



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 347**

51 Int. Cl.:  
**C08B 37/08** (2006.01)  
**C08L 5/08** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**C08B 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02792233 .5**  
86 Fecha de presentación : **08.11.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1442066**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Composiciones que comprenden quitosán en forma de nanofibras.**

30 Prioridad: **09.11.2001 GB 0126923**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73 Titular/es: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**  
**One Procter & Gamble Plaza**  
**Cincinnati, Ohio 45202, US**

72 Inventor/es: **Davison, Gordon Robert;**  
**Konig, Axel;**  
**Gibbons, Clyde;**  
**Ripley, Mark Brian;**  
**MacGilp, Neil Archibald;**  
**Milich, Georgina Lyndsey Claire y**  
**Pretswell, Emma Louise**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 287 347 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones que comprenden quitosán en forma de nanofibras.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones de quitosán, especialmente a composiciones de quitosán que comprenden nanoquitosán. Las composiciones presentan mejor actividad biológica, mejor solubilidad y otras propiedades que el quitosán tradicional. La invención se refiere asimismo a un proceso para fabricar las composiciones y a las utilidades de estas.

**Antecedentes de la invención**

La quitina es el constituyente principal de las conchas de los crustáceos y es el biopolímero natural más abundante después de la celulosa. El quitosán es un derivado de la quitina y puede formarse por desacetilación de la quitina. El quitosán comercial se presenta en una gran variedad de pesos moleculares (p. ej., 1,7E-20 g [10 kDa] - 1,7E-18 g [1.000 kDa]) y tiene normalmente un grado de desacetilación en el intervalo de 70% a 90%. El quitosán se utiliza para múltiples aplicaciones, incluyendo el cuidado de las plantas, aditivos cosméticos, alimentos y suplementos nutricionales y tratamiento médico.

Las propiedades y aplicaciones del quitosán están fuertemente vinculadas a su morfología, estructura y tamaño, y estas están directamente relacionadas con el proceso utilizado para la obtención del quitosán. Para mayor claridad, en la presente memoria se denomina quitosán primario al quitosán obtenido como producto inicial a partir de la quitina y quitosán modificado al quitosán obtenido del tratamiento subsiguiente de este quitosán primario.

El quitosán tradicional primario o modificado tiene una solubilidad limitada, una superficie interna limitadamente desarrollada, un tamaño de partículas grande, un valor de retención de agua bajo y una disponibilidad biológica limitada. El quitosán tradicional es generalmente semicristalino y únicamente soluble en medio ácido, de forma típica en un intervalo de pH de 1 a 5; esto limita la formulación homogénea. Otro inconveniente del quitosán tradicional es que no presenta una actividad biológica óptima, principalmente debido a su naturaleza semicristalina densa en forma sólida.

En la técnica se conocen procesos para obtener quitosán modificado. Por ejemplo, la US 01/15182 codependiente describe un proceso para la producción de quitosán microcristalino. El proceso conlleva la disolución de quitosán primario en una solución acuosa ácida seguida de la neutralización de la solución, obteniéndose un gel acuoso que contiene quitosán microcristalino precipitado. Según US 01/15182 el tamaño de las partículas microcristalinas de quitosán varía en un intervalo de 2 a 20  $\mu\text{m}$  y estas tienen una solubilidad en agua de al menos el 90% a pH 6 después de 24 horas.

Para algunas aplicaciones se prefiere utilizar quitosán en forma de nanopartículas, no solo porque es más fácilmente activo para uso biológico, sino también porque presenta mayor solubilidad y una configuración más abierta y finamente dividida. En varios documentos del estado de la técnica se describen procesos para obtener quitosán en forma de nanopartículas. Por ejemplo, el documento WO 01/32751 describe un proceso para producir quitosán en forma de nanopartículas con diámetros de partícula en el intervalo de 10 a 1.000 nm. Según la invención del estado de la técnica, el quitosán se disuelve en un medio acuoso ácido y el pH de la solución se aumenta en presencia de un modificador de superficie hasta un punto, en el que precipita el quitosán. Uno de los inconvenientes de este proceso es que el quitosán en forma de nanopartículas tiene un gran contenido de modificador de superficie. Esto puede ser perjudicial para algunas aplicaciones como la aplicación farmacéutica y la aplicación cosmética, porque el modificador de superficie puede irritar los tejidos humanos y para aplicaciones en las plantas, porque el modificador de superficie puede ser fitotóxico para las plantas. Además, la actividad del quitosán en forma de nanopartículas obtenido según este procedimiento puede quedar reducida, porque el modificador tipo sustancia activa de la superficie puede rebajar la fácil disponibilidad del quitosán en forma de nanopartículas, lo cual es importante en el caso de aplicaciones antimicrobianas (antibacterianas, anti-fúngicas y anti-víricas).

El documento WO 00/47177 describe un proceso para la producción de quitosán en forma de nanopartículas con diámetros de partícula en el intervalo de 10 a 300 nm. Se utiliza preferiblemente un proceso de gas antidisolvente (GAS), en el que se disuelve el quitosán en disolvente y en un gas ( $\text{CO}_2$ ) miscible con el disolvente e inmiscible con el quitosán, para reducir la densidad aparente de la solución y, de este modo, provocar una reducción de los límites de solubilidad del quitosán en la solución expandida y favorecer así la precipitación del quitosán. El proceso requiere la utilización de presiones y temperaturas elevadas; la recuperación del precipitado del recipiente a presión también es una operación compleja. Este proceso puede ser práctico a escala de laboratorio o a pequeña escala de producción, pero el aumento de escala del proceso provoca problemas considerables. El quitosán en forma de nanopartículas resultante también puede retener impurezas de disolvente, provocando inconvenientes similares a los expuestos anteriormente en la presente memoria en relación con el documento WO 01/32751.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se necesita una forma mejorada de quitosán modificado que sea soluble en un intervalo más amplio de pH, tenga una viscosidad adecuada, una actividad biológica mejor y otras propiedades, y que permita una mayor flexibilidad de formulación. También hay necesidad de un proceso fácil y simple

para producir quitosán en forma de nanopartículas, exento de modificador de superficie y con actividad mejorada y mayor flexibilidad de utilización.

### Sumario de la invención

5

La presente invención se refiere en parte a composiciones que comprenden quitosán puro en forma de partículas, es decir, que pueden fabricarse libres de modificadores de superficie o disolventes orgánicos, en las que el quitosán presenta una morfología especial que permite que las composiciones tengan un elevado grado de flexibilidad en la formulación y que el quitosán tenga una mayor actividad. El término quitosán en la presente memoria no sólo incluye el polisacárido natural  $\beta$ -1,4-poli-D-glucosamina obtenido por desacetilación de quitina o por aislamiento directo a partir de hongos, sino que incluye también las  $\beta$ -1,4-poli-D-glucosaminas producidas por síntesis y los derivados de las mismas de estructura equivalente al quitosán.

10

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende quitosán en forma de una redícula de nanofibras. Preferiblemente, la redícula de fibras tiene un espacio intersticial determinado, por ejemplo, mediante imágenes por microscopía electrónica de transmisión con técnica criogénica (crio-TEM), de al menos aproximadamente 60%, preferiblemente al menos aproximadamente 80%, más preferiblemente al menos aproximadamente 88% y especialmente al menos aproximadamente 89%. La redícula de nanofibras es muy abierta y muy accesible. Se entiende que la mayor parte del quitosán estará en forma de una redícula de nanofibras, aunque una pequeña parte del quitosán, preferiblemente menos de aproximadamente 10% y más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, podría estar en una forma distinta. La composición tiene una solubilidad mejor que la de las formas tradicionales de quitosán y es capaz de producir formulaciones totalmente homogéneas en la región de pH fisiológico fundamental de, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En consecuencia puede utilizarse en numerosas aplicaciones. Adicionalmente, el quitosán en forma de redícula de fibras como se describe en la presente invención presenta una actividad mejorada. El quitosán presenta una actividad biológica superior para las aplicaciones en plantas y cosechas, un mejor suministro de metales nutrientes en forma de quelato para el cuidado de las plantas, una mayor eficacia como mejorador/acondicionador de suelos, un mayor control del sebo/caspa en los productos para el cuidado de la piel y el cabello, una mayor eficacia antimicrobiana, una mayor eficacia de floculación y absorbencia, una mayor eficacia en el control del olor, el cuidado bucal, etc.

15

En la presente memoria se entiende por espacio intersticial el tanto por ciento promedio de espacio abierto en una proyección bidimensional de la redícula tridimensional de fibra de quitosán. Espacio abierto es el espacio entre las fibras de la redícula, y está generalmente ocupado por agua u otro disolvente. El espacio intersticial se mide preferiblemente mediante formación directa de imágenes por microscopía electrónica de transmisión con técnica criogénica cryo-TEM. Se diluye una muestra de la composición de quitosán hasta 0,5% mediante adición de agua a la composición utilizando un mezclador Vortex modelo de sobremesa (#12-810) (Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA) durante 10 s seguido de tratamiento sónico con un sonicador de punta Branson Sonifier S12 (Branson Sonic Power Co., Danbury, CT) durante 10 s a 50 vatios para dispersar completamente la muestra. Se vierte una gota de 3  $\mu$ L de la solución de muestra sobre una película sustrato de polímero "tipo encaje" recubierta de carbón montada sobre una rejilla TEM estándar de malla 300. Se seca la gota con papel de filtro hasta que queda reducida a una película fina (10-200 nm) extendida sobre los orificios (2-8  $\mu$ m) de la película soporte. A continuación se vitrifica la muestra (en un sistema de vitrificación en ambiente controlado (CEVS) como se describe en "Controlled Environment Vitrification Technique", J. Electron Microsc. Tech., 1988, **10**, 87-111 sumergiéndola rápidamente, a través de una compuerta sincrónica situada en el fondo del CEVS, en etano líquido en su punto de congelación. Después se transfiere la probeta vítrea bajo nitrógeno líquido a un microscopio de transmisión de electrones Philips (FEI) CM120 para la imágenes. El microscopio se hace funcionar a un voltaje acelerador de 120 kV. La temperatura de la muestra se mantiene por debajo de -180°C durante la observación. La muestra se observa en el modo de dosis baja de imágenes para reducir al mínimo los daños por la radiación del haz de electrones. Las imágenes son registradas digitalmente por una cámara Gatan 791 MultiScan CCD utilizando software Digital Micrograph 3.3. Las imágenes se exportan como imágenes 8-bit TIFF (escala de grises 256, en la que 0 corresponde a negro y 255 corresponde a blanco). Una vez obtenida la imagen se utiliza software de Metamorph 4.5 Universal Imaging Corporation para determinar el espacio intersticial. Se selecciona manualmente una región de la imagen que contiene fibras de quitosán discernibles individualmente y libres de otras inclusiones como escarcha y se opaca el fondo mediante protocolos estándar para reducir los efectos de sombra aparecidos durante la captación de los datos. El contraste digital de las regiones se aumenta sistemáticamente ajustando la función Metamorph Contrast de 50 a 62. Se ajusta un valor umbral (de forma típica 137) mediante el uso de una función Auto Threshold para objetos oscuros (fibras de quitosán) provista en el software Metamorph de imágenes. La cantidad de área de quitosán (valores grises inferiores a 137) y el espacio intersticial (valores grises superiores a 137) se calculan como porcentaje del área total de la región. Cabe señalar que el espacio intersticial calculado puede variar ligeramente de una región a otra, considerándose una ligera variación en la presente memoria una variación de menos de 15%, preferiblemente menos de 10% y más preferiblemente menos de 5% cuando se miden áreas de espesor comparable (indicadas por el valor gris promedio de los datos brutos de la imagen) y libres de inclusiones en diferentes puntos de la misma rejilla de muestra. En caso necesario se llevan a cabo réplicas suficientes para establecer unos límites de fiabilidad.

20

En una realización preferida, las nanofibras de quitosán de media tienen una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 nm, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nm y más preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 95 nm, una anchura de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 nm, preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 nm y más preferiblemente de aproximadamente 12

## ES 2 287 347 T3

a aproximadamente 18 nm y un espesor de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 nm, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 nm y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 nm. Las dimensiones de la fibra también se obtienen de las imágenes cryo-TEM. Como en el caso del espacio intersticial, la medida de las dimensiones promedio de la fibra pueden variar ligeramente entre muestras y, en caso necesario, se realizan suficientes réplicas para establecer límites de fiabilidad.

Por tanto, según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras que de media tienen una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 nm, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nm y más preferiblemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 95 nm, una anchura de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 nm, preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 nm y más preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 nm y un espesor de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 nm, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 nm y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 nm. Esta composición tiene una solubilidad mejor que las formas tradicionales de quitosán en forma de partículas y permite su utilización en gran número de aplicaciones. Adicionalmente, el quitosán presenta una mayor actividad.

Las composiciones de quitosán de la invención se caracterizan también por tener un excelente valor de retención de agua (WRV). En una realización preferida, la red de nanofibras de quitosán tiene un valor de retención de agua de al menos aproximadamente 3000%, preferiblemente de al menos aproximadamente 3500%, más preferiblemente de al menos aproximadamente 4000% y aún más preferiblemente de al menos aproximadamente 4500%.

El valor de retención de agua del quitosán está calculado en la presente memoria hidratando en primer lugar totalmente el quitosán con un exceso de agua, centrifugando a continuación la composición de quitosán para eliminar el agua sobrenadante y secando a continuación. La pérdida de peso medida después del secado se utiliza para calcular el WRV del material. El método consiste en lo siguiente: Primero se agita la composición totalmente hidratada de quitosán para asegurarse de que es homogénea. A continuación se pone una muestra de 10 gramos en un tubo de centrifuga de plástico y se aplica una rotación inicial utilizando una centrifuga Beckman Avanti 30 a 460,8 rad/s (4400 rpm) durante 30 minutos (2087G) para eliminar la mayor parte del agua. Se decanta el agua y se conserva la muestra para futuros análisis. Se coloca un papel de filtro de microfibras de vidrio (Whatman GF/B, Cat. n.º 1821-025) en la parte superior de un tubo de plástico filtrante, se ponen 5 gramos del quitosán centrifugado inicialmente sobre el papel de filtro. Se continúa centrifugando la muestra a 523,6 rad/s (5000 rpm) durante 10 minutos (2683G). Se colocan 2 g del material resultante (recogidos sin rasgar el filtro del fondo) en un plato metálico de peso conocido. El plato metálico se coloca en un horno a 120°C durante al menos 4 horas y hasta 20 horas. A continuación se saca el plato del horno y se deja enfriar en un desecador. Por último, se pesa el plato que contiene el quitosán seco y se calcula el valor de retención de agua (WRV) del modo siguiente:

$$\text{WRV} = \frac{\text{Peso (g) de muestra centrifugada} - \text{Peso (g) de muestra seca}}{\text{Peso (g) de muestra seca}} \times 100\%$$

Por tanto, según otro aspecto de la invención, se suministra una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras y en la que el quitosán tiene un valor de retención de agua de al menos aproximadamente 3000%, preferiblemente de al menos aproximadamente 3500%, más preferiblemente de al menos aproximadamente 4000% y aún más preferiblemente de al menos aproximadamente 4500%.

Las composiciones de quitosán en la presente invención se caracterizan también por tener una superficie específica alta de quitosán, un grado bajo de cristalinidad y un intervalo amplio de pH de solubilidad. Particularmente, el quitosán tiene preferiblemente una superficie específica de al menos aproximadamente 100 m<sup>2</sup>/g, un grado de cristalinidad por debajo de aproximadamente 1%, y es soluble en soluciones acuosas de pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6,3.

Por tanto, según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras y en la que el quitosán tiene una superficie específica de al menos aproximadamente 100 m<sup>2</sup>/g, un grado de cristalinidad inferior a aproximadamente 1% y es soluble en soluciones acuosas prácticamente puras que tienen un pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6,3.

El grado de cristalinidad de las composiciones de quitosán se mide en la presente invención mediante difracción de rayos X. Se utiliza un difractómetro de rayos X Scintag X1 (MV28423, número de serie 218-295, 0336) para polvo. El generador funciona a 40 kV/45 mA, suministrando potencia a un tubo de rayos X de cobre de foco normal. Se utiliza un detector de estado sólido. El haz de rayos X se colima utilizando ranuras de haz incidente de 2 y 4 mm y ranuras de haz difractado de 0,5 y 0,2 mm. Los datos se registran utilizando un modo de escaneo por etapas de 2° a 60°  $\theta$  a 2,5 segundos/etapa y un tamaño de etapa de 0,04°. El grado de cristalinidad se calcula como el cociente entre el área de los picos cristalinos y la suma de las áreas de los picos cristalinos y la región amorfa de 7 a 49°  $\theta$ . Los resultados del informe se basan generalmente en el promedio de dos cálculos para cada análisis o en los suficientes para garantizar la reproducibilidad.

## ES 2 287 347 T3

La superficie específica del quitosán se mide mediante la técnica de medición de superficies específicas Brunauer-Emmet-Teller (BET). Las muestras húmedas se secan antes de la medición mediante secado de tipo Critical Point Drying (CPD). El método CPD consiste en lo siguiente:

5 Primero se introducen 0,5-1 cm<sup>3</sup> de una muestra húmeda de quitosán en una jeringa con 5 ml de etanol de 70% y se agita bien para mezclar. Después se filtra el material en un filtro Millipore de 2 μm. Este procedimiento se repite con etanol de 90% y luego con etanol de 100% (alcohol absoluto). A continuación se transfiere la muestra a un contenedor CPD y luego a un aparato CPD (Agar Scientific Jumbo Critical Point Drier, Model n.º B7010A). Se pasa CO<sub>2</sub> a través de la muestra para eliminar el etanol y después se mantiene bajo presión durante al menos una hora. Este procedimiento  
10 se repite dos veces. A continuación se pasa CO<sub>2</sub> a través de la muestra y se aumenta la temperatura hasta alcanzar el punto crítico (31°C/7,6 MPa [76 bar]). Después se reduce lentamente la presión del CPD hasta presión atmosférica para que se evapore el CO<sub>2</sub>. Cada ciclo requiere aproximadamente 30 min de preparación y 2,5 hrs de CPD. Cada ciclo suministra entre 1,0 y 0,25 g de material seco.

15 Las muestras se analizan tal cual salen del método CPD (con cuidado de no aplastarlas). Se pesa una pequeña cantidad dentro de un tubo de muestra. A continuación se conecta el tubo a una estación de desgasificación y se deja bajo vacío durante 18 hrs a temperatura ambiente. Esto se hace para asegurarse de que la superficie esté limpia y exenta de disolvente para permitir la adsorción de nitrógeno. Después de desgasificar se vuelven a pesar las muestras y se transfieren a un instrumento Quantachrome Autosorb-1 para medir la cantidad de gas adsorbido sobre la superficie o desorbido desde la superficie a la presión de equilibrio mediante el método volumétrico estático. La superficie  
20 específica se determina utilizando nitrógeno como adsorbato a 77,1 K.

Las composiciones que comprenden una red de nanofibras de quitosán pueden estar en forma de suspensión, dispersión o pasta. La suspensión, dispersión o pasta comprende preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de quitosán, prefiriéndose este contenido de quitosán desde el punto de vista de la conformación de la estructura deseada de la nanopartícula. Las composiciones pueden diluirse, en caso necesario, para aplicaciones específicas.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para fabricar las composiciones de quitosán. El  
30 proceso conlleva las etapas de formación de una solución acuosa de quitosán por disolución de quitosán en una solución acuosa ácida y de neutralización parcial de dicha solución mediante un agente neutralizante. La neutralización se realiza preferiblemente hasta el punto justo, en el que el quitosán precipita formando una suspensión y, a continuación, se homogeneiza la suspensión sometiendo a un cizallamiento elevado. A continuación se lava el quitosán precipitado, preferiblemente con agua desionizada, hasta alcanzar una conductividad inferior a 1,6 miliSiemens/cm<sup>2</sup>.  
35 La suspensión acuosa de quitosán resultante es quitosán puro con una concentración máxima de sal de menos de 5%, preferiblemente menos de 2% en peso de quitosán.

El material quitosán de partida puede ser cualquier quitosán comercial. Fuentes apropiadas de quitosán pueden ser las derivadas de marisco, insectos o quizás derivadas de hongos. Los materiales quitosanos preferidos de uso en la presente invención son los que tienen un peso molecular de aproximadamente 1,7E-20 g (10.000 Da) a aproximadamente 8,3E-19 g (500.000 Da). De forma alternativa, los quitosanos de peso molecular elevado pueden dejarse en la solución ácida durante un periodo de tiempo suficiente para reducir su peso molecular hasta el intervalo preferido mediante hidrólisis catalizada por ácido.

45 El ácido utilizado para disolver el quitosán se selecciona preferiblemente del grupo del ácido acético, ácido maleico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido clorhídrico y mezclas de los mismos. Los de uso preferido en la presente invención son el ácido láctico y el ácido clorhídrico, especialmente este último, para obtener composiciones de quitosán en las que el quitosán tiene un valor de retención de agua alto. La concentración de quitosán en la solución ácida diluida es preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% en peso, prefiriéndose estos valores desde el punto de vista del proceso para suministrar una solución de la consistencia adecuada y con el grado requerido de limitación para producir la suspensión final de quitosán deseada. El pH está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. Se pueden añadir inhibidores de cristalización a la disolución, por ejemplo, ácido dietileno-triamino-penta(metilfosfónico), para evitar la formación prematura de gérmenes de cristalización que pueden transformarse en núcleos de  
50 crecimiento de cristales.  
55

La disolución ácida de quitosán resultante puede filtrarse opcionalmente para eliminar las impurezas insolubles. La etapa de neutralización se realiza mediante un agente neutralizante. El agente neutralizante preferido de uso en la presente invención es una solución acuosa que comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 4%,  
60 preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3% en peso de hidróxido de metal, hidróxido de amonio, bases orgánicas como la monoetanolamina o la trietanolamina o mezclas de los mismos. Desde el punto de vista del coste se prefiere utilizar en la presente invención el hidróxido de sodio y el hidróxido de amonio.

En una realización preferida del proceso, la solución se neutraliza parcialmente hasta el punto en que se transforma en una suspensión de precipitado, estando el pH preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, más preferiblemente de aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7,1. En este punto cambia el aspecto de la solución de transparente a opaca y adopta la forma de una dispersión lechosa. Preferiblemente, la neutralización parcial se realiza en dos subetapas, en donde la primera subetapa conlleva la neutralización con un

## ES 2 287 347 T3

agente neutralizante relativamente concentrado hasta un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,7, preferiblemente de aproximadamente 5,3 a aproximadamente 5,8, y la segunda subetapa conlleva la utilización de un agente neutralizante relativamente diluido, estando el agente neutralizante diluido preferiblemente en un factor de al menos 5, preferiblemente al menos 9 en comparación con el agente neutralizante utilizado en la primera subetapa.

Después se somete la suspensión a una intensa homogeneización, durante la cual se prefiere que el sistema tenga un número de Reynolds de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 20.000, preferiblemente de aproximadamente 12.000 a aproximadamente 16.000.

El número de Reynolds está definido por la ecuación siguiente:

$$\text{Re} = \frac{\rho D^2 N}{\mu}$$

en la que  $\rho$  ( $\text{kg/m}^3$ ) es la densidad de la suspensión,  $D$  es el diámetro del impulsor (m),  $N$  es la velocidad de rotación del impulsor ( $\text{s}^{-1}$ ) y  $\mu$  es la viscosidad aparente de la suspensión ( $\text{N s/m}^2$ ).

Se cree que la morfología del quitosán modificado producido utilizando este proceso está determinada en gran medida por el régimen de mezclado y, más específicamente, por el cizallamiento al que se somete la solución después de la neutralización. Se ha descubierto que para obtener quitosán de morfología y características de eficacia óptimas debería homogeneizarse la suspensión de precipitado formada sometiéndola a un cizallamiento elevado. Por cizallamiento elevado se entiende generalmente un cizallamiento suficientemente elevado como para obtener la redícula exigida de nanofibras como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Este cizallamiento elevado puede conseguirse utilizando cualquier tipo de operación de mezclado con cizallamiento elevado, por ejemplo, agitando con un impulsor que tenga una velocidad de giro de al menos aproximadamente 52,4 rad/s (500 rpm), preferiblemente al menos aproximadamente 62,8 rad/s (600 rpm). También se prefiere que el sistema tenga una velocidad de cizallamiento de al menos aproximadamente 80  $\text{s}^{-1}$ , preferiblemente de al menos aproximadamente 100  $\text{s}^{-1}$ . La velocidad de cizallamiento media viene dada por la ecuación siguiente:

$$\Gamma_{av} = k N$$

en la que  $\Gamma_{av}$  ( $\text{s}^{-1}$ ) es la velocidad angular media de cizallamiento para el mezclado,  $k$  es una constante de proporcionalidad que depende del tipo de impulsor y de la configuración del recipiente y  $N$  ( $\text{s}^{-1}$ ) es la velocidad del agitador. Se ha descubierto que para la mayoría de los sistemas prácticos  $k$  se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 13. La ecuación anterior para la velocidad media de cizallamiento está definida en "Agitation of Non-Newtonian fluids" Metzner and Otto, AIChE Journal, 1957, vol 3, n.º 1, páginas 3-10.

También se prefiere que el impulsor tenga una velocidad periférica de al menos 4 m/s, de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\text{Velocidad periférica} = (\pi N D)$$

en la que  $D$  es el diámetro del impulsor en metros.

Preferiblemente, el mezclado se realiza principalmente en condiciones de régimen laminar y utilizando un impulsor tal que el cociente entre el diámetro del impulsor y el diámetro del recipiente de mezclado sea al menos aproximadamente 0,4, preferiblemente al menos aproximadamente 0,5 y especialmente aproximadamente 0,55, prefiriéndose este desde el punto de vista de la obtención de una suspensión homogénea.

Preferiblemente, la suspensión se homogeneiza a una velocidad de al menos aproximadamente 52,4 rad/s (500 rpm) durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 10 s, preferiblemente de al menos aproximadamente 15 min.

Una vez homogeneizada la suspensión puede continuarse el proceso neutralizando la suspensión homogeneizada mediante una solución acuosa de un agente neutralizador que comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso de hidróxido de metal, hidróxido de amonio o mezclas de los mismos y, a continuación, homogeneizar aún más la suspensión neutralizada mediante una segunda sesión de cizallamiento elevado, utilizando preferiblemente una velocidad de agitación de al menos aproximadamente 52,4 rad/s (500 rpm), más preferiblemente de al menos aproximadamente 62,8 rad/s (600 rpm). Este cizallamiento elevado puede conseguirse por medios similares a los descritos anteriormente en la presente memoria. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que en esta parte del proceso no solo tiene gran influencia el cizallamiento en el resultado del proceso, sino también la concentración del agente neutralizante.

En una realización preferida del proceso se neutraliza todavía más la solución hasta alcanzar el punto en el que la suspensión alcanza un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,8, preferiblemente de aproximadamente 7,2

a aproximadamente 7,6. Después se homogeneiza la suspensión, durante lo cual se prefiere que el sistema tenga un número de Reynolds de aproximadamente 18.000 a aproximadamente 35.000, preferiblemente de aproximadamente 22.000 a aproximadamente 26.000. Esta homogeneización se realiza con cizallamiento elevado preferiblemente durante al menos aproximadamente 10 s y más preferiblemente durante al menos aproximadamente 15 min. Por último, la suspensión puede purificarse mediante lavado con agua desionizada en, por ejemplo, un lecho filtrante para eliminar las impurezas hidrosolubles. Las composiciones también pueden secarse mediante una técnica de secado que respeta la estructura del quitosán, por ejemplo, la técnica de secado en el punto crítico descrita anteriormente en la presente memoria.

Según otros aspectos de la invención se proporcionan utilidades de las composiciones de quitosán en diferentes aplicaciones como el cuidado del cabello, cuidado de la piel, aseo personal, control del olor, tratamiento de heridas, control sanguíneo, cuidado bucal, formación de película, liberación controlada de materiales hidrófobos o hidrófilos, superficie dura, tratamiento de tejidos, cuidado de las plantas, protección de semillas, grano, fruta y alimentos, purificación de agua y suministro de medicamentos.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención prevé composiciones de quitosán en las que el quitosán está en forma de red de nanofibras. Estas composiciones tienen mejores propiedades que otras formas conocidas de quitosán primario y quitosanos modificados. La invención también prevé un proceso para fabricar las composiciones y utilidades de dichas composiciones.

Las composiciones de quitosán tienen mejor actividad y pueden utilizarse en un gran número de aplicaciones distintas. Las composiciones proporcionan ventajas en el cuidado del cabello cuando se añaden a las formulaciones de productos como champús, acondicionadores, pulverizadores de cabello, espumas y geles de estilizado, tónicos capilares y colorantes para el cabello, especialmente ventajas anticapa y ventajas de reducción del deterioro del cabello provocado por el proceso de decoloración, permanente o coloración. Adicionalmente, las composiciones proporcionan ventajas al cuero cabelludo y propiedades acondicionadoras como el suavizado, maleabilidad y estilizado del cabello. Se cree que las composiciones reducen el deterioro del cabello durante la decoloración, la permanente y la coloración por formación de quelatos de cobre y de otros metales de transición con quitosán, reduciendo la cantidad de radicales libres generados con los agentes oxidantes. Se ha descubierto sorprendentemente que la concentración mínima de quitosán, en la forma descrita anteriormente en la presente memoria, necesaria para inhibir *Malassezia furfur* (una levadura implicada en la caspa) y, por tanto, para proporcionar ventajas anticapa es notablemente más baja que la requerida por otros quitosanos conocidos y quitosanos modificados y por otras sustancias activas anticapa conocidas. Por tanto, según otro aspecto, se proporciona una composición anticapa que comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de quitosán en peso de la composición como la sustancia activa anticapa. No obstante, en algunos sistemas puede resultar ventajoso utilizar una combinación de la composición de quitosán y un agente anticapa tradicional como, por ejemplo, piridinotona de cinc (ZPT). En consecuencia, según otro aspecto, se proporciona una composición anticapa que comprende la composición de quitosán y otro agente anticapa, especialmente piridinotona de cinc.

Los champús que comprenden las composiciones de quitosán de la invención pueden comprender los ingredientes siguientes:

#### *Tensioactivo detergente*

Las composiciones de champú de uso en la presente invención contienen de 8% a 40% en peso, de tensioactivo detergente, preferiblemente de 10% a 30%, más preferiblemente de 12% a 25%. Incluido en el tensioactivo detergente del presente documento hay un componente tensioactivo detergente aniónico. Las composiciones del presente documento pueden contener adicionalmente tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros, y mezclas de los mismos. El componente tensioactivo detergente aniónico estará generalmente presente a un nivel de 5%, en peso de la composición, preferiblemente al menos 8%, más preferiblemente al menos 12%.

#### *Tensioactivo aniónico*

Las composiciones del presente documento comprenderán preferiblemente alquilsulfato, alquilsulfato etoxilado o una mezcla de los mismos. Estos materiales tienen las fórmulas respectivas  $\text{ROSO}_3\text{M}$  y  $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x\text{SO}_3\text{M}$ , en las que R es alquilo o alquenoilo de 8 a 30 átomos de carbono, x es 1 a 10 y M es H o un catión formador de sales como amonio, alcanolaminas que contienen grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  como la trietanolamina, y metales monovalentes y polivalentes como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos. Los metales preferidos incluyen sodio, potasio, magnesio y calcio. El catión M del tensioactivo aniónico debería seleccionarse preferiblemente de modo que el componente tensioactivo aniónico sea soluble en agua. La solubilidad de los tensioactivos aniónicos, en general, dependerá de los tensioactivos aniónicos y los cationes seleccionados.

Como ayuda para determinar las mezclas apropiadas de tensioactivos aniónicos se deberían seleccionar estos de modo que la temperatura Krafft sea 15°C o menos, preferiblemente 10°C o menos, más preferiblemente 0°C o menos. También se prefiere que el tensioactivo aniónico sea soluble en la composición del presente documento. Preferiblemente, R tiene de 10 a 18 átomos de carbono, tanto en los alquilsulfatos como en los alquilsulfatos etoxilados. Los

alquilsulfatos etoxilados se obtienen de forma típica como productos de condensación de óxido de etileno y alcoholes monohídricos que tienen de 8 a 24 átomos de carbono. Los alcoholes pueden obtenerse a partir de grasas, p. ej., aceite de coco, aceite de almendra de palma o sebo, o pueden ser sintéticos. Este tipo de alcoholes se hace reaccionar preferiblemente con 1 a 10, más preferiblemente 1 a 4, con máxima preferencia 2 a 3,5 proporciones molares de óxido de etileno y la mezcla resultante de especies moleculares, que tienen, por ejemplo, un promedio de 3 moles de óxido de etileno por mol de alcohol, se sulfata y se neutraliza.

Son ejemplos específicos de alquiléter sulfatos que pueden utilizarse en la presente invención las sales de sodio y amonio de coco-alkil-trietilenglicol-éter sulfato; sebo-alkil-trietilenglicol-éter sulfato y sebo-alkil-hexaoxietilén sulfato. Alquiléter sulfatos altamente preferidos son los que comprenden una mezcla de compuestos individuales, teniendo dicha mezcla una longitud de cadena alquilo promedio de 12 a 16 átomos de carbono y un grado de etoxilación medio de 1 a 4 moles de óxido de etileno.

El tensioactivo tipo sulfato está comprendido preferiblemente por una combinación de sulfatos etoxilados y sulfatos no etoxilados. La relación de peso de alquilsulfato a alquilsulfato etoxilado es preferiblemente de 4:1 a 1:10, más preferiblemente de 2:1 a 1:8, aún más preferiblemente de 1:1 a 1:5, con máxima preferencia de 1:2 a 1:4. Se prefieren las relaciones de peso arriba descritas por su capacidad para proporcionar combinaciones óptimas de espuma, limpieza y prestaciones del agente anticasca en forma de partículas. Los alquilsulfatos pueden proporcionar excelentes prestaciones de limpieza y espuma. Los alquilsulfatos etoxilados pueden proporcionar excelente capacidad limpiadora, son suaves para la piel y pueden mejorar la deposición de agentes anticasca tradicionales respecto a los alquilsulfatos.

Un tipo preferido de tensioactivo aniónico, especialmente para usar junto con tensioactivos aniónicos de tipo sulfato, son los tensioactivos de tipo N-acil-aminoácido. Los tensioactivos de tipo N-acil-aminoácido, para los fines del presente documento, incluyen los ácidos N-acil-hidrocarbilo y las sales de los mismos, como las representadas por la fórmula III, del modo siguiente: en donde: R<sup>1</sup> es un radical alquilo o alqueno C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, preferiblemente C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>; R<sup>2</sup> es -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o -CH<sub>2</sub>COOM, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> es -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>- o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en donde cada R<sup>4</sup> de modo independiente es -H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquiléster y n es de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2; y M es H o un catión del tipo definido anteriormente, preferiblemente un metal alcalino como sodio o potasio.

En *Anionic Surfactants, Part II, Surfactant Science Series, vol. VII*, editado por Wamer M. Linfield, Marcel Dekker, Inc. (New York y Basilea), 1976; págs. 581-617 se describe una amplia variedad de tensioactivos de tipo N-acil-ácido y sus síntesis.

Son especialmente preferidos los N-acilsarcosinatos y sus ácidos. Ejemplos específicos incluyen lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, cocoil sarcosinato y oleoil sarcosinato, preferiblemente en sus formas de sal de sodio y sal de potasio.

A efectos de los tensioactivos descritos en la presente memoria debe entenderse que los términos "alquilo" o "alqueno" incluyen mezclas de radicales que pueden contener una o más uniones intermedias como uniones éter o poliéter o sustituyentes no funcionales como los radicales hidroxilo o halógeno, en los que el carácter del radical se mantiene hidrófobo.

Los tensioactivos deterivos aniónicos incluyen también sulfonatos alifáticos, como las sales solubles en agua de los productos de reacción de productos orgánicos con ácido sulfúrico, de fórmula genérica:



en la que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en un radical de tipo hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 8 a 24, preferiblemente de 12 a 18, átomos de carbono y M es un catión del tipo descrito anteriormente. Son ejemplos las sales de un producto resultante de la reacción con ácido sulfúrico de un producto orgánico de tipo hidrocarburo de la serie del metano, incluyendo las isoparafinas, neoparafinas y n-parafinas de 8 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 12 a 18 átomos de carbono, y un agente de sulfonación, p. ej., oleum SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obtenido según métodos de sulfonación conocidos, incluyendo blanqueo e hidrólisis. Se prefieren las parafinas C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> sulfonadas de metal alcalino y de amonio (p. ej., parafinas normales y parafinas secundarias).

Otros ejemplos de tensioactivos deterivos aniónicos son los productos de reacción de ácidos grasos esterificados con ácido isotiónico y neutralizados con hidróxido de sodio, en donde, por ejemplo, los ácidos grasos se obtienen de aceite de coco; sales sódicas o potásicas de amidas de ácido graso de metil taurida en las que los ácidos grasos, por ejemplo, se obtienen de aceite de coco. Otros tensioactivos deterivos aniónicos sintéticos de esta variedad se describen en US-A-2.486.921, US-A-2.486.922 y US-A-2.396.278.

Aún hay otros tensioactivos deterivos aniónicos de la clase de los succinatos. Esta clase incluye agentes tensioactivos como el N-octadecilsulfosuccinato disódico, N-(1,2-dicarboxietil)-N-octadecilsulfosuccinato tetrasódico, éster diamílico de la sal sódica del ácido sulfosuccínico, éster dihélico de la sal sódica del ácido sulfosuccínico, ésteres dioctílicos de la sal sódica del ácido sulfosuccínico.

## ES 2 287 347 T3

Otros tensioactivos deteritivos aniónicos apropiados incluyen también los olefinsulfonatos de 12 a 24 átomos de carbono. El término "olefinsulfonatos" se usa en la presente invención para querer decir compuestos que pueden producirse mediante la sulfonación de alfa-olefinas por medio de trióxido de azufre no acomplejado, seguido de una neutralización de la mezcla de reacción ácida en condiciones tales que cualesquiera sulfonas que se hayan formado en la reacción se hidrolicen para dar los hidroxialcanosulfonatos correspondientes. El trióxido de azufre puede ser líquido o gas y se diluye normalmente, pero no necesariamente, con diluyentes inertes, por ejemplo, con SO<sub>2</sub> líquido, hidrocarburos clorados, etc., cuando se utiliza en forma líquida o con aire, nitrógeno, gas SO<sub>2</sub>, etc., cuando se utiliza en forma de gas. Las alfa-olefinas de las que se derivan los olefinsulfonatos son las mono-olefinas de 12 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono. Preferiblemente, son olefinas de cadena lineal.

Además de los alquenosulfonatos propiamente dichos y de una proporción de hidroxi-alcanosulfonatos, los olefin-sulfonatos pueden contener pequeñas cantidades de otros materiales como alquenosulfonatos, que dependen de las condiciones de la reacción, la proporción de reactivos, la naturaleza de las olefinas de partida, las impurezas contenidas en el material olefínico original y las reacciones secundarias durante el proceso de sulfonación. En US-A-3.332.880 se describe con más detalle una mezcla de alfa-olefinsulfonato específica del tipo anterior.

Otros tensioactivos deteritivos aniónicos apropiados son los beta-alkiloxi-alcanosulfonatos. Se describen numerosos tensioactivos aniónicos sintéticos adicionales en *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, 1989 Annual*, publicado por M. C. Publishing Co. También US-A-3.929.678 describe muchos otros tensioactivos aniónicos y de otros tipos.

Los tensioactivos deteritivos aniónicos preferidos de uso en las presentes composiciones de champú incluyen laurilsulfato de amonio, laurethsulfato de amonio, laurilsulfato de trietilamina, laurethsulfato de trietilamina, laurilsulfato de trietanolamina, laurethsulfato de trietanolamina, laurilsulfato de monoetanolamina, laurilsulfato de monoetanolamina, laurilsulfato de dietanolamina, laurethsulfato de dietanolamina, sulfato láurico de monoglicérido sódico, laurilsulfato de sodio, laurethsulfato de sodio, laurilsulfato de potasio, laurethsulfato de potasio, laurilsarcosinato de sodio, lauroil-sarcosinato de sodio, laurilsarcosina, cocoilsarcosina, cocoilsulfato de amonio, lauroilsulfato de amonio, cocoilsulfato de sodio, lauroilsulfato de sodio, cocoilsulfato de potasio, laurilsulfato de potasio, laurilsulfato de trietanolamina, laurethsulfato de trietanolamina, cocoilsulfato de monoetanolamina, laurilsulfato de monoetanolamina, tridecibencenosulfonato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio.

### *Tensioactivo anfótero*

Los tensioactivos anfóteros pueden utilizarse opcionalmente en las composiciones de champú. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros que pueden utilizarse en la presente invención incluyen los ampliamente descritos como derivados de las aminas alifáticas secundarias y terciarias, en las que el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico hidrosoluble, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato.

El tensioactivo anfótero en el presente documento incluye los tensioactivos anfóteros de tipo imidazolinium.

Hay materiales apropiados de este tipo que se comercializan con el nombre comercial MIRANOL y al parecer comprenden una compleja mezcla de especies, pudiendo existir en especies protonadas y especies no protonadas según sea el pH.

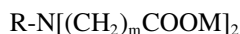
Los tensioactivos anfóteros preferidos son monocarboxilatos y dicarboxilatos. Los ejemplos de estos materiales incluyen cocoanfocarboxipropionato, ácido cocoanfocarboxipropiónico, cocoanfocarboxiglicinato (de denominación alternativa cocoanfodiacetato) y cocoanfocetato.

Los productos comerciales específicos que proporcionan el componente derivado de imidazolinium de las presentes composiciones incluyen los comercializados con los nombres comerciales MIRANOL (RTM) C2M CONC. N.P., MIRANOL (RTM) C2M CONC. O.P., MIRANOL (RTM) C2M SF, MIRANOL (RTM) cm SPECIAL, MIRANOL (RTM) ULTRA (Miranol, Inc.); ALKATERIC (RTM) 2CIP (Alkaril Chemicals); AMPHOTERGE (RTM) W-2 (Lonza, Inc.); MONATERIC (RTM) CDX-38, MONATERIC (RTM) CSH-32 (Mona Industries); REWOTERIC (RTM) AM-2C (Rewo Chemical Group); and SCHEROTERIC (RTM) MS-2 (Scher Chemicals).

Los tensioactivos anfóteros incluyen también aminoalcanoatos de fórmula



e iminodialcanoatos de fórmula:



y mezclas de los mismos, en donde n y m son números de 1 a 4, R es alquilo o alquenido C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> y M es hidrógeno o un catión como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de tales tensioactivos anfóteros incluyen n-alkilamino-

## ES 2 287 347 T3

propionatos y n-alkiliminodipropionatos. Tales materiales se venden con el nombre comercial DERIPHAT (RTM) de Henkel y MIRATAINE (RTM) de Miranol, Inc. Ejemplos concretos incluyen el ácido N-lauril-beta-amino-propiónico o sales del mismo y el ácido N-lauril-beta-imino-dipropiónico o sales del mismo.

5 Otros tensioactivos anfóteros que pueden utilizarse incluyen tensioactivos de tipo betaína.

### *Tensioactivo no iónico*

10 Se prefiere utilizar tensioactivos deterivos no iónicos en la presente invención debido a su compatibilidad con el quitosán. Los tensioactivos no iónicos incluyen los definidos ampliamente como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto orgánico hidrófobo, el cual puede ser de naturaleza alifática o alquiloaromática. Ejemplos de clases preferidas de tensioactivos deterivos no iónicos son:

- 15 1. Los condensados poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, p. ej., los productos de condensación de alquil fenoles, que tienen un grupo alquilo que contiene de 6 a 20 átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o en una configuración de cadena ramificada, con óxido de etileno, estando dicho óxido de etileno presente en cantidades iguales a de 10 a 60 moles de óxido de etileno por mol de alquil fenol.
- 20 2. Los obtenidos por condensación de óxido de etileno con el producto resultante de la reacción de óxido de propileno y productos de etilendiamina.
3. El producto de condensación de alcoholes alifáticos de 8 a 18 átomos de carbono en configuración de cadena lineal o configuración de cadena ramificada con óxido de etileno, p. ej., un condensado de alcohol de coco y óxido de etileno que tiene de 10 a 30 moles de óxido de etileno por mol de alcohol de coco, teniendo la fracción alcohol de coco de 10 a 14 átomos de carbono.
- 25 4. Óxidos de amina terciaria de cadena larga de la fórmula genérica siguiente:



en la que  $R_1$  contiene un radical alquilo, alquenido o monohidroalquilo de 8 a 18 átomos de carbono, de 0 a 10 restos óxido de etileno y de 0 a 1 resto glicerilo y  $R_2$  y  $R_3$  contienen de aproximadamente 1 a 3 átomos de carbono y de 0 a 1 grupo hidroxilo, p. ej., radicales metilo, etilo, propilo, hidroxietilo o hidroxipropilo. La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semipolar.

- 35 5. Óxidos de fosfina terciaria de cadena larga de la fórmula genérica siguiente:



en la que R contiene un radical alquilo, alquenido o monohidroalquilo que tiene de 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono de longitud de cadena, de 0 a 10 restos óxido de etileno y de 0 a 1 resto glicerilo y  $R'$  y  $R''$  son, respectivamente, grupos alquilo o grupos monohidroalquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono.

- 45 6. Dialquil sulfóxidos de cadena larga que contienen un radical alquilo o hidroalquilo de cadena corta de 1 a 3 átomos de carbono (normalmente metilo) y una cadena larga hidrófoba que contiene radicales alquilo, alquenido, hidroalquilo o cetoalquilo que contienen de 8 a 20 átomos de carbono, de 0 a 10 restos óxido de etileno y de 0 a 1 resto glicerilo.
- 50 7. Tensioactivos de tipo alquilpolisacárido (APS) como los alquilpoliglicósidos. Tales tensioactivos se describen en US-A-4.565.647, la cual describe tensioactivos APS con un grupo hidrófobo de 6 a 30 átomos de carbono y polisacáridos (p. ej., poliglicósido) como grupo hidrófilo. Opcionalmente puede haber un grupo poli(óxido de alquileo) junto con los restos hidrófobo e hidrófilo. El grupo alquilo (es decir, el resto hidrófobo) puede ser saturado o insaturado, ramificado o no ramificado y no sustituido o sustituido (p. ej., con hidroxilo o con anillos cíclicos).
- 55 8. Gliceril ésteres grasos de polietilenglicol (PEG), como los de fórmula  $R(O)OCH_2CH(OH)CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$ , en la que n es de 5 a 200, preferiblemente de 20 a 100 y R es un hidrocarbilo alifático que tiene de 8 a 20 átomos de carbono.
- 60 9. Polihidroxiamidas de ácido graso. Se describen polihidroxiamidas de ácido graso, por ejemplo, en GB-A-809.060, US-A-2.965.576, US-A-2.703.798 y US-A-1.985.424.

65 Cuando se utilizan, los tensioactivos anfóteros y tensioactivos no iónicos opcionales están presentes de forma típica a niveles de 0,05% a 20%, de forma más típica de 0,1% a 10%, preferiblemente de 0,5% a 5%, aunque se pueden utilizar niveles más altos o más bajos.

## ES 2 287 347 T3

### *Agente anticasca en forma de partículas*

Las composiciones de champú pueden contener uno o más agentes anticasca en forma de partículas además de la composición de quitosán. Los agentes anticasca en forma de partículas incluyen, por ejemplo, azufre, sulfuro de selenio y sales de piridinotona. Se prefieren las sales de metales pesados de 1-hidroxi-2-piridinotona y el disulfuro de selenio. Los agentes anticasca en forma de partículas se encuentran en forma cristalina y son insolubles en las composiciones. En general, los agentes anticasca en forma de partículas se utilizan a niveles de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. La cantidad que se utiliza en particular no es determinante, siempre y cuando se utilice una cantidad eficaz para controlar la caspa cuando se utiliza la composición para jabonar el cabello con champú del modo convencional.

El sulfuro de selenio es un artículo comercial habitual. El sulfuro de selenio se considera generalmente como un compuesto que tiene un mol de selenio y dos moles de azufre. Sin embargo, puede adoptar una estructura de forma cíclica,  $Se_xS_y$ , en donde  $x + y = 8$ . Las US-A-2.694.668, US-A-3.152.046, US-A-4.089.945 y US-A-4.885.107 describen el disulfuro de selenio como un ingrediente activo en composiciones de champú anticasca. El sulfuro de selenio (disulfuro de selenio) tiene preferiblemente un tamaño medio de partículas menor de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Estas mediciones pueden realizarse con un dispositivo láser de dispersión de luz hacia delante (p. ej., un analizador de tamaño de partículas Malvern 3600).

Cuando se utiliza, el sulfuro de selenio está presente de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 2,5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, en peso de la composición.

Los agentes anticasca basados en piridinotona preferidos son sales de 1-hidroxi-2-piridinotona insolubles en agua. Las sales preferidas están formadas de metales pesados, tales como cinc, estaño, cadmio, magnesio, aluminio y circonio. El metal más preferido en la presente invención es cinc. La sustancia activa más preferida es la sal de cinc de la 1-hidroxi-2-piridinotona, a la que se hace referencia con frecuencia como piridinotona de cinc (ZPT). Pueden utilizarse también otros cationes, por ejemplo, el catión sodio. Estos tipos de agente anticasca son bien conocidos en la técnica. Se prefiere especialmente las sales de 1-hidroxi-2-piridinotona en partículas en forma de laminillas, en donde las partículas tienen un tamaño medio de hasta aproximadamente 20 micrómetros, preferiblemente hasta aproximadamente 8 micrómetros, con máxima preferencia hasta aproximadamente 5 micrómetros. Las sales de piridinotona se utilizan generalmente a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 2%, en peso de la composición de champú.

Otras sustancias activas anticasca en forma de partículas contienen azufre. El azufre se utiliza de forma típica como agente anticasca a un nivel de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. Las sustancias activas anticasca en forma soluble también son adecuadas para su uso en la presente invención, especialmente el cetoconazol (cis-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperacina).

### *Agente de suspensión*

Las presentes composiciones pueden contener un agente de suspensión cristalino. También pueden utilizarse opcionalmente otros agentes de suspensión útiles para la suspensión de agentes anticasca en forma de partículas (u otros materiales) y para espesar las composiciones.

El agente de suspensión cristalino debería utilizarse a un nivel eficaz para suspender el agente anticasca en forma de partículas. En general, la suspensión debería ser estable durante al menos un mes a temperatura ambiente. Se prefiere una estabilidad de almacenamiento más larga de al menos tres meses, preferiblemente seis meses, con máxima preferencia de al menos aproximadamente veinticuatro meses. En general, las composiciones del presente documento pueden comprender de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, en peso, de un agente de suspensión cristalino o una combinación de los mismos. El agente de suspensión cristalino está presente en las composiciones de champú del presente documento preferiblemente a un nivel de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 4%, con máxima preferencia de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

Los agentes de suspensión cristalinos preferidos son derivados acilo y óxidos de amina, especialmente derivados acilo, especialmente los que pueden disolverse en una solución premix y después pueden recristalizarse al enfriar. Estos materiales comprenderán grupos alifáticos de cadena larga (p. ej.,  $C_8$ - $C_{22}$  preferiblemente  $C_{14}$ - $C_{22}$ , más preferiblemente  $C_{16}$ - $C_{22}$ ), es decir, materiales de derivado acilo de cadena larga y óxidos de amina de cadena larga, así como mezclas de tales materiales. Están incluidos los ésteres de etilenglicol de cadena larga, las alcanolamidas de ácidos grasos de cadena larga, los ésteres de cadena larga de ácidos grasos de cadena larga, los ésteres de glicerilo de cadena larga, los ésteres de cadena larga de alcanolamidas de cadena larga y óxidos de alquildimetilamina de cadena larga y mezclas de los mismos.

En US-A-4.741 se describen ejemplos de agentes de suspensión cristalinos. Los agentes de suspensión adecuados de uso en la presente invención incluyen ésteres de etilenglicol y ácidos grasos que tienen preferiblemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 22 átomos de carbono, más preferiblemente de 16-22 átomos de carbono. Son más

preferidos los estearatos de etilenglicol, tanto el monoestearato como el diestearato, pero especialmente el diestearato que contiene menos de aproximadamente 7% de monoestearato. Otros agentes de suspensión incluyen alcanolamidas de ácidos grasos, que tienen preferiblemente de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono, más preferiblemente aproximadamente 16 a 18 átomos de carbono. Son alcanolamidas preferidas la monoetanolamida esteárica, dietanolamida esteárica, monoisopropanolamida esteárica y el estearato de monoetanolamida esteárica. Otros derivados acilo de cadena larga incluyen ésteres de cadena larga de ácidos grasos de cadena larga (p. ej., estearato de estearilo, palmitato de cetilo); ésteres de glicerilo (p. ej., diestearato de glicerilo) y ésteres de cadena larga de alcanolamidas de cadena larga (p. ej., diestearato de dietanolamida esteramida, estearato de monoetanolamida esteramida). Además de los materiales preferidos relacionados anteriormente se pueden utilizar como agentes de suspensión los ésteres de etilenglicol y ácidos carboxílicos de cadena larga, los óxidos de amina de cadena larga y las alcanolamidas de ácidos carboxílicos de cadena larga.

Los agentes de suspensión incluyen también óxidos de amina de cadena larga tales como los óxidos de alquil ( $C_{16}$ - $C_{22}$ ) dimetilamina, p. ej., óxido de estearildimetilamina. Si las composiciones contienen un óxido de amina o un derivado acilo de cadena larga que es un tensioactivo, la función de suspensión también podría proporcionarla dicho óxido de amina o dicho derivado acilo, con la condición de que al menos una parte de ellos esté presente en forma cristalina, de modo que podría no necesitarse un agente de suspensión adicional.

Otros derivados acilo de cadena larga que pueden utilizarse incluyen ácido N,N-dihidrocarbilo ( $C_{12}$ - $C_{22}$ , preferiblemente  $C_{16}$ - $C_{18}$ ) amidobenzoico y sus sales solubles (p. ej., sales de Na y de K), especialmente las especies tipo ácido N,N-di( $C_{16}$ - $C_{18}$ , y sebo hidrogenado) amidobenzoico de esta familia, las cuales comercializa Stepan Company (Northfield, Illinois, USA).

El agente de suspensión cristalino ayuda a suspender el agente anticasca en forma de partículas, u otra materia en forma de partículas u otras emulsiones de líquidos insolubles, contenidos en las composiciones de champú del presente documento y puede aportar brillo anacarado al producto.

El agente de suspensión cristalino puede añadirse a los champús del presente documento mediante disolución en una solución que contiene agua y el tensioactivo aniónico de tipo sulfato a una temperatura superior al punto de fusión del agente de suspensión. Después se recristaliza el agente de suspensión, de forma típica por enfriamiento de la solución hasta una temperatura suficiente para provocar la cristalización.

Cuando se utilizan opcionalmente espesantes de agentes de suspensión y modificadores de viscosidad, etc., están generalmente a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, más frecuentemente a un nivel de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 5,0% en peso de composición total. En general, el nivel de agente de suspensión opcional y otros modificadores de viscosidad debería ser preferiblemente lo más bajo posible para conseguir la ventaja que trata de obtenerse mediante la adición del material.

Los agentes de suspensión opcionales que pueden utilizarse incluyen espesantes poliméricos, como los polímeros de tipo carboxivinilo. Los polímeros de tipo carboxivinilo preferidos son copolímeros de ácido acrílico reticulado con polialilsacarosa como se describe en US-A-2.798.053. Estos polímeros los suministra B. F. Goodrich Company con el nombre de, por ejemplo, Carbopol 934, 940, 941 y 956.

Un polímero de tipo carboxivinilo es un interpolímero de una mezcla de monómeros que comprende un ácido carboxílico insaturado olefínico monómero y de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso del total de monómeros de un poliéter de un alcohol polihídrico, alcohol que contiene al menos cuatro átomos de carbono a los que hay unidos al menos tres grupos hidroxilo, conteniendo el poliéter más de un grupo alqueno por molécula. Si se desea puede haber presentes otros materiales monoolefínicos monómeros en la mezcla de monómeros, incluso en proporción mayoritaria. Los polímeros de tipo carboxivinilo son prácticamente insolubles en hidrocarburos orgánicos líquidos volátiles y son dimensionalmente estables cuando se exponen al aire.

Los alcoholes polihídricos preferidos utilizados para producir polímeros de tipo carboxivinilo incluyen los polioles seleccionados de la clase que consiste en oligosacáridos, derivados reducidos de los mismos en los que el grupo carbonilo se transforma en un grupo alcohol, y la pentaeritrita; son más preferidos los oligosacáridos, el más preferido es la sacarosa. Se prefiere que los grupos hidroxilo del poliol que están modificados se eterifiquen con grupos alilo, teniendo el poliol al menos dos grupos aliléter por molécula de poliol. Cuando el poliol es sacarosa se prefiere que la sacarosa tenga al menos aproximadamente cinco grupos alil éter por molécula de sacarosa. Se prefiere que el poliéter del poliol comprenda de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 4% del total de monómeros, más preferiblemente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 2,5%.

Los ácidos carboxílicos insaturados olefínicos monómeros preferidos de uso en la producción de polímeros de tipo carboxivinilo utilizados en la presente invención incluyen ácidos carboxílicos alifáticos de bajo peso molecular insaturados por monoolefinas en posiciones alfa-beta, monómeros, polimerizables; son más preferidos los ácidos acrílicos monoolefínicos monómeros.

Los polímeros de tipo carboxivinilo utilizados en la presente invención preferidos tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 750.000; se prefieren más los polímeros de tipo carboxivinilo que tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 1.250.000; los más preferidos son los polímeros de tipo carboxivinilo que tienen

un peso molecular de al menos aproximadamente 3.000.000. Otros materiales que se pueden utilizar como agentes de suspensión opcionales incluyen los que pueden conferir una viscosidad de tipo gel a la composición, como los polímeros solubles en agua o los polímeros solubles en agua con formación de coloides como los éteres de celulosa (p. ej., hidroxietilcelulosa), goma guar, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, goma guar hidroxipropilo, almidón y sus derivados y otros espesantes, modificadores de viscosidad, agentes gelificantes, etc. También pueden utilizarse mezclas de estos materiales.

Otro tipo de agente de suspensión que puede utilizarse es goma xantano. En US-A-4.788.006 se describen composiciones de champú que utilizan goma xantano como agente de suspensión para el componente de silicona del acondicionador del cabello. Kelco, una Division de Merck & Co., Inc. ofrece goma xantano con la marca KeltrolR.

#### Agua

Las composiciones de champú de la presente invención comprenderán de aproximadamente 40% a aproximadamente 89%, preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, más preferiblemente de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, en peso, de agua.

El pH de las composiciones del presente documento no es determinante en general y puede estar en el intervalo de 2 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, con máxima preferencia de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5.

#### Ingredientes opcionales

Las composiciones de champú utilizadas en la presente invención pueden incluir opcionalmente, por ejemplo, conservantes como alcohol bencílico, metil parabeno, propil parabeno e imidazolidinil urea; agentes acondicionadores del cabello basados en silicona; materiales acondicionadores del cabello orgánicos seleccionados del grupo que consiste en fluidos hidrocarbonados y ésteres grasos; agentes acondicionadores catiónicos, incluyendo tensioactivos acondicionadores catiónicos y polímeros acondicionadores catiónicos; reforzadores de espuma poliméricos cuaternarios, como Polyquaternium 10, preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2%, en peso de la composición; alcoholes grasos; polímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno como Pluronic F88 ofrecido por BASF Wyandotte; cloruro de sodio, sulfato de sodio; xilensulfonato de amonio; propilenglicol; poli(alcohol vinílico); alcohol etílico; agentes ajustadores de pH como ácido cítrico, ácido succínico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, etc.; perfumes y colorantes. Estos ingredientes opcionales se utilizan de forma típica a niveles de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% de la composición. Esta lista de ingredientes opcionales no pretende ser exclusiva y se pueden utilizar otros componentes opcionales.

Las composiciones de quitosán son particularmente ventajosas para reducir el deterioro del cabello en el teñido y en otros tratamientos capilares, como las permanentes, que conllevan la utilización de peróxido de hidrógeno. Con objeto de suministrar al consumidor el color de cabello y la intensidad de tono deseada se utiliza un proceso químico muy complejo. Las moléculas que tiñen el cabello se producen de forma típica por la reacción de al menos un agente colorante oxidante con un agente oxidante que se forma *in situ* sobre el cabello del consumidor y de forma típica en un ambiente agresivo a un pH de aproximadamente 10 y en presencia de un agente alcalinizante. Además, el consumidor repite este proceso regularmente para mantener el color del cabello deseado y la intensidad del tono de color del cabello y asegurarse una cubrición continua y homogénea del cabello, incluyendo la cubrición del cabello recién crecido. La química involucrada en el proceso de teñido del cabello puede provocar algún daño permanente al cabello. Los efectos dañinos incluyen enredado, fragilidad y sequedad. Estos efectos pueden reducirse en gran medida mediante el uso de composiciones de quitosán como ingrediente de champús, acondicionadores o productos de aplicación duradera como tónicos capilares o acondicionadores de aplicación duradera. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la quitosán puede actuar como agente quelante del cobre y de otros metales de transición, evitando la acumulación de estos metales sobre el cabello. Parece ser que estos metales catalizan reacciones secundarias de radicales libres indeseadas de las sustancias químicas oxidantes que dañan el cabello.

Las composiciones de quitosán también proporcionan ventajas en el cuidado de la piel debido a sus propiedades antimicrobianas, hidratantes y de mejor formación de película, además de que pueden mejorar la compatibilidad de la piel con los productos cosméticos. Por tanto, según otro aspecto, se proporciona la utilización de las composiciones de quitosán para el cuidado de la piel, incluyendo la hidratación de la piel y el control bacteriano de la misma. En otro aspecto más se proporciona una composición para el cuidado de la piel que incluye crema hidratante, crema antiarrugas, crema revitalizante, crema limpiadora y tónicos que comprenden la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición para el cuidado de la piel.

Las composiciones de quitosán proporcionan también ventajas hidratantes, mejoras a la salud de la piel y ventajas de control del olor cuando forman parte de composiciones de aseo personal como, por ejemplo, geles de ducha y pastillas de jabón. La incorporación de composiciones de quitosán a los productos de aseo personal permiten al usuario el suministro en una sola etapa de agentes limpiadores y agentes cuidadores de la piel.

Las propiedades antimicrobianas y de absorbencia de las composiciones de quitosán las hacen idóneas para usar en el control del olor. En consecuencia, según otro aspecto, se proporciona la utilización de las composiciones de quitosán para el control del olor. También se proporciona una composición de control del olor que incluye desodorantes y

antiperspirantes que comprenden la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en el control del olor.

Debido a sus mejores propiedades antimicrobianas, las composiciones de quitosán pueden utilizarse para el tratamiento de heridas, incluyendo proporcionar fomento de la curación, inhibición de la contaminación microbiana, gelificación de la sangre e inhibición de cicatrices sobre la piel. Las composiciones pueden ser especialmente útiles para el tratamiento de las quemaduras, debido a sus propiedades antimicrobianas y filmógenas. Por tanto, según otro aspecto, la invención proporciona una composición para el tratamiento de heridas que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para utilizar en una composición para el tratamiento de heridas.

Otra utilización de la composición de quitosán, basada en sus mejores propiedades de control de la gelificación y del mal olor y en sus propiedades absorbentes, es el control sanguíneo que incluye la gelificación del fluido menstrual, retención en el núcleo de la almohadilla de la compresa, control de derrames accidentales de sangre, control posttraumático de hemorragias y control de pérdidas de sangre en intervenciones quirúrgicas. En consecuencia, según otro aspecto, la invención proporciona una composición para el control sanguíneo que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para utilizar en una composición para el control sanguíneo. Las composiciones pueden ser especialmente útiles para el control del síndrome de choque tóxico relacionado con el uso de tampones, debido a la eficacia del quitosán contra el *Staphylococcus aureus*. En otro aspecto más de la invención se proporciona una composición higiénica que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición higiénica.

Debido a las buenas propiedades antimicrobianas, de eficacia, filmógenas y de solubilidad de las composiciones de quitosán, así como a su excelente perfil de seguridad y su origen natural, estas composiciones son adecuadas para usar en el cuidado de la boca y la dentadura, incluyendo la mejoría general de encías y dientes, el tratamiento de la halitosis y la gingivitis, la reducción de manchas y para proporcionar ventajas anticaries, antiplaca y antisarro en personas o animales. Se ha descubierto que las composiciones de quitosán utilizadas en la presente invención tienen un efecto mejorado sobre la inhibición de las bacterias que originan las caries como el *Streptococcus mutans*; este efecto combinado con su capacidad tamponadora del pH hace de las composiciones de quitosán una herramienta muy eficaz para la inhibición de las caries dentales. Asimismo se ha descubierto que las composiciones de quitosán utilizadas en la presente invención tienen un efecto mejorado sobre la inhibición del sulfuro de hidrógeno y de los compuestos odoríferos volátiles de tipo sulfatos orgánicos que producen los microorganismos salivares, por lo cual son muy eficaces para mejorar el olor del aliento. Además, las excelentes propiedades de permanencia y de formación de película de las composiciones de quitosán las hace muy eficaces para el control de la placa y del sarro. Además, la redícula de fibras de quitosán puede ser muy útil para la liberación de otras sustancias activas como Triclosan (2,4,4'-triclora-2'-hidroxi-difenil éter), tanto en su forma disuelta como en forma de pequeñas nanopartículas que pueden arrastrarse al tracto intestinal mediante fluidos. Las composiciones para el cuidado bucal y de la dentadura que comprenden las composiciones de quitosán pueden estar en forma de pasta dentífrica, gel, colutorio, pulverizador bucal, pastilla, blanqueador dental, limpiadores de dentaduras postizas, hilo dental, cinta dental y goma de mascar, que comprenden una de las composiciones de quitosán y un vehículo o sustrato adecuado para usar en una composición para el cuidado bucal.

La elección de un vehículo o sustrato a utilizar está determinada principalmente por el modo en que se va a introducir la composición en la cavidad bucal. Si va a utilizarse una pasta dentífrica (incluidos geles, etc.) se elige un "vehículo para dentífrica" como se describe en, p. ej., US-A-3.988.433, concedida a Benedict (p. ej., materiales abrasivos, agentes formadores de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc.). Si va a utilizarse un colutorio se elige un "vehículo para colutorio" como se describe en, p. ej., US-A-3.988.433 concedida a Benedict (p. ej., agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc.). De modo similar, si va a utilizarse un pulverizador bucal se elige un "vehículo para pulverizador bucal" o si va a utilizarse una pastilla se elige un "vehículo para pastillas" (p. ej., una base de caramelo), describiéndose tales bases de caramelo en, p. ej., US-A-4.083.955 concedida a Grabenstetter y col.; si va a utilizarse una goma de mascar se elige un "vehículo para goma de mascar", como se describe en, p. ej., US-A-4.083.955 concedida a Grabenstetter y col., (p. ej., base de goma, agentes saborizantes y edulcorantes). Si va a utilizarse una bolsita se elige un "vehículo para bolsitas" (p. ej., bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes). Si va a utilizarse un gel subgingival (para el suministro de sustancias activas a los sacos periodontales o alrededor de dichos sacos) se elige un "vehículo subgingival en forma de gel" como se describe en, p. ej., US-A-5.198.220, Damani y US-A-5.242.910, Damani. Los vehículos adecuados para la preparación de composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad de almacenamiento, etc.

Las composiciones bucales o para dentaduras postizas preferidas de uso en la presente invención están en forma de dentífricos como pastas y geles para los dientes. Los componentes de tales pastas y geles para dientes incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles para dientes pueden contener también uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

## ES 2 287 347 T3

Otras composiciones bucales o para dentaduras postizas preferidas son geles no abrasivos, incluyendo geles subgingivales, que generalmente incluyen un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%) y pueden comprender un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%).

Otras composiciones bucales o para dentaduras postizas preferidas son colutorios, incluyendo pulverizadores bucales. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de agua (de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente antisarro (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%).

Otras composiciones bucales o para dentaduras postizas preferidas son soluciones dentales. Los componentes de tales soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

Las composiciones de goma de mascar incluyen de forma típica uno o más de una base de goma (de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 2%) y un agente edulcorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%).

Los tipos de excipientes de vehículos o de sustratos de cuidado bucal que pueden estar incluidos en composiciones de la presente invención son:

### *Abrasivos*

Los abrasivos dentales útiles en los vehículos tópicos, bucales de las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales distintos. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición que interesa y no desgastar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices incluyendo geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato bicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetafosfato de calcio y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones es la de las resinas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-A-3.070.510. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados. También se pueden usar mezclas de abrasivos.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y abrillantado dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o geles de sílice como los xerogeles de sílice descritos en US-A-3.538.230 y US-A-3.862.307. Se prefieren los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por la W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También se prefieren los materiales de sílice precipitada como los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial Zeodent<sup>®</sup>, especialmente la sílice que lleva la designación Zeodent 119<sup>®</sup>. Los tipos de abrasivos dentales de sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se encuentran descritos con mayor detalle en US-A-4.340.583. El abrasivo en las composiciones de pasta dentífrica descritas en la presente memoria está generalmente presente a un nivel de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso de la composición. Preferiblemente, las pastas dentífricas contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivo, en peso de la composición.

Una sílice precipitada especialmente preferida es la sílice descrita en US-A-5.603.920, US-A-5.589.160, US-A-5.658.553 y US-A-5.651.958.

Pueden utilizarse mezclas de abrasivos. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas de dientes contienen preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención de forma típica no contienen abrasivo.

## ES 2 287 347 T3

### *Agentes de jabonadura (tensioactivos)*

Son agentes de jabonadura adecuados los que son razonablemente estables y forman espuma en un intervalo amplio de pH. Los agentes de jabonadura incluyen detergentes no iónicos, detergentes aniónicos, detergentes anfóteros, detergentes catiónicos, detergentes de ion híbrido, detergentes sintéticos y mezclas de los mismos. Muchos tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros adecuados se describen en US-A-3.988.433 y US-A-4.051.234 y muchos tensioactivos no iónicos adecuados se describen en US-A-3.959.458.

#### *a) Tensioactivos no iónicos y tensioactivos anfóteros*

Los tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en las composiciones bucales o de cuidado dental pueden definirse a grandes rasgos como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) y un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros (vendidos con el nombre comercial Pluronic), ésteres de sorbitan polioxitilenados (vendidos con el nombre comercial Tweens), alcoholes grasos etoxilados, condensados de poli(óxido de etileno) y alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno y el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno y alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

Los tensioactivos anfóteros útiles de uso en la presente invención pueden describirse a grandes rasgos como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias, en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico hidrosoluble, p. ej., carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Otros tensioactivos anfóteros adecuados son las betaínas, específicamente la cocoamidopropil betaína. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos anfóteros.

La presente composición puede contener de forma típica un tensioactivo no iónico, tensioactivo anfótero o una combinación de tensioactivos no iónico y anfótero, cada uno a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4% y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%.

#### *b) Tensioactivos aniónicos*

Se prefiere utilizar tensioactivos aniónicos en la presente invención, porque pueden formar coacervados con el quitosán. El coacervado formado es muy permanente sobre la superficie de los dientes, lo cual proporciona dos ventajas principales. En primer lugar, el coacervado prolonga el tiempo de permanencia del quitosán sobre los dientes y, por tanto, las ventajas antibacterianas y, en segundo lugar, el quitosán puede potenciar el suministro de otras sustancia activas.

Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales hidrosolubles de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales hidrosolubles de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetonato de sodio, laurethcarboxilato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. La presente composición comprende de forma típica un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 9%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 7% y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%.

#### *Iones fluoruro*

La composición utilizada en la presente invención también puede incorporar iones fluoruro libres. Los iones fluoruro preferidos pueden ser proporcionados por fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio y monofluorofosfato de sodio. El fluoruro de sodio es la fuente más preferida de ion fluoruro libre. US-A-2.946.725 y US-A-3.678.154 describen tales sales y otras.

La presente composición puede contener de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 3500 ppm y preferiblemente de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 3000 ppm de iones fluoruro libres.

#### *Agentes espesantes*

En la preparación de pasta o geles dentífricos es preciso añadir algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable a la composición, para proporcionar unas características de liberación de quitosán deseables durante la utilización, para proporcionar estabilidad de almacenamiento y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes preferidos son polímeros de carboxivinilo, carragenan, hidroxietilcelulosa, laponita y sales solubles en agua de éteres de celulosa como la carboximetilcelulosa de sodio y la carboximetil-hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y

## ES 2 287 347 T3

goma tracasanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Una clase preferida de agentes espesantes o gelificantes incluye una clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquiléter de pentaeritrita o un alquiléter de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros comerciales son los de la serie Carbopol® de B.F. Goodrich. Los carbopol especialmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956 y mezclas de los mismos.

Los copolímeros de monómeros de lactida y glicólida, en los que el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000 (número promedio), son útiles para suministrar sustancias activas a los sacos periodontales o alrededor de los sacos periodontales en forma de "vehículo subgingival de tipo gel". Estos polímeros se encuentran descritos en US-A-5.198.220, US-A-5.242.910 y US-A-4.443.430.

Pueden utilizarse agentes espesantes en cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, en peso del total de la composición de pasta o gel dentífricos. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, pastillas (incluidas las de menta para el aliento), bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

### 20 *Humectantes*

Otro componente opcional de las composiciones bucales o para la dentadura es un humectante. El humectante sirve para evitar el endurecimiento de tales composiciones cuando están expuestas al aire, para dar un tacto húmedo de las composiciones a la boca y, en caso de humectantes especiales, para transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta dentífrica. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados de uso en la presente invención incluyen alcoholes polihídricos comestibles como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, especialmente sorbitol y glicerina.

### 30 *Agentes saborizantes y agentes edulcorantes*

También pueden añadirse agentes saborizantes a las composiciones. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de brotes de clavo, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, cassia, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil guaetol, canela, vainillina, timol, linalool, cinamaldehído-glicerol-acetal conocido por CGA y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

Los agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartame, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo y sales de ciclamato, especialmente ciclamato de sodio y sacarina de sodio y mezclas de los mismos. Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de estos agentes, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Además de agentes saborizantes y agentes edulcorantes, en la presente invención pueden utilizarse ingredientes opcionales como refrescantes, agentes salivantes, agentes térmicos y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

El refrescante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de productos. Entre estos productos se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los refrescantes preferidos en las presentes composiciones son los agentes de carboxamida paramentano como, por ejemplo, N-etil-p-mentan-3-carboxamida, comercializados como "WS-3", o N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23", y mezclas de los mismos. Otros refrescantes preferidos se seleccionan entre el mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 y fabricado por Takasago, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann and Reimer y lactato de mentilo, conocido como Frescolat® y fabricado por Haarmann and Reimer. Los términos mentol y mentil en la presente memoria incluyen los isómeros dextrorrotatorio y levorrotatorio de estos compuestos y mezclas racémicas de los mismos. TK-10 se encuentra descrito en US-A-4.459.425. WS-3 y otros agentes se encuentran descritos en US-A-4.136.163.

Los agentes salivantes preferidos de la presente invención incluyen Jambu® fabricado por Takasago. Los agentes térmicos preferidos incluyen pimentón y ésteres nicotinato como el benzilnicotinato. Los agentes insensibilizantes preferidos incluyen benzocaina, lidocaina, aceite de germen de clavo y etanol.

65

## ES 2 287 347 T3

### Agente antisarro

Las composiciones para el cuidado bucal o de la dentadura también pueden incluir un agente antisarro, preferiblemente una fuente de ion pirofosfato, que es una sal pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son el pirofosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), el pirofosfato tetrasódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y el pirofosfato tetrapotásico ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) en sus formas no hidratadas e hidratadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes opcionales a utilizar en lugar de la sal pirofosfato, o junto con esta, incluyen materiales tan conocidos como los polímeros aniónicos sintéticos, incluidos los poliácridatos y los copolímeros de anhídrido maleico o ácido maleico y metil-vinil-éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-A-4.627.977; así como, p. ej., ácido poliamino propanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polifosfatos (p. ej., tripolifosfato, hexametafosfato), difosfonatos (p. ej., EHDP, AHP), polipéptidos (como los ácidos poliaspártico y poliglutámico) y mezclas de los mismos.

### Sal bicarbonato de metal alcalino

Las composiciones para el cuidado de la boca y de la dentadura pueden incluir también una sal bicarbonato de metal alcalino. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato, es la sal bicarbonato de metal alcalino preferida. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15% y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de una sal bicarbonato de metal alcalino.

### Vehículos varios

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. La cantidad de agua es generalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% y preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, en peso de la composición de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

También puede añadirse dióxido de titanio a la presente composición, preferiblemente a niveles de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones dentífricas. El dióxido de titanio es un polvo blanco que añade opacidad a las composiciones. En las composiciones bucales también puede haber presentes opcionalmente agentes adicionales antimicrobianos y antiplaca. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, triclosán, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, como se describe en *The Merck Index*, 11ª ed. (1989), págs. 1529 (entrada n.º 9573) en US-A-3.506.720 y en EP-A-0.251.591; clorhexidina (*Merck Index*, n.º 2090), alexidina (*Merck Index*, n.º 222); hexetidina (*Merck Index*, n.º 4624); sanguinarina (*Merck Index*, n.º 8320); cloruro de benzalconio (*Merck Index*, n.º 1066); salicilanilida (*Merck Index*, n.º 8299); bromuro de domiphen (*Merck Index*, n.º 3411); cloruro de cetilpiridinium (CPC) (*Merck Index*, n.º 2024); cloruro de tetradecilpiridinium (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinium (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados piperidínicos; preparados de nicina; agentes de ion cinc/estaño; antibióticos como augmentine, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol y análogos y sales de los agentes antimicrobianos y antiplaca arriba indicados. Cuando están presentes, los agentes antimicrobianos y antiplaca comprenden generalmente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de las composiciones de la presente invención.

En las composiciones bucales de la presente invención puede haber también agentes antiinflamatorios. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos como aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclofenámico y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los agentes antiinflamatorios comprenden generalmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso de la composición de la presente invención. Ketorolac se encuentra descrito en US-A-5.626.838.

Otros agentes opcionales incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos que se utilizan en forma de sus ácidos libres o parcialmente o, preferiblemente, totalmente neutralizados en forma de sus sales de metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua o de sus sales de amonio solubles en agua y se encuentran descritos en US-A-4.152.420, US-A-3.956.480, US-A-4.138.477, US-A-4.183.914 y US-A-4.906.456. Se prefieren copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénico polimerizable en relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno) que tenga un peso molecular (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se comercializan, por ejemplo, como Gantrez (AN 139 (M.W. 500.000), A.N. 119 (M.W. 250.000) y preferiblemente S-97 grado farmacéutico (M.W. 70.000) de GAF Corporation.

## ES 2 287 347 T3

La composición para el cuidado bucal y de la dentadura también puede comprender opcionalmente antagonistas selectivos H-2 incluyendo compuestos descritos en US-A-5.294.433.

5 En el caso de composiciones para el cuidado bucal de animales, especialmente animales de compañía, el vehículo o sustrato puede seleccionarse según el tipo de animal de compañía en cuestión, por ejemplo, en el caso de perros se pueden aplicar las composiciones de quitosán a la superficie de los juguetes del perro o de los masticables del perro, lo cual permitiría al quitosán permanecer en contacto con la cavidad bucal del perro durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar ventajas en relación con la halitosis y la salud general de encías y dientes. El quitosán puede aplicarse al juguete o al masticable en forma de recubrimiento permanente o, de forma alternativa, la composición de quitosán puede venderse al dueño del animal de compañía junto con un vehículo o sustrato en forma de juguete, masticable u otro sustrato que el dueño puede sumergir en la composición según convenga.

15 En el caso de gatos, las composiciones bucales pueden suministrarse recubriendo las bolitas secas de pienso o las galletas de los gatos con la composición de quitosán.

20 Según otro aspecto, se prevé la utilización de las composiciones de quitosán para la formación *in situ* de película sobre un sustrato para proporcionar protección de superficie, modificación de superficie, propiedades antibacterianas y aumento de brillo. Las excelentes propiedades filmógenas de las composiciones de quitosán parecen ser debidas a la estructura de la red de las nanofibras de quitosán. En otro aspecto más, se proporciona una composición para el tratamiento de superficies duras que comprende una de las composiciones de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición para superficies duras.

25 Las composiciones de quitosán también proporcionan ventajas a los tejidos como el control del mal olor (debido a sus propiedades antimicrobianas) durante el tiempo que se llevan las prendas y una mejora del confort en el vestir (debido a sus propiedades suavizantes). Las composiciones pueden aplicarse al tejido en forma de tratamiento permanente o provisional por medio de una composición suavizante, una composición de fácil planchado o una composición de lavado de ropa dos en uno.

30 Según otro aspecto, se prevé la utilización de las composiciones de quitosán para la liberación controlada de materiales hidrófobos o hidrófilos incluyendo agua, hidratantes de la piel, proteínas, enzimas, perfumes, triglicéridos, ceras, ácidos grasos, sebo y mezclas de los mismos. El grupo amino del quitosán puede formar un complejo por reacción de Schiff con aldehído de perfume, proporcionando efectos de fragancia útiles que incluyen elevada eficacia y fragancia prolongada y proporcionando también efecto desodorante. La base de Schiff quitosán-aldehído puede utilizarse por ejemplo como parte de la composición de una fragancia selecta o como parte de una composición detergente o acondicionadora en el lavado de ropa. La base de Schiff puede hidrolizarse en contacto con la piel del usuario y liberar lentamente el perfume.

40 Se ha descubierto que las composiciones de quitosán tienen mejor disponibilidad biológica y son fácilmente metabolizadas por las plantas. Se pueden aprovechar estas propiedades en el caso de aplicación foliar o aplicación a tierra y se reflejan en un aumento del crecimiento, floración acelerada e inmunización contra patógenos bacterianos, fúngicos y víricos y en una mejora de la salud y del vigor de las plantas. Adicionalmente, las composiciones de quitosán tienen mejores capacidades quelantes para el control o la liberación de los metales de transición, proporcionando una fuente de carbono para la síntesis bioquímica, siendo al mismo tiempo un vehículo para el suministro de nutrientes conteniendo metales asimilables. Por tanto, según otro aspecto, se proporciona la utilización de composiciones de quitosán para el cuidado de las plantas incluyendo el suministro de metales micronutrientes, especialmente hierro, manganeso, cobre y cinc en forma de quelatos naturales, mediante administración foliar o a tierra y desarrollo de inmunización de plantas frente a patógenos fúngicos, víricos y bacterianos. Las composiciones de quitosán pueden aplicarse directamente a las plantas por pulverización foliar, por medio de irrigación o por cualquier otro método conocido o, de forma alternativa, puede suministrarse como parte de una composición para el cuidado de las plantas. Por tanto, según otro aspecto, se proporciona una composición para el cuidado de las plantas que incluye composiciones saludables, composiciones promotoras del crecimiento y la floración, composiciones nutricionales, composiciones limpiadoras de las hojas y composiciones abrillantadoras de las hojas que comprenden la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición para el cuidado de las plantas.

55 También se hallan ventajas cuando se utilizan las composiciones de quitosán como acondicionadores de suelos, jugando un papel controlador de los patógenos del suelo. Se cree que las composiciones de quitosán utilizadas en la presente invención fomentan la multiplicación de bacterias quitosanólicas beneficiosas que destruyen hongos patógenos como *Botrytis sp.* Otra ventaja de las composiciones de quitosán utilizadas en la presente invención para el cuidado de las plantas es la mejora de la fitocompatibilidad de las plantas debido a la naturaleza acuosa de las composiciones, la mayor solubilidad a pH fisiológico y la ausencia de modificadores ácidos u otros modificadores fitotóxicos de proceso. En consecuencia, según otro aspecto, se proporciona la utilización de las composiciones de quitosán para el acondicionamiento de suelos incluyendo el incremento de los niveles de bacterias simbióticas del suelo y la reducción de los niveles de hongos patógenos. También se proporciona una composición acondicionadora de suelos que comprende una de las composiciones de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición acondicionadora de suelos.

65 También se ha descubierto que las composiciones de quitosán suministran ventajas de protección para semillas, grano, fruta y alimentos. Las composiciones de quitosán proporcionan protección fúngica a semillas y grano, y gran

## ES 2 287 347 T3

aumento adicional de la germinación y promoción de crecimiento temprano y vigoroso tras la germinación. El quitosán también inhibe la pudrición prematura de la fruta y tiene excelentes propiedades conservantes para aplicaciones en alimentación. Por tanto, según otro aspecto se proporciona la utilización de composiciones de quitosán para la protección de semillas, grano, fruta o alimentos. También se proporciona una composición para la protección de semillas, grano, fruta o alimentos que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición para semillas, grano, fruta o alimentos.

Las composiciones para el cuidado de las plantas de uso en la presente invención pueden utilizarse para plantas ornamentales, incluyendo plantas para la casa, el jardín y para invernadero y para cultivos agrícolas. Las composiciones de saneamiento, composiciones mejoradoras del crecimiento y la floración y las composiciones nutricionales comprenden preferiblemente los ingredientes siguientes:

### *Macronutrientes*

Los macronutrientes son esenciales para la nutrición y el crecimiento de las plantas, la floración, la plantación de flores, la plantación de frutales, la saturación, etc. Los macronutrientes más importantes son N, P y K, también son importantes Ca, S y Mg. Se pueden suministrar a las plantas a través de diferentes compuestos, como se describe a continuación en la presente memoria.

**Nitrógeno:** nitrato de amonio, fosfato monoamónico, sulfato-fosfato de amonio, sulfato de amonio, fosfato-nitrato de amonio, fosfato diamónico, superfosfato simple amoniacal, superfosfato triple amoniacal, nitrofosfatos, cloruro de amonio, agua amoniacal, soluciones de nitrato de amonio y amoniaco, nitrato de amonio y calcio, nitrato de calcio, cianamida de calcio, nitrato de sodio, urea, urea-formaldehído, solución de urea y nitrato amónico, nitrato de sosa y potasa, nitrato de potasio, aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc.

**Fósforo:** superfosfato (simple, doble y/o triple), ácido fosfórico, fosfato de amonio, sulfato-fosfato de amonio, nitrato-fosfato de amonio, fosfato diamónico, superfosfato amoniacal simple, superfosfato amoniacal doble, superfosfato amoniacal triple, nitrofosfatos, pirofosfatos de potasio, pirofosfato de sodio, fosfatos de ácido nucleico, etc.

**Potasio:** cloruro de potasio, sulfato de potasio, gluconato de potasio, sulfato de potasa y magnesita, carbonato de potasio, acetato de potasio, citrato de potasio, hidróxido de potasio, manganato de potasio, fosfato de potasio, molibdato de potasio, tiosulfato de potasio, sulfato de potasio y cinc, etc.

**Calcio:** nitrato amónico-cálcico, nitrato de calcio, cianamida de calcio, acetato de calcio, acetilsalicilato de calcio, borato de calcio, borogluconato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, citrato ferrosocálcico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, óxido de calcio, pantotenato de calcio, propionato de calcio, sacarato de calcio, sulfato de calcio, tartrato cálcico, etc.

**Magnesio:** óxido de magnesio, dolomita, acetato de magnesio, benzoato de magnesio, bisulfato de magnesio, borato de magnesio, cloruro de magnesio, citrato de magnesio, nitrato de magnesio, fosfato de magnesio, salicilato de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de S amonio, sulfato-fosfato de amonio, sulfato de calcio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio, ácido sulfúrico, sulfato de cobalto, sulfato de cobre, sulfato férrico, sulfato ferroso, azufre, cisteína, metionina, etc.

### *Micronutriente*

Los micronutrientes más importantes son Zn, Fe y Mn. Se pueden suministrar a las plantas por medio de diferentes compuestos como se describe a continuación en la presente memoria.

**Cinc:** óxido de cinc, acetato de cinc, benzoato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, nitrato de cinc, salicilato de cinc, ziram, etc.

**Hierro:** cloruro férrico, citrato férrico, fructosa férrica, glicerofosfato férrico, nitrato férrico, óxido férrico (sacarado), cloruro ferroso, citrato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso, succinato ferroso, etc.

**Manganeso:** acetato de manganeso, cloruro de manganeso, nitrato de manganeso, fosfato de manganeso

**Cobre:** acetato de cobre, butirato de cobre, cloruro de cobre, citrato de cobre, gluconato de cobre, glicinato de cobre, nitrato de cobre, salicilato de cobre, etc.

**Boro:** borato de calcio, borohidruro de potasio, borax, trióxido de boro, borotartrato de potasio, tetraborato de potasio, borato de sodio, borohidruro de sodio, tetraborato de sodio, etc.

**Molibdeno:** ácido molíbdico, molibdato de calcio, molibdato de potasio, molibdato de sodio, etc.

**Cobalto:** acetato cobáltico, acetato cobaltoso, cloruro cobaltoso, sulfato cobaltoso de potasio, sulfato cobaltoso, etc.

*Vitamina/Componente cofactor*

Los más importantes son ácido fólico, biotina, ácido pantoténico, ácido nicotínico, riboflavina y tiamina.

5 *Espesantes*

Las composiciones de la presente invención también incluyen preferiblemente un espesante. Se entiende por espesante un componente que tiene propiedades espesantes, es decir, un compuesto que produce composiciones con una viscosidad más alta en presencia del espesante que en ausencia del espesante. Los espesantes ayudan a dispersar el quitosán. Son agentes espesantes adecuados de uso en la presente invención: i) los espesantes poliméricos como el polímero sintético de policarboxilato, preferiblemente reticulado y con un peso molecular de al menos aproximadamente 500.000; ii) las gomas naturales como la goma xantano, goma de algarroba, goma guar y similares; iii) espesantes semisintéticos como los espesantes de tipo celulósico: hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa y iv) mezclas de los mismos. Un espesante preferido es Natrosol. Natrosol es una marca registrada de Hercules, Inc. de Wilmington, Del. Natrosol es un espesante adhesivo de éter de hidroxicelulosa.

*Jabón no fitotóxico*

Las composiciones para el cuidado de las plantas utilizadas en la presente invención pueden contener también sales de ácido graso o jabón no fitotóxicos. El jabón posee propiedades insecticidas y limpiadoras. En relación con el jabón insecticida se utiliza normalmente cualquiera de los dos o, preferiblemente, una mezcla de sales de ácido graso. Las sales de ácido graso preferidas son las que tienen entre ocho y veinte átomos de carbono en una cadena de estructura lineal con el carbono alfa que comprende un resto ácido monocarboxílico esterificado, preferiblemente completamente esterificado, con un metal monovalente como sodio o potasio. También pueden utilizarse alcohol amonio y amonio como contraión para las sales. Este grupo de sales de ácido graso son conocidas por tener actividad insecticida y se han utilizado durante muchos años en el control de plagas de artrópodos. Los materiales de jabón de ácido graso están ampliamente comercializados. Estos materiales pueden producirse a partir de aceites de coco, que comprenden predominantemente una mezcla de laurato (C-12) y miristato (C-14). También se obtienen de diversas fuentes vegetales y animales. Los ácidos grasos preferidos son los que tienen de ocho a dieciocho átomos de carbono incluyendo caprilato, laurato, miristato, palmitato, oleato, linoleato y estearato. Las sales más preferidas son las sales insaturadas de diez y ocho átomos de carbono como los oleatos y linoleatos de metal alcalino y las sales saturadas de ocho a doce átomos de carbono como las mezclas de caprilato, pelargonato, caprato, undecilinato y laurato de metal alcalino, respectivamente.

Otros ingredientes útiles para las composiciones para plantas de la presente invención son fragancias con propiedades repelentes de insectos como la que se describe en la patente codependiente US 01/17243, páginas 5 y 6 y materiales insecticidas físicamente activos como el que se describe asimismo en la patente codependiente US 01/17243, página 10.

Otro campo de aplicación de las composiciones de quitosán es la purificación de agua y de bebidas debido a sus mejores propiedades de floculación y, especialmente, de secuestro de metales pesados (es más eficaz que otras formas de quitosán en lo referente al peso), especialmente un control mejor de los metales de transición en presencia de sus competidores, los metales alcalinotérreos, así como una mejor compatibilidad biológica. Por tanto, según otro aspecto, se proporciona la utilización de las composiciones de quitosán como floculante para la purificación de agua y de bebidas. Según otro aspecto, se proporciona la utilización de composiciones de quitosán como secuestrante de metales. El quitosán actúa como secuestrante selectivo, específicamente para el secuestro de metales de transición (p. ej., Cu, Fe) y no para el secuestro de metales alcalinos (p. ej., Ca, Mn) siendo, por lo tanto, útil en las problemáticas relacionadas con agua dura. En otro aspecto más, se proporciona una composición para purificación de agua que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición para la purificación de agua. La composición es adecuada para uso doméstico o industrial.

Por último, debido a la mejor compatibilidad biológica de la composición de quitosán, según otra realización, se proporciona la utilización de la composición de quitosán como vehículo para el suministro de medicamentos. Según otro aspecto, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende la composición de quitosán y un vehículo adecuado para usar en una composición farmacéutica.

**Ejemplos**

## Ejemplo 1

60 A continuación se describe en la presente memoria un proceso para producir la composición de la invención. El proceso comprende dos etapas principales:

a) *Disolución de quitosán en una solución ácida*

65 Se pesan 1980 g de agua desionizada en un recipiente de acero inoxidable de 22 cm de diámetro (T) y 10 l de capacidad. Se comienza a agitar utilizando un agitador suspendido (Heidolph RZR 2041) con un impulsor de 12 cm de diámetro (D) (D/T = 0,55), que tiene 4 palas inclinadas. La agitación se realiza a 20,9 rad/s (200 rpm) (velocidad

## ES 2 287 347 T3

periférica 1,3 m/s). Se añaden lentamente al recipiente 20 g de quitosán, procedente de Primex, que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,5E-19 g (150 kDa) y un grado de acetilación de 15-20%, mientras se agita, evitando el contacto con las paredes del recipiente o el árbol del impulsor. Antes de pasar a la etapa siguiente se agita la mezcla durante 5 minutos para dejar que se moje el quitosán en suspensión. A continuación se añaden al recipiente 333 g de una solución acuosa de ácido láctico al 18% en peso para disolver el quitosán. La mezcla resultante se agita a 20,9 rad/s (200 rpm) y se mantiene 10 minutos más para permitir que el quitosán se disuelva totalmente en la solución ácida. La solución resultante se filtra a través de una sola capa de 60 cm x 60 cm de algodón mercerizado (aclarado previamente en agua desionizada) ajustada a un embudo Buchner de polipropileno de 6 litros de capacidad y se recoge el filtrado en un matraz Buchner limpio de 5 litros de capacidad. Esta etapa elimina cualquier contaminante insoluble.

### 10 b) Neutralización de la solución ácida resultante

La solución ácida de quitosán filtrada se devuelve al recipiente de acero inoxidable de 10 l y se agita a 20,9 rad/s (200 rpm). Se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1,5% en peso a la solución ácida de quitosán a una velocidad de 0,0003 L/s (20 ml/min) mediante una bomba peristáltica (Watson Marlow 205U) desde un depósito de 2 kg de solución de hidróxido de sodio al 1,5% en peso. La adición se realiza a 20,9 rad/s (200 rpm) hasta que la mezcla alcanza un pH 6,85 ó 6,90. Después se mezcla el contenido del recipiente a velocidad alta, 62,8 rad/s (600 rpm), durante 15 minutos. Se reduce la velocidad de agitación hasta 20,9 rad/s (200 rpm) - 26,2 rad/s (250 rpm) y se añade hidróxido de sodio al 1,5% en peso a una velocidad reducida de aproximadamente 0,0002 L/s (12 ml/min) hasta que se alcanza un pH 7,45 - 7,50. Se mezcla el contenido del recipiente a velocidad alta, ~62,8 rad/s (600 rpm) (velocidad periférica 3,8 m/s) durante 15 minutos. Después se reduce la velocidad de agitación hasta 20,9 rad/s (200 rpm) - 26,2 rad/s (250 rpm) durante 5 minutos para eliminar el aire generado en la etapa de mezclado a velocidad alta. El contenido del recipiente se filtra a través de una sola capa de 60 cm x 60 cm de algodón mercerizado (aclarado previamente en agua desionizada) ajustada a un embudo Buchner de polipropileno de 6 litros de capacidad para eliminar el líquido residual. El nanoquitosán es insoluble y se recoge en la capa de algodón. Se puede usar vacío para acelerar la eliminación del líquido residual. Se lava el nanoquitosán con 3 partes alícuotas de 1000 ml cada una de agua desionizada. El exceso de agua se elimina por filtración a vacío. El material nanoquitosán lavado se pesa dentro de un recipiente tarado de 1000 ml. En el caso de precisarse conservación se añade al recipiente 1 g de digluconato de clorhexidina al 20%. Se añade agua desionizada para obtener un total de 1000 g y producir 1 kg de una solución que comprende 2% en peso de nanoquitosán.

### Ejemplo 2

Se repite el ejemplo 1 utilizando ácido clorhídrico en lugar de ácido láctico.

### Ejemplo 3

La primera etapa del proceso se lleva a cabo como en el ejemplo 1, la segunda etapa conlleva la utilización de dos soluciones de hidróxido de sodio de concentraciones distintas. La solución ácida de quitosán formada en la etapa a) se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio al 1,5% en peso hasta alcanzar un pH de aproximadamente 5,5, después se utiliza una solución de hidróxido de sodio al 0,15% en peso para una neutralización posterior. La neutralización se realiza del mismo modo que en el ejemplo 1.

### Ejemplos 4-6

Como los ejemplos 1 a 3, pero utilizando una velocidad alta, durante las etapas de agitación con cizallamientos elevados, de 104,7 rad/s (1000 rpm) en lugar de 62,8 rad/s (600 rpm).

La composición de quitosán obtenida según los ejemplos 1 a 6 se utiliza en las composiciones de los ejemplos 7 a 16. El porcentaje en peso que se indica en los ejemplos 7 a 16 se refiere a sustancia activa quitosán.

## ES 2 287 347 T3

### Ejemplos 7-10

Las siguientes composiciones ejemplifican champús de la presente invención. Estas composiciones proporcionan excelentes ventajas anticasca y de reducción del deterioro del cabello tras la coloración, el teñido, la decoloración y la permanente.

Componente (% en peso de la composición)	Ejemplo número			
	7	8	9	10
Laureth-3 sulfato de sodio	13,5	15,0	14,25	13,5
Laurilsulfato de amonio	4,5	5,0	4,75	4,5
Alcohol graso (C <sub>12</sub> -C <sub>14</sub> ) de coco	0,17	0,17	0,17	0,17
Laurilsarcosinato de sodio <sup>4</sup>	1,5	1,5	1,25	1,5
Sulfato de sodio	0,88	0,88	0,88	0,88
Polyquaternium 10 <sup>1</sup>	0,025	0,025	0,025	0,025
Etilenglicol diestearato	1,5	1,5	1,5	1,5
Dimeticona <sup>2</sup>	0,50	0,0	0,0	0,5
Solución de perfume	0,65	0,65	0,65	0,65
DMDM Hidantoína	0,20	0,20	0,20	0,20
PEG 600 <sup>3</sup>	0,125	0,125	0,125	0,125
Cloruro de amonio	0,06	0,06	0,06	0,06
Piridinotona de cinc		0,5	0,2	
Quitosán	1,0	0,5	0,4	1,0
Solución de color (ppm)	10	10	10	10
Agua y componentes minoritarios	q. s. hasta 100%			

1 Polímero UCARE JR-30M comercial de Union Carbide Corporation.

2 Una mezcla de una relación en peso 40(goma)/60(fluido) de goma dimeticona SE-76 comercializada por General Electric Silicones Division y fluido dimeticona que tiene una viscosidad de 0,00035 m<sup>2</sup>/s (350 mm<sup>2</sup>s<sup>-1</sup> [centistokes]).

3 Polietilen (600) glicol, un polímero de óxido de etileno que tiene un grado promedio de polimerización de aproximadamente 600.

4 comercializado con el nombre comercial Hamposyl L-30 de Hampshire Chemical Corp. en forma de solución de sustancia activa al 30%.

## ES 2 287 347 T3

### Ejemplo 11

La composición siguiente ejemplifica un acondicionador de la presente invención. Esta composición proporciona reducción del deterioro del cabello durante la coloración, el teñido, la decoloración y la permanente.

5

10

15

20

25

30

35

Ingrediente	% en peso
Agua purificada	88,50
Acido L-glutámico	0,560
SAPDMA <sup>1</sup>	1,600
Alcohol cetílico	2,000
Alcohol estearílico	3,600
Metilparabeno	0,200
Propilparaben	0,100
Fenoxietanol	0,300
Cloruro sódico	0,010
Alcohol bencílico	0,400
Qitosán	2,000
Ácido cítrico	0,130
Perfume	0,400
Dimeticona	0,200
Total	100,00

<sup>1</sup> estearilamidopropil-dimetilamina

### Ejemplo 12

40

La siguiente composición dentífrica de fase simple está preparada mediante procesos convencionales mezclando los ingredientes siguientes:

45

50

55

60

65

Ingrediente	% en peso
Agua	62,277
Clorito sódico	2,750
Fluoruro sódico	0,243
Qitosán	1,00
Sílice hidratada	25,000
Goma de xantano	0,600
Carbomer 956 <sup>1</sup>	0,200
Alquilsulfato de sodio (sol. al 27,9%)	4,000
Dióxido de titanio	1,000
Sacarina sódica	0,130
Sabor	1,000
Hidróxido de sodio (sol. al 50%)	1,800

ES 2 287 347 T3

Total	100,00
-------	--------

<sup>1</sup> Comercializado por B. F. Goodrich.

Ejemplo 13

La siguiente composición de fase simple de colutorio está preparada por procesos convencionales mezclando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	% en peso
Agua	98,80
Quitosán	0,1
Clorito sódico	0,25
Carbonato sódico	0,53
Bicarbonato de sodio	0,42
Total	100,00

Ejemplo 14

Gel no abrasivo	
Ingrediente	Peso (%)
Clorito de sodio (80%)	2,75
Quitosán	1,0
Carbopol 956 <sup>1</sup>	8,00
Bicarbonato de sodio	0,84
Hidróxido de sodio (sol. al 50%)	8,00
Agua	QS 100%

<sup>1</sup> Comercializado por B. F. Goodrich.

Para la preparación del gel no abrasivo se dispersa el Carbopol en agua. A continuación se añade el hidróxido de sodio y se mezcla. Después de añadir el bicarbonato de sodio. Por último se añade la composición de quitosán y se mezcla.

## ES 2 287 347 T3

### Ejemplo 15

Se prepara una goma de mascar con la formulación siguiente.

5

10

15

20

25

30

Ingrediente	%
Glicerina	8,0
Xilitol	17,0
Sílice hidratada	10,0
Quitosán	1,00
Base de goma (p. ej., Prestige-PL, Cafosa)	27,0
Hidrolizado de almidón hidrogenado	8,0
Manitol	5,0
Sabor	1,6
Aspartamo	0,2
Pulverización sabor seco	0,15
Polialgdonato de sacarosa	5,0
Sorbitol (70%)	c.s. 100

35

### Ejemplo 16

Se prepara la siguiente composición para el cuidado de las plantas:

40

45

50

55

60

65

<b>Ingredientes</b>	<b>Fuente</b>	<b>Concentración (% peso/peso)</b>
Nitrógeno (N)	Urea	0,020
Fósforo (P)	Fosfato monobásico de potasio	0,020
Potasio (K)		0,025
Boro (B)	Ácido bórico	<0,001
Manganeso (Mn)	Cloruro de manganeso (II) · 4H <sub>2</sub> O	<0,001
Molibdato (Mo)	Molibdato de sodio	0,003-0,01

ES 2 287 347 T3

	Hierro (Fe)	Cloruro de hierro (II)·4H <sub>2</sub> O	0,01-0,1
5	Magnesio (Mg)	Sal hidratada EDTA de magnesio y disodio	<0,001
	Níquel (Ni)	Nitrato de níquel (II)·6H <sub>2</sub> O	<0,001
	Cinc (Zn)	Sulfato de cinc·7H <sub>2</sub> O	<0,001
10	Calcio (Ca)	Sal hidratada EDTA de calcio y disodio	0,001
	Proxel GXL		0,01
15	Hidroxietilcelulosa		0,500
	Quitosán		0,05
20	Agua		~97,0
	Perfume		0,005
	Color	Verde naftol B	0,0001
25	Sodio (Na)		0,001
	Cloruro (Cl)		<0,001
30	Sulfato (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )		<0,001

La composición para el cuidado de las plantas se aplica a plantas de tipo ciclamen y se evalúa el crecimiento y la floración de las plantas frente a plantas de referencia que se tratan solamente con agua. Las plantas tratadas con quitosán crecen y florecen más rápidamente y tienen un aspecto mucho más sano que las plantas de referencia.

# ES 2 287 347 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras que tiene un espacio intersticial, determinado mediante imágenes por microscopía electrónica de transmisión con técnica criogénica, de al menos 80%.

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que de media las nanofibras tienen una longitud de 50 a 100 nm, una anchura de 5 a 30 nm y un espesor de 1 a 10 nm.

10 3. Una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras que de media tienen una longitud de 50 a 100 nm, una anchura de 5 a 30 nm y un espesor de 1 a 10 nm, determinados mediante imágenes por microscopía electrónica de transmisión con técnica criogénica.

15 4. Una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras y en la que el quitosán tiene un valor de retención de agua de al menos 3000%, preferiblemente de al menos 4000%.

20 5. Una composición que comprende quitosán en forma de una red de nanofibras y en la que el quitosán tiene una superficie específica de al menos 100 m<sup>2</sup>/g, un grado de cristalinidad inferior a 1% y es soluble en soluciones acuosas que tienen un pH entre 1 y 6,3.

6. Un proceso para fabricar la composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas de:

25 a) conformar una solución acuosa de quitosán disolviendo quitosán en ácido acuoso; y

b) neutralizar parcialmente la solución formada en la etapa a) mediante un agente neutralizante,

30 en donde la neutralización se realiza hasta el punto en que el quitosán precipita para formar una suspensión y, seguidamente, se homogeneiza la suspensión someténdola a cizallamiento elevado.

7. Un proceso según la reivindicación 6, en el que la etapa de neutralización parcial comprende:

35 a) una primera etapa que consiste en una neutralización parcial con un agente neutralizante hasta un pH de 5,3 a 6,7;

b) una segunda etapa en la que se continúa la neutralización parcial utilizando un agente neutralizante que está al menos 5 veces más diluido que el agente neutralizante utilizado en la etapa a).

40 8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, que comprende la etapa de:

a) neutralizar más la suspensión homogeneizada mediante una solución acuosa de un agente neutralizante que comprende de 0,01% a 1%, preferiblemente de 0,05% a 0,5% en peso de hidróxido de metal, hidróxido de amonio o mezclas de los mismos; y a continuación

45 b) homogeneizar más la suspensión neutralizada.

9. Utilización de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el cuidado del cabello incluyendo proporcionar ventajas anticasca y reducción del deterioro del cabello causado por el proceso de decoloración, ondulado permanente o coloración del cabello; para el aseo personal incluyendo proporcionar ventajas hidratantes, mejora de la salud de la piel y control del olor; para el control del mal olor; para el tratamiento de heridas incluyendo proporcionar fomento de la curación, inhibición de la contaminación microbiana, gelificación de la sangre e inhibición de formación de cicatrices; para el control sanguíneo incluyendo la gelificación del fluido menstrual, retención en los núcleos de las compresas, control de derrame accidental de sangre, control postraumático de hemorragias, control del síndrome de choque tóxico y control de pérdida de sangre en operaciones; para el cuidado de la boca o la dentadura incluyendo la mejora del estado de salud general de encías y dientes, tratamiento de halitosis y gingivitis, reducción de manchas, y para proporcionar ventajas anticaries, antiplaca y antisarro; para formación *in situ* de película sobre un sustrato para proporcionar una protección de superficie, propiedades antimicrobianas, modificación de la superficie y mejora del brillo; para tratamiento de tejidos; para la liberación controlada de materiales hidrófobos o hidrófilos incluyendo agua, hidratantes de la piel, proteínas, enzimas, perfumes, triglicéridos, ceras, ácidos grasos, sebo y mezclas de los mismos; para el cuidado de las plantas incluyendo el suministro de metales micronutrientes en forma de quelato mediante administración foliar o administración al suelo y fomentando el crecimiento de las plantas, la floración y la inmunidad de las plantas frente a patógenos fúngicos, víricos y bacterianos; para acondicionamiento de suelos incluyendo el incremento de los niveles de bacterias simbióticas del suelo y reduciendo los niveles de hongos patógenos; para la protección de semillas, granos, frutas y alimentos; como floculante, coagulante o quelante en la purificación de agua y bebidas; como secuestrante de metales; y como vehículo para el suministro de medicamentos.

50  
55  
60  
65