iónico(s), aniónico(s) o catiónico(s) se puede(n) seleccionar de entre:

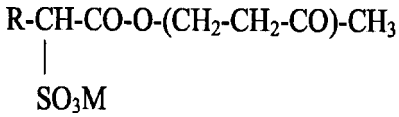
- los lípidos amfifilos aniónicos como:
  - las sales alcalinas del dicetil- y del dimiristil-fosfato,
  - las sales alcalinas del colesterol sulfato,
  - las sales alcalinas del colesterol fosfato,

- los lipoaminoácidos y sus sales tales como los acilglutamatos mono- y disódicos tales como la sal disódica del ácido N-estearoil-L-glutámico comercializado con la denominación Amisoft HS21P por la compañía AJINOMOTO,

- las sales de sodio del ácido fosfatídico,

- los fosfolípidos,

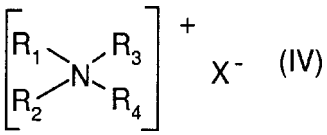
- los derivados alquilsulfónicos, en particular de fórmula:



en la que R representa unos radicales alquilo en C_{16}-C_{22}, en particular los radicales $C_{16}H_{33}$ y $C_{18}H_{37}$ tomados en mezcla o separadamente, y M es un metal alcalino o alcalino-térreo tal como el sodio,

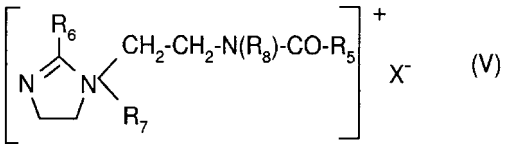
- los lípidos anfifilos catiónicos de tipo sales de amonio cuaternario, aminas grasas y sus sales tales como por ejemplo:

  - las sales de amonio cuaternario de fórmula general (IV) siguiente:



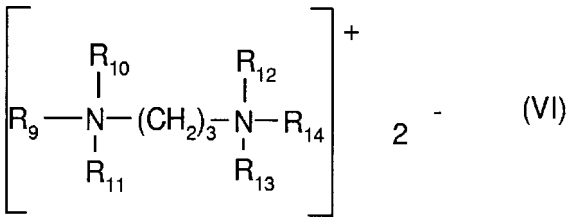
en la que los radicales R_1, R_2, R_3 y R_4 pueden ser idénticos o diferentes, representan un radical alifático, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 30 átomos de carbono, o un radical aromático tal como arilo o alquilarilo. Los radicales alifáticos pueden comprender unos heteroátomos tales como en particular el oxígeno, el nitrógeno, el azufre y los halógenos. Los radicales alifáticos se seleccionan por ejemplo de entre los radicales alquilo, alcoxi, polioxialquileno (C_2-C_6), alquilamida, alquil(C_{12}-C_{22})amida, alquilo(C_2-C_6), alquil(C_{12}-C_{22})acetato, hidroxialquilo, que comprenden aproximadamente 1 a 30 átomos de carbono; X es un anión seleccionado de entre el grupo de los halogenuros, fosfatos, acetatos, lactatos, alquil(C_2-C_6)sulfatos, alquil- o alquilarilsulfonatos. Como sales de amonio cuaternario de fórmula (IV), se prefieren, por una parte, los cloruros de tetraalquilamonio tales como, por ejemplo, los cloruro de dialquildimetilamonio o de alquiltrimetilamonio, en los que el radical alquilo comprende aproximadamente 12 a 22 átomos de carbono, en particular los cloruros de beheniltrimetilamonio, de diestearildimetil-amonio, de cetiltrimetil-amonio, de bencil-dimetil-estearil-amonio o también, por otra parte, el cloruro de estearamidopropildimetilo (acetato de miristilo) amonio vendido con la denominación "CERAPHYL 70®" por la compañía VAN DYK.

  - las sales de amonio cuaternario del imidazolinio, tales como por ejemplo los de fórmula (V) siguiente:



en la que R_5 representa un radical alquenilo o alquilo que comprende de 8 a 30 átomos de carbono, por ejemplo derivado de los ácidos grasos del sebo; R_6 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono o un radical alquenilo o alquilo que comprende de 8 a 30 átomos de carbono; R_7 representa un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono; R_8 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono; X es un anión seleccionado de entre el grupo de los halogenuros, de los fosfatos, de los acetatos, de los alquilsulfatos, de los alquil- o alquilarilsulfonatos. Preferentemente, R_5 y R_6 designan una mezcla de radicales alquenilo o alquilo que comprenden de 12 a 21 átomos de carbono, por ejemplo derivados de los ácidos grasos del sebo, R_7 designa un radical metilo, R_6 designa el hidrógeno. Dicho producto está por ejemplo vendido con la denominación "REWOQUAT W 75" por la compañía REWO,

- las sales de diamonio cuaternario de fórmula (VI) siguiente:



(VI)

en la que R_9 designa un radical alifático que comprende aproximadamente de 16 a 30 átomos de carbono; R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} se seleccionan de entre el hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono; y X es un anión seleccionado de entre el grupo de los halogenuros, de los acetatos, de los fosfatos, de los nitratos y de los metilsulfatos. Dichas sales de diamonio cuaternario comprenden en particular el dicloruro de propano sebo diamonio.

El porcentaje de tensoactivo iónico cuando está asociado al (a los) tensoactivo(s) no iónico(s) presente(s) en el medio acuoso, está generalmente ajustado de manera que representa de 2 a 100% en peso del peso de éste.

La etapa c) se realiza mediante la dispersión del medio disolvente orgánico (a) en el medio acuoso (b). Esta dispersión se realiza en unas condiciones tales que se obtenga una pre-emulsión.

En el sentido de la presente invención, esta pre-emulsión cualifica un estado en el que el medio orgánico (a) está presente en forma de gotitas de tamaño comprendido entre 500 nm y 10 μm, en particular entre 1 y 5 μm en el seno del medio acuoso que constituye la fase continua. El tamaño de las gotitas se puede controlar en particular con la ayuda de un granulómetro láser con difusión de luz.

La formación de la dispersión de las nanocápsulas esperadas se realiza durante la etapa (d) sometiendo esta pre-emulsión a una agitación con efecto cizallante, por ejemplo a por lo menos 10.000 rpm o con efecto de cavitación. Según un modo de realización particular, esta agitación se obtiene pasando la pre-emulsión por un homogeneizador denominado de alta presión, generalmente a una presión de 50 a 1.500 bares, en particular de 200 a 1.200 bares y en particular superior a 400 bares. Este efecto de cizallamiento se puede obtener asimismo con la ayuda de un dispositivo de ultrasonidos tal como el Sonitube de la compañía SODEVA.

El medio disolvente orgánico contenido en esta emulsión se elimina a continuación, generalmente mediante evaporación según unas técnicas habituales, por ejemplo con la ayuda de un evaporador rotativo a presión reducida. Esta evaporación se puede llevar hasta la evaporación de una fracción de la fase acuosa, índice de la eliminación total del medio disolvente orgánico.

Al final de esta etapa, se obtiene una dispersión de nanocápsulas de acuerdo con la invención.

La presente invención tiene asimismo por objeto el uso de una dispersión de nanocápsulas de acuerdo con la invención para la preparación de una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.

Las nanocápsulas según la invención se pueden introducir en cualquier tipo de formulación galénica líquida, semi-sólida, incluso sólida. Puede tratarse en particular de geles, de emulsiones de aceite/agua, agua/aceite, múltiples (agua/aceite/agua, aceite/agua/aceite), de sueros o de lociones. Se puede, por ejemplo, introducir de 0,5 a 60% de una dispersión acuosa de nanocápsulas según la invención en una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos una dispersión acuosa de nanocápsulas según la invención.

Las formulaciones descritas que contienen unas nanocápsulas pueden estar destinadas en particular a los cuidados y/o al maquillaje del cabello, de la piel y de las uñas.

Por otro lado, las nanocápsulas de la presente invención se pueden usar con fines farmacéuticos para la vectorización de medicamento, por vía oral, peritoneal, intravenosa, intramuscular u oftálmica.

Los ejemplos que se muestran a continuación se presentan a título ilustrativo y no limitativo del campo de la invención.

El conjunto de las dispersiones acuosas que figuran en los ejemplos siguientes ha sido preparado según el protocolo siguiente:

Se realiza una pre-emulsión de tipo medio disolvente orgánico/agua con la ayuda de un agitador de tipo Ultra Turrax (Ika) durante 5 min. a 10.000 rpm y después se homogeneiza con la ayuda de un homogeneizador de alta presión

de tipo Soavi OBL 20, 2 veces a 500 bares de manera que se obtiene la dispersión de nanocápsulas esperada. El disolvente se elimina a presión reducida con la ayuda de un evaporador rotativo así como una cierta cantidad de agua.

Ejemplo 1

Preparación de nanocápsulas de aceite de macadamia

- Medio disolvente líquido

Aceite de macadamia	25,0 g
Lecitina de soja	5,0 g
Poliéster isoftálico (AQ38S de Eastman Chemical)	5,0 g
Diclorometano	125 ml

- Medio acuoso

Agua destilada	500 ml
Poloxamer 338 (comercializado por BASF)	2,5 g

En este ejemplo, después de la evaporación del diclorometano, se obtienen unas nanocápsulas de 115 nm, perfectamente estables después de 2 meses a 45ºC. La dispersión acuosa final contiene 5% en peso de aceite y 1% en peso de polímero, con relación al peso total de la dispersión.

Ejemplo 2

Preparación de nanocápsulas de aceite de semilla de algodón

- Medio disolvente orgánico

Aceite de semilla de algodón	37,5 g
Belsil PMS MK (Wacker)	3,0 g
Dimeticona copoliol (DC 2-5695 de Dow Corning)	6,0 g
Diclorometano	250 ml

- Medio acuoso

Agua destilada	375 ml
Ácido N-estearoil-L-glutámico disódico (Amisoft HS21P de Ajinomoto)	3,0 g

Según el modo de funcionamiento descrito anteriormente, se obtiene una dispersión de nanocápsulas que presentan un tamaño medio de 98 nm dispersada en 300 ml de agua. La dispersión acuosa contiene 12,5% en peso de aceite de algodón y 1% en peso de polímero. Estas cápsulas son perfectamente estables después de 2 meses a 45ºC.

Ejemplo 3

Preparación de nanocápsulas de vitamina E

- Medio disolvente orgánico

Acetato de vitamina E	75,0 g
Acetobutirato de celulosa (CAB-381-0,5 Eastman)	11,25 g
Dimeticona copoliol (DC2-5695 de Cow Dorning)	3,75 g
Diclorometano	250 ml

- Medio acuso

Agua destilada	375 ml
Ácido N-estearoil-L-glutámico disódico (Amisoft HS21P de Ajinomoto)	1,875 g

Después de la evaporación del diclorometano, se obtiene una dispersión de nanocápsulas que presentan un tamaño medio de 124 nm y son perfectamente estables después de 2 meses a 45ºC. La dispersión acuosa contiene 20% en peso de aceite y 3% en peso de polímero.

Ejemplo 4

Preparación de nanocápsulas de palmitato de isocetilo

- Medio disolvente orgánico

Palmitato de isocetilo	56,25 g
Policaprolactona (CAPA6100 de SOLVAY)	7,5 g
Dimeticona copoliol (DC2-5695 de Dow Corning)	3,75 g
Diclorometano	250 ml

- Medio acuoso

Agua destilada	375 ml
Ácido N-estearoil-L-glutámico disódico (Amisoft HS21P de Ajinomoto)	1,875 g

Después de la evaporación del diclorometano, se obtiene una dispersión de nanocápsulas que presentan un tamaño medio de 103 nm y son perfectamente estables después de 2 meses a 45ºC. La dispersión acuosa contiene 15% en peso de aceite y 2% en peso de polímero.

Ejemplo 5

Preparación de nanocápsulas de vitamina E

- Medio disolvente orgánico

Acetato de vitamina E	75,0 g
Eastar Bio® de Eastman Chemical (poli(tetrametileno adipato co tereftalato)	3,75 g
Dimeticona copoliol (DC2-5695 de Dow Corning)	3,75 g
Diclorometano	250 ml

- Medio acuoso

Agua destilada	375 ml
Ácido N-estearoil-L-glutámico disódico (Amisoft HS21P de Ajinomoto)	1,875 g

Después de la evaporación del diclorometano, se obtiene una dispersión acuosa de nanocápsulas de tamaño medio de 240 nm perfectamente estables después de 2 meses a 45ºC. La dispersión acuosa contiene 20% en peso de aceite y 1% en preso de polímero.

REIVINDICACIONES

1. Dispersión acuosa de nanocápsulas de tipo núcleo/corteza, en las que:

- el núcleo comprende por lo menos un aceite,

- la corteza que recubre el núcleo es de naturaleza polimérica, no reticulada, no hidrosoluble y no soluble en el aceite de dicho núcleo, presentando dichas nanocápsulas un tamaño inferior o igual a 500 nm y presentando un porcentaje de encapsulación superior o igual a 10% en peso expresado en peso de materia(s) encapsulada(s) con relación al peso total de dicha dispersión.

2. Dispersión acuosa según la reivindicación 1, **caracterizada** porque las nanocápsulas presentan un tamaño medio inferior o igual a 250 nm, incluso inferior o igual a 150 nm, y más particularmente inferior o igual a 100 nm.

3. Dispersión acuosa según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el porcentaje de encapsulación es superior o igual a 12,5% en peso, incluso superior o igual a 15% en peso, y más particularmente superior o igual a 17,5% en peso con relación al peso total de la dispersión.

4. Dispersión acuosa según la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizada** porque el polímero de la corteza de las nanocápsulas tiene un peso molecular en peso comprendido entre 1.000 y 500.000, y en particular entre 1.500 y 100.000.

5. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el polímero de la corteza de las cápsulas presenta un punto de fusión inferior a 100ºC.

6. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la corteza de las nanocápsulas comprende por lo menos un polímero seleccionado de entre:

- los polímeros de cianoacrilato de alquilo en C_2-C_{12},

- las poli-L-lactidas, las poli-DL-lactidas, los poliglicólidos y los copolímeros correspondientes,

- las policaprolactonas,

- los polímeros del ácido 3-hidroxibutírico,

- los copolímeros de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo,

- el acetoftalato de polivinilo, el acetoftalato de celulosa,

- el copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo,

- los polietilenvinilacetatos,

- los copolímeros de ácido y de éster metacrílico,

- los poliacrilonitrilos,

- las poliacrilamidas,

- los polietilenglicoles,

- los poli-(metacrilato de hidroxialquilo en C_1 a C_4),

- los derivados de celulosa,

- el poliestireno y sus copolímeros,

- los oligómeros estireno alquilalcohol,

- los terpolímeros de etileno, de acetato de vinilo y de anhídrido maleico,

- las poliamidas,

- los polietilenos,

- los polipropilenos,

- los organopolisiloxanos,
- los poli(alquileno adipato),
- los poliésteres poliol,
- los polímeros siliconados de polisilsesquioxano,
- los poliésteres dendríticos con función hidroxilo terminal, y
- sus mezclas.

7. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque el polímero de la corteza de las nanocápsulas se selecciona de entre:

- las policaprolactonas,
- el acetato-ftalato de polivinilo, el acetato-ftalato de celulosa,
- los copolímeros de ácido y de éster metacrílico,
- los derivados de celulosa,
- el poliestireno y sus copolímeros,
- las poliamidas,
- los organopolisiloxanos,
- los poli(alquileno adipato), y
- sus mezclas.

8. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el o los aceite(s) presente(s) en el núcleo de las nanocápsulas es líquido a partir de una temperatura de 40ºC.

9. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el aceite encapsulado en el núcleo de dichas nanocápsulas se selecciona de entre los aceites vegetales ricos en insaturaciones, en particular el aceite de borraja, los aceites de pescado, los filtros solares, las vitaminas E, F, K, sus ésteres, y sus mezclas.

10. Dispersión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el aceite encapsulado en las nanocápsulas comprende además por lo menos una materia activa liposoluble.

11. Dispersión acuosa según la reivindicación 10, **caracterizada** porque dicha materia activa liposoluble se selecciona de entre los antibióticos, los antifúngicos, los anestésicos, los analgésicos, los antisépticos, los antivirales, los pesticidas, los herbicidas, y sus mezclas.

12. Dispersión acuosa según la reivindicación 10 u 11, **caracterizada** porque dicha materia activa liposoluble se selecciona de entre las vitaminas, en particular la vitamina A, la vitamina D, los carotenos, el β-caroteno, el ácido salicílico, y sus derivados.

13. Procedimiento de preparación de una dispersión acuosa de nanocápsulas de tipo núcleo/corteza cuyo núcleo comprende por lo menos un aceite, y la corteza que recubre el núcleo es de naturaleza polimérica no hidrosoluble, no soluble en el o en los aceite(s) de dicho núcleo, que comprende las etapas que consiste en:

a) preparar un medio disolvente orgánico líquido monofásico que comprende por lo menos:
   - un disolvente orgánico, que presenta una temperatura de ebullición inferior o igual a 100ºC,
   - un polímero soluble en dicho medio disolvente,
   - un aceite, que contiene si es necesario por lo menos una materia activa liposoluble, y
   - un tensoactivo no iónico,

b) preparar un medio acuoso que contiene por lo menos un tensoactivo no iónico y, llegado el caso, un tensoactivo iónico,

c) dispersar el medio orgánico (a) en el medio acuoso (b) de manera que se obtiene una pre-emulsión,

d) someter la pre-emulsión obtenida en (c) a una homogeneización de manera que se obtiene la formación de una dispersión acuosa de nanocápsulas de tamaño medio inferior o igual a 500 nm,

e) evaporar el disolvente orgánico, presentando la dispersión acuosa obtenida al final de la etapa e) un porcentaje de encapsulación superior o igual a 10% en peso, de materia(s) encapsulada(s) con relación al peso total de dicha dispersión, y

f) recuperar dicha dispersión acuosa de nanocápsulas así obtenida.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque las nanocápsulas obtenidas en la etapa d) presentan un tamaño medio inferior o igual a 250 nm, en particular inferior o igual a 150 nm.

15. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 14, **caracterizado** porque la dispersión acuosa obtenida al final de la etapa e) presenta un porcentaje de encapsulación superior o igual a 12,5% en peso, incluso superior o igual a 15% en peso con relación al peso total de la dispersión acuosa.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizado** porque la relación ponderal aceite/polímero de la etapa a) es inferior o igual a 30/1.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, **caracterizado** porque la proporción de medio disolvente orgánico usada en la etapa a) se ajusta de manera que constituye de 5 a 70% en peso del peso total de la pre-emulsión obtenida al final de la etapa c).

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, **caracterizado** porque el disolvente se selecciona de entre el acetato de etilo, el acetato de butilo, el diclorometano, el ciclohexano, el heptano, el cloro-1-butano, el cloroformo, el formato de etilo, y sus mezclas.

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, **caracterizado** porque el polímero es tal como el definido según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, **caracterizado** porque el aceite es tal como el definido según la reivindicación 8 ó 9.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, **caracterizado** porque la materia activa liposoluble es tal como la definida según la reivindicación 12 ó 13.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, **caracterizado** porque el tensoactivo no iónico de las etapas a) y b) está presente en un contenido comprendido entre 0,05 y 25% en peso, en particular entre 1 y 20% en peso con relación al peso del medio disolvente orgánico.

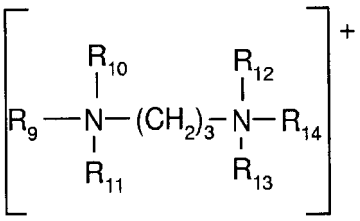
23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, **caracterizado** porque el tensoactivo no iónico de las etapas a) y b) se selecciona de entre:

- los alquil éster o éter de glicerol o de poliglicerol constituidos por 1 a 10 “motivos” glicerol y por lo menos por una cadena alquilo (ácido para los ésteres y alcohol para los éteres) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono,
- los ésteres mixtos de ácidos grasos o de alcohol graso, de ácido carboxílico y de glicerilo,
- los ésteres grasos etoxilados o ésteres grasos etoxilados que comprenden de 2 a 50 unidades de óxido de etileno y por lo menos una cadena alquilo (ácido para los ésteres y alcohol para los éteres) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono.
- los ésteres grasos de sorbitán, oxietilenados o no, que comprenden por lo menos un motivo sorbitán y en el caso en el que están oxietilenados, entre 2 y 50 motivos de óxido de etileno, y por lo menos una cadena alquilo (ácido graso) que tiene de 12 a 22 átomos de carbono,
- los ésteres grasos de azúcar o éteres grasos de azúcar,
- los éteres de alcohol graso y de azúcar,
- los copolímeros bloques de óxido de etileno y de óxido de propileno,
- las lecitinas de soja o de huevo hidrogenadas o no, enriquecidas con fosfatidilcolina o no,
- los tensoactivos siliconados que comprenden por lo menos una cadena oxietilenada y/o oxipropilenada, y
- sus mezclas.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, **caracterizado** porque el medio acuoso de la etapa b) comprende por lo menos un tensoactivo iónico presente a razón de 2 a 100% en peso con relación al peso de tensoactivo no iónico.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 24, **caracterizado** porque dicho tensoactivo iónico de la etapa b) se selecciona de entre:

- las sales alcalinas del dicetil- y del dimiristilfosfato,
- las sales alcalinas del colesterol sulfato,
- las sales alcalinas del colesterol fosfato,
- los lipoaminoácidos y sus sales,
- las sales de sodio del ácido fosfatídico,
- los fosfolípidos,
- los derivados alquilsulfónicos.
- las sales de amonio cuaternario,
- las sales de amonio cuaternario del imidazolinio,
- las sales de diamonio cuaternario de fórmula (VI) siguiente:



(VI)

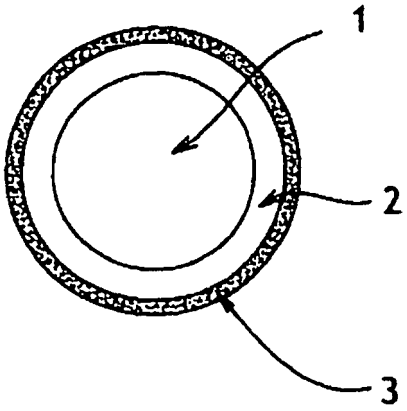
- en la que R_9 designa un radical alifático que comprende aproximadamente de 16 a 30 átomos de carbono; R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} se seleccionan de entre el hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono; y X es un anión seleccionado de entre el grupo de los halogenuros, de los acetatos, de los fosfatos, de los nitratos y de los metilsulfatos, y
- sus mezclas.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 25, **caracterizado** porque la homogeneización se efectúa con la ayuda de un homogeneizador de alta presión, en particular una presión comprendida entre 50 y 1.500 bares, y en particular comprendida entre 200 y 1.200 bares, o mediante ultrasonidos.

27. Dispersión de nanocápsulas obtenida según el procedimiento definido según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 26.

28. Uso de una dispersión acuosa de nanocápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 27 para la preparación de una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.

29. Composición cosmética, dermatológica o farmacéutica, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable por lo menos una dispersión acuosa tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 27.


1
2
3