



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 823**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/11 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00118953 .9**

86 Fecha de presentación : **01.09.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1184029**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.03.2002**

54 Título: **Agente para cuidado bucal y dental.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **De Moragas, María;**
Amela Conesa, Christina y
Viladot Petit, Josep-Lluis

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Agente para cuidado bucal y dental.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la higiene bucal y dental y se refiere a preparaciones que se caracterizan por una cantidad activa de microcápsulas de quitosano cargadas con productos activos.

10 **Estado de la técnica**

El técnico en la materia entiende por el concepto de agentes para el cuidado bucal y dental, que se engloba en las regiones de habla inglesa, sin más, bajo el concepto de "Oral Care", productos muy diversos en formas de comercialización igualmente muy variables. En el caso más sencillo se trata, a este respecto, de pastas dentales o de colutorios, ofreciéndose las primeras como pastas más o menos viscosas en un tubo o en un dispositivo expendedor, mientras que las últimas se encuentran en el comercio por regla general como líquidos, que se pulverizan en la cavidad faríngea disueltos en agua o bien directamente. Entre estas dos formas existen, sin embargo, cada vez mayor número de productos que siguen el principio de "2-en-1", es decir agentes para el tratamiento dental, que tienen, adicionalmente, también un efecto desinfectante o desodorizante y que se formulan, con gran agrado, en forma de geles semilíquidos o colutorios a las que se añaden productos activos para prevenir las enfermedades dentales.

Los productos activos, los agentes para la retención de la humedad, los tensioactivos, los agentes abrasivos y de pulimentación, los componentes aromáticos y similares, adecuados para estas finalidades, son suficientemente conocidos, siendo una legión el número de patentes del ramo que se ocupan de este tema. Sin embargo existe todavía el deseo de formular preparaciones que se basten con menores cantidades de productos activos con el mismo rendimiento o bien con el mismo efecto protector, o bien en las que puedan aplicarse de manera especialmente efectiva los componentes por medio de una forma especial de comercialización.

En este contexto, se hará referencia a la publicación WO 00/16735 (Cognis), por la que se conocen pastas dentales que contienen quitosano junto con sulfatos de monoglicéridos. Se conoce por la publicación EP 0758223 A1 (Medi-carb) composiciones similares, que contienen combinaciones de quitosano con polisacáridos cargados negativamente. El objeto de la publicación DE 3343200 A1 (Lion) consiste en el empleo de sales de quitosano solubles en agua para la obtención de colutorios.

Los autores Lee, S. J. *et al.* (Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 23 (1996), Controlled Release Society Inc., divulgan microcápsulas constituidas por alginato de Na cargadas con minociclina. HCl y recubiertas con quitosano para el tratamiento de la periodontitis.

La tarea de la presente invención consistía, por lo tanto, en poner a disposición nuevas preparaciones para la higiene bucal y dental, que ofreciesen una protección mejorada contra la caries, contra la periodontosis y contra la placa con respecto al estado de la técnica y que, al mismo tiempo, tuviesen una actividad antiinflamatoria.

Descripción de la invención

El objeto de la invención está constituido por agentes para el cuidado bucal dental, que contienen microcápsulas de quitosano cargadas con productos activos y con formadores de gel elegidos entre el grupo formado por las agarosas, las pectinas, los xantanos y las proteínas, que pueden obtenerse según el procedimiento citado en la reivindicación 1.

Sorprendentemente se ha encontrado que las preparaciones presentan una inhibición de la caries mejorada y una profilaxis contra la periodontosis así como un mayor efecto antiplaca como consecuencia del encapsulado de los productos activos, frente a los productos del mercado comparables y, en este caso, tienen al mismo tiempo una actividad antiinflamatoria. La invención se basa en este caso en el descubrimiento de que es decisiva la elección de quitosanos como agente de encapsulamiento para el efecto especial.

55 **Productos activos**

La elección de los productos activos a ser encapsulados ciertamente es significativa para las enseñanzas de la invención, sin embargo no es decisiva puesto que se trata de proporcionar el empleo de los componentes, suficientemente conocidos para esta finalidad, en una nueva forma de comercialización eficiente, es decir de encapsularlos en una matriz de quitosano. Por lo tanto el concepto de producto activo puede interpretarse de una manera muy amplia y, en último lugar, abarca todos los productos auxiliares y aditivos usuales, que sean tomados en consideración por el técnico en la materia para una aplicación en el sector de la higiene bucal y dental, es decir, por ejemplo, productos activos contra enfermedades de los dientes, del cuello dentario y de las encías (caries, periodontosis, placa), los agentes antiinflamatorios, los componentes aromatizantes, los colorantes, así como también, en caso dado, agentes abrasivos y de pulimentación, agentes para el mantenimiento de la humedad y aglutinantes, espesantes, bactericidas y tensioactivos -desde luego únicamente en tanto en cuanto éstos estén autorizados para la aplicación oral- aún cuando éstos se utilizan preferentemente de manera no encapsulada. Por lo tanto la siguiente enumeración tiene únicamente un carácter ejemplificativo pero de ningún modo exclusivo.

Productos activos para la higiene dental

Como productos activos profilácticos de la caries, la mayoría de los agentes para el cuidado bucal y dental contienen actualmente, por regla general, uno o dos compuestos fluorados, en parte incluso en combinación con productos que favorezcan una remineralización. Los compuestos fluorados que se emplean de una manera más frecuente son el monofluorofosfato de sodio y el fluoruro de sodio, sin embargo se emplean también el fluoruro de aluminio, el fluoruro de estaño(II) así como los aminofluoruros, tales como, por ejemplo, el dihidrofluoruro de bis(hidroxietil)aminopropilo-N-hidroxietil-octildecilamina o el hidrofluoruro de cetilamina. Como productos remineralizantes pueden emplearse, entre otros, el glicerofosfato de calcio, el hidrógenofosfato de calcio, el trimetafosfato de sodio cíclico o los ortofosfatos alcalinos. Para el cuidado de las encías se encapsulan ante todo las sustancias siguientes: alantoína, azuleno, bisabolol, carbamida, pantenol, extractos de árnica, mirra, ratania, salvia, equinacea, manzanilla, aloe, neem, caléndula, corteza de castaño de Indias, tormentilla, romero, hamamelis y malva así como el glicirricinato de amonio, el lactato de aluminio, el tartrato de β -piridilcarbinol, la vitamina A, el ácido glicirretínico, el eugenol, la sal marina, el lactato de prenilamina y el nicotinato de bencilo. Los productos siguientes son encapsulados y pueden reducir la reproducción de depósitos dentales blandos y duros: el aspartato de cinc, el citrato de cinc, el bromuro de domifeno, el cloruro de cetilpiridinio, la hexetidina, el triclosano, el digluconato de clorhexidina, el sulforricinoleato de sodio, el difosfonato de azacicloheptano, el cloruro de cinc, los difosfatos alcalinos así como determinados enzimas. Finalmente, las preparaciones contra los dientes sensibles pueden contener, en forma encapsulada, el cloruro de estroncio, el nitrato de potasio, el cloruro de potasio, el citrato de sodio, el ácido cítrico y la hidroxilapatita.

Componentes aromatizantes

Como componentes aromatizantes entran en consideración, por ejemplo, la esencia de menta, la esencia de hierbabuena, la esencia de anís, la esencia de anís estrellado, la esencia de comino, la esencia de eucalipto, la esencia de hinojo, la esencia de limón, la esencia de siempreviva, la esencia de clavel, el mentol y similares. Como edulcorantes pueden emplearse la sacarina de sodio, en caso dado en combinación con ciclamato de sodio, Acesulfam® K o Aspartame®.

Colorantes

Los colorantes, que entran en consideración para el encapsulado pueden ser tanto solubles en agua así como, también, insolubles en agua. Mientras que para la obtención de las preparaciones policrómicas deben emplearse, usualmente, barnices colorantes o pigmentos insolubles en agua, para impedir un mezclado, pueden emplearse para esta finalidad, en el sentido de la invención, perfectamente, también, colorantes solubles en agua, puesto que están protegidos por medio de la cápsula de quitosano. Los colorantes más frecuentemente empleados son el Kochenillrot A (C.I. 16255), el Patentblau V (C.I. 42051), el Indigotin (C.I. 73015), el Clorophyllin (C.I. 75810), el Chinolingelb (C.I. 47005), el dióxido de titanio (C.I. 77891), el Indanthrenblau RS (C.I. 69800) y el Krapplack (C.I. 58000). Como colorante luminiscente puede estar contenido también Luminol.

Microcápsulas de quitosano

El técnico en la materia entenderá por el concepto de “microcápsulas”, aquellos agregados esféricos con un diámetro en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm, que contengan, al menos, un núcleo sólido o líquido, que está rodeado, al menos, por un revestimiento continuo. Dicho con mayor exactitud, se trata de fases finamente dispersadas líquidas o sólidas recubiertas por polímeros formadores de película, en cuya fabricación se precipitan los polímeros tras emulsión y coacervación o polimerización en la superficie límite, sobre el material a ser revestido. De acuerdo con otro procedimiento se alojan productos activos líquidos en una matriz (“microesponja”), que pueden revestirse en forma de micropartículas adicionalmente con polímeros formadores de película. Las pequeñas cápsulas, microscópicas, denominadas también nanocápsulas, pueden secarse como el polvo. Junto a las microcápsulas mononucleares, se conocen también agregados polinucleares, denominados también microesferas, que contienen distribuidos dos o varios núcleos en el material de revestimiento continuo. Las microcápsulas mononucleares o polinucleares pueden estar rodeadas, además, por un segundo, un tercer revestimiento adicional, etc. El revestimiento puede estar constituido por materiales naturales, semisintéticos o sintéticos. Los materiales naturales para el revestimiento son, por ejemplo, goma arábiga, agar-agar, agarosa, maltodextrina, ácido alginico o bien sus sales, por ejemplo alginato de sodio o alginato de calcio, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, colágeno, quitosano, lecitina, gelatina, albúmina, goma laca, polisacáridos, tales como almidones o dextrano, polipéptidos, hidrolizados de proteína, sucrosa y ceras. Los materiales semisintéticos para el revestimiento son, entre otros, celulosas químicamente modificadas, especialmente ésteres y éteres de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, así como derivados del almidón, especialmente éteres y ésteres de almidón. Los materiales sintéticos para el revestimiento son, por ejemplo, polímeros tales como poliacrilatos, poliamidas, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona.

Ejemplos de microcápsulas del estado de la técnica son los siguientes productos comerciales (entre paréntesis se ha dado respectivamente el material de revestimiento): *Hallcrest Microcapsules* (gelatina, goma arábiga), *Coletica Thalaspheeres* (colágeno marítimo), *Lipotec Millicapseln* (ácido alginico, agar-agar), *Induchem Unispheres* (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa); *Unicerin C30* (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa), *Kobo Glycospheres* (almidones modificados, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos), *Softspheres* (agar-agar modificado) y *Kuhs Probiol Nanospheres* (fosfolípidos).

En este contexto se hará referencia también a la solicitud de patente alemana DE 19712978 A1 (Henkel), por la que son conocidas microesferas de quitosano, que se obtienen por mezcla de quitosanos o de derivados del quitosano con cuerpos oleaginosos y mediante la introducción de estas mezclas en soluciones tensioactivas alcalinizadas. Además se conoce también por la solicitud de patente alemana DE 19756452 A1 (Henkel) el empleo de quitosano como material para el encapsulado del tocoferol. Las microcápsulas de quitosano y los procedimientos para su fabricación constituyen el objeto de solicitudes de patente anteriores de la solicitante. En este caso se hace distinción fundamentalmente entre los dos procedimientos siguientes:

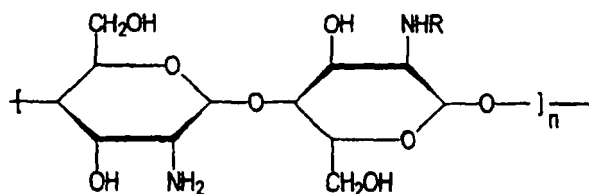
- (1) microcápsulas con diámetros medios en el intervalo comprendido entre 0,1 y 5 mm, que estén constituidas por una membrana de recubrimiento y por una matriz que contiene, al menos, un producto activo, que puede obtenerse si
 - (a) se prepara una matriz a partir de formadores de gel, quitosanos y productos activos,
 - (b) en caso dado la matriz se dispersa en una fase oleaginosa,
 - (c) la matriz dispersada se trata con soluciones acuosas de polímeros aniónicos y, en caso dado, se elimina la fase oleaginosa.
- (2) microcápsulas con diámetros medios en el intervalo comprendido entre 0,1 y 5 mm, constituidas por una membrana de revestimiento y por una matriz que contiene, al menos, un producto activo, que pueden ser obtenidas si
 - (a) se prepara una matriz a partir de formadores de gel, polímeros aniónicos y productos activos,
 - (b) en caso dado la matriz se dispersa en una fase oleaginosa,
 - (c) la matriz dispersada se trata con soluciones acuosas de quitosano y, en caso dado, se elimina la fase oleaginosa.

Formadores de gel

Como formadores de gel se emplearán aquellos productos, que presenten la propiedad de formar geles en solución acuosa a temperaturas situadas por encima de 40°C y que se eligen del grupo formado por agarosas, pectinas, xantanos y proteínas. Como heteropolisacáridos termogelificantes entran en consideración las agarosas, que pueden presentarse en forma del agar-agar, que se obtiene a partir de algas rojas, incluso junto con hasta un 30% en peso, inclusive, de agaroproteínas no formadoras de gel. El componente fundamental de las agarosas son polisacáridos lineales constituidos por D-galactosa y 3,6-anhidro-L-galactosa, que están enlazadas de manera alternativa como β -1,3- y β -1,4-glicosídica. Los heteropolisacáridos tienen preferentemente un peso molecular en el intervalo comprendido entre 110.000 y 160.000 y son tanto incoloros como insípidos. Como alternativas entran en consideración pectinas, xantanos (incluso goma xantano) así como sus mezclas. Además son preferentes aquellos tipos que formen geles todavía en solución acuosa al 1% en peso, que no fundan por debajo de 80°C y que se solidifiquen de nuevo ya por encima de los 40°C. Entre el grupo de las proteínas termogelificantes pueden citarse, de manera ejemplificativa, los diversos tipos de gelatinas.

Quitosanos

Los quitosanos representan biopolímeros y pertenecen al grupo de los hidrocoloides. Desde el punto de vista químico se trata de quitinas parcialmente desacetiladas con pesos moleculares variables, que contienen las unidades monómeras -idealizadas- siguientes:

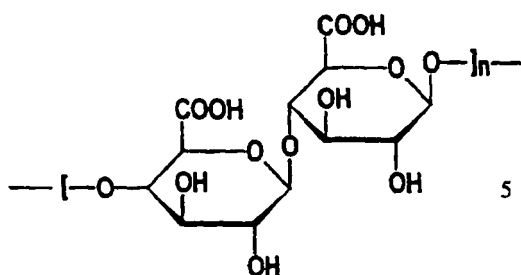


En contra de lo que ocurre en la mayoría de los hidrocoloides, que están cargados negativamente en el campo de los valores biológicos de pH, los quitosanos representan, bajo estas condiciones, biopolímeros catiónicos. Los quitosanos cargados positivamente pueden interactuar con superficies cargadas con signo contrario y, por lo tanto, se emplean en agentes cosméticos para el cuidado del cabello y corporal así como en preparaciones farmacéuticas (véase Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5 th Ed., Vol. A6. Weinheim, Verlag Chemie, 1986, páginas 231-332). Recopilaciones sobre este tema han sido publicadas, también, por B. Gesslein *et al.*, en HAPPI 27, 57 (1990), por O. Skaugrud en Drug Cosm. Ind. 148, 24 (1991) y por E. Onsoyen *et al.* en Seifen-Öle-Fette-Wachse 117,

633 (1991). Para la obtención de los quitosanos se parte de quitina, preferentemente de restos de conchas de crustáceos, que están disponibles en grandes cantidades a modo de materia prima barata. Usualmente, la quitina se desproteíniza en primer lugar según un procedimiento, que ha sido descrito por primera vez por Hackmann *et al.*, mediante la adición de bases, se desmineraliza mediante la adición de ácidos minerales y, finalmente se desacetila por adición de bases fuertes, pudiendo estar distribuido el peso molecular dentro de un amplio espectro. Se conocen procedimientos correspondientes, por ejemplo, por la publicación *Makromol. Chem.* **117**, 3589 (1976) o por la solicitud de patente francesa FR 2701266 A. Preferentemente se emplearán aquellos tipos que han sido divulgados en las solicitudes de patente alemanas DE 4442987 A1 y DE 19537001 A1 (Henkel) y que presentan un peso molecular promedio en el intervalo comprendido entre 10.000 y 500.000 o bien en el intervalo comprendido entre 800.000 y 1.200.000 Daltons y/o una viscosidad según Brookfield (al 1% en peso en ácido glicólico) por debajo de 5.000 mPas, un grado de desacetilación en el intervalo comprendido entre un 80 y un 88% y un contenido en cenizas menor que el 0,3% en peso. Debido a su mejor solubilidad en agua, se emplearán los quitosanos, por regla general, en forma de sus sales, preferentemente como glicolatos.

15 *Polímeros aniónicos*

Los polímeros aniónicos tienen como tarea la formación de membranas con los quitosanos. De acuerdo con el procedimiento de fabricación pueden estar contenidos en la matriz (entonces se verifica la formación de la membrana por tratamiento con las soluciones del quitosano) o pueden servir como medio de precipitación para el quitosano contenido en la matriz. Como polímeros aniónicos son adecuadas, preferentemente, las sales del ácido alginico. El ácido alginico está constituido por una mezcla de polisacáridos, que contienen grupos carboxilo, con el componente monómero idealizado siguiente:



El peso molecular medio del ácido alginico o bien de los alginatos se encuentra en el intervalo comprendido entre 150.000 y 250.000. En este caso deben entenderse por sales del ácido alginico tanto sus productos de neutralización completa como también sus productos de neutralización parcial, especialmente las sales alcalinas y entre éstas preferentemente el alginato de sodio ("algina") así como las sales de amonio y las sales de metales alcalinotérreos. Son especialmente preferentes los alginatos mixtos, como por ejemplo los alginatos de sodio/magnesio o los alginatos de sodio/calcio. En una forma alternativa de realización de la invención entran en consideración para esta finalidad sin embargo incluso derivados aniónicos del quitosano, como por ejemplo los productos de carboxilación y, ante todo, los productos de succinilación, como los que se han descrito, por ejemplo, en la memoria descriptiva de la patente alemana DE 3713099 C2 (L'Oréal) así como en la solicitud de patente alemana DE 19604180 A1 (Henkel).

Para la obtención de las microcápsulas de quitosano se prepara, por ejemplo, una solución acuosa del 1 al 10, preferentemente del 2 al 5% en peso del formador de gel, preferentemente del agar-agar y se calienta ésta bajo reflujo. A la temperatura de ebullición, preferentemente a 80 hasta 100°C, se añade una segunda solución acuosa, que contiene el quitosano en cantidades comprendidas entre un 0,1 y un 2, preferentemente comprendidas entre un 0,25 y un 0,5% en peso y el producto activo en cantidades comprendidas entre un 0,1 y un 25 y, especialmente, comprendidas entre un 0,25 y un 10% en peso; esta mezcla se denomina como matriz. La carga de las microcápsulas con los productos activos puede suponer por lo tanto, del mismo modo, entre un 0,1 y un 25% en peso referido al peso de la cápsula. En caso deseado pueden añadirse en este momento, para el ajuste de la viscosidad, también componentes insolubles en agua, por ejemplo pigmentos inorgánicos, añadiéndose éstos, por regla general, en forma de dispersiones acuosas o acuosas/alcohólicas. Para la emulsión o bien la dispersión de los productos activos puede ser útil, además, añadir a la matriz emulsionantes y/o solubilizantes.

60 *Emulsionantes*

Como emulsionantes entran en consideración, por ejemplo, tensioactivos no ionógenos constituidos por, al menos, uno de los grupos siguientes:

- productos de adición de 2 hasta 30 moles de óxido de etileno y/o 0 hasta 5 moles de óxido de propileno sobre alcoholes grasos lineales con 8 hasta 22 átomos de carbono, sobre ácidos grasos con 12 hasta 22 átomos de carbono, sobre alquifenoles con 8 hasta 15 átomos de carbono en el grupo alquilo así como alquilaminas con 8 a 22 átomos de carbono en el resto alquilo;

ES 2 288 823 T3

- alquil- y/o alqueniloligoglicósidos con 8 a 22 átomos de carbono en el resto alqu(en)ilo y sus análogos etoxilados;
- productos de adición de 1 hasta 15 moles de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
- productos de adición de 15 hasta 60 moles de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
- ésteres parciales de glicerina y/o de sorbitán con ácidos grasos insaturados, lineales o saturados, ramificados, con 12 hasta 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con 3 hasta 18 átomos de carbono, así como sus aductos con 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres parciales de poliglicerina (grado medio de autocondensación 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular 400 hasta 5.000), trimetilolpropano, pentaeritrita, alcoholes sacáricos (por ejemplo sorbita), alquilglucósidos (por ejemplo metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) así como poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados con 12 hasta 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con 3 hasta 18 átomos de carbono así como sus aductos con 1 hasta 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres mixtos de pentaeritrita, ácidos grasos, ácido cítrico y alcoholes grasos según la publicación DE 1165574 PS y/o ésteres mixtos de ácidos grasos con 6 hasta 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferentemente glicerina o poliglicerina;
- fosfatos de monoalquilo, dialquilo y de trialquilo así como mono-, di- y/o tri-PEG-fosfatos de alquilo y sus sales;
- alcoholes de lanolina;
- copolímeros de polisiloxano-polialquil-poliéter o bien derivados correspondientes;
- polialquilenglicoles, así como
- carbonato de glicerina.

Los productos de adición de óxido de etileno y/o de óxido de propileno sobre alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles o sobre aceite de ricino son productos conocidos, obtenibles en el comercio. Se trata, en este caso, de mezclas de homólogos, cuyo grado medio de alcoxilación corresponde a la proporción entre las cantidades de productos de óxido de etileno y/o de óxido de propileno y sustrato, con los cuales se lleva a cabo la reacción de adición. Los monoésteres y diésteres de ácidos grasos con 12/18 átomos de carbono de productos de adición de óxido de etileno sobre glicerina son conocidos por la publicación DE 2024051 PS como agentes de reengrasado para preparaciones cosméticas.

Los alquil- y/o alqueniloligoglicósidos, su fabricación y su empleo son conocidos por el estado de la técnica. Su fabricación se verifica, especialmente, por reacción de glucosa o de oligosacáridos con alcoholes primarios con 8 hasta 18 átomos de carbono. En lo que se refiere al resto glicósido, se cumple que son adecuados tanto los monoglicósidos, en los que está enlazado un resto sacárico, cíclico, de forma glicosídica, sobre el alcohol graso, así como también los glicósidos oligómeros con un grado de oligomerización de, preferentemente, hasta 8 aproximadamente. El grado de oligomerización es, en este caso, un valor medio estadístico, en el que está basada una distribución de los homólogos, usual para tales productos industriales.

Ejemplos típicos de glicéridos parciales adecuados son el monoglicérido de ácido hidroxiesteárico, el diglicérido de ácido hidroxiesteárico, el monoglicérido de ácido isoesteárico, el diglicérido de ácido isoesteárico, el monoglicérido de ácido oleico, el diglicérido de ácido oleico, el monoglicérido de ácido ricinoleico, el diglicérido de ácido ricinoleico, el monoglicérido de ácido linoleico, el diglicérido de ácido linoleico, el monoglicérido de ácido linolénico, el diglicérido de ácido linolénico, el monoglicérido de ácido erúico, el diglicérido de ácido erúico, el monoglicérido de ácido tartárico, el diglicérido de ácido tartárico, el monoglicérido de ácido cítrico, el diglicérido de ácido cítrico, el monoglicérido de ácido málico, el diglicérido de ácido málico así como sus mezclas industriales, que pueden contener, todavía, pequeñas cantidades, subordinadas de triglicérido, procedentes del procedimiento de fabricación. Igualmente son adecuados los productos de adición de 1 hasta 30, preferentemente de 5 hasta 10 moles de óxido de etileno sobre los glicéridos parciales citados.

Como ésteres de sorbitán entran en consideración el monoisoestearato de sorbitán, el sesquiisoestearato de sorbitán, el diisoestearato de sorbitán, el triisoestearato de sorbitán, el monooleato de sorbitán, el sesquioleato de sorbitán, el dioleato de sorbitán, el trioleato de sorbitán, el monoerucato de sorbitán, el sesquierucato de sorbitán, el dierucato de sorbitán, el trierucato de sorbitán, el monoricinoleato de sorbitán, el sesquiricinoleato de sorbitán, el diricinoleato de sorbitán, el triiricinoleato de sorbitán, el monohidroxiestearato de sorbitán, el sesquihidroxiestearato de sorbitán, el dihidroxiestearato de sorbitán, el trihidroxiestearato de sorbitán, el monotartrato de sorbitán, el sesquitartrato de

sorbitán, el ditartrato de sorbitán, el tritartrato de sorbitán, el monocitrato de sorbitán, el sesquicitrato de sorbitán, el dicitrato de sorbitán, el tricitrato de sorbitán, el monomaleato de sorbitán, el sesquimaleato de sorbitán, el dimaleato de sorbitán, el trimaleato de sorbitán, así como sus mezclas industriales. Igualmente son adecuados productos de adición de 1 hasta 30, preferentemente de 5 hasta 10 moles de óxido de etileno sobre los ésteres de sorbitán citados.

Ejemplos típicos de ésteres de poliglicerina adecuados son el 2-dipolihiidroxiestearato de poliglicerilo (Dehymuls® PGPH), el 3-diisoestearato de poliglicerina (Lameform® TGI), el 4-isoestearato de poliglicerilo (Isolan® GI 34), el 3-oleato de poliglicerilo, el 3-diisoestearato de diisoestearoilo poliglicerilo (Isolan® PDI), el diestearato de poliglicerilo-3 metilglucosa (Tego Care® 450), el 3-cera de abejas de poliglicerilo (Cera Bellina®), el 4-caprato de poliglicerilo (Polyglycerol Caprate T2010/90), el 3-cetiléter de poliglicerilo (Chimexane® NL), el 3-diestearato de poliglicerilo (Cremophor® GS 32) y el polirricinoleato de poliglicerilo (Admul® WOL 1403), el dimerato isoestearato de poliglicerilo así como sus mezclas.

Ejemplos de otros ésteres de polioliol, adecuados, son los mono-, di- y triésteres de trimetilolpropano o de pentaeritrita, con ácido láurico, ácidos grasos de coco, ácidos grasos de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares, que se han hecho reaccionar, en caso dado, con 1 hasta 30 moles de óxido de etileno.

Además, pueden emplearse como emulsionantes los tensioactivos zwitteriónicos. Como tensioactivos zwitteriónicos se designan aquellos compuestos tensioactivos que portan en la molécula, al menos, un grupo de amonio cuaternario y, al menos, un grupo carboxilato o un grupo sulfonato. Los tensioactivos zwitteriónicos especialmente adecuados son las denominadas betaínas tales como los glicinatos de N-alkil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoalquildimetilamonio, los glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio, y las 2-alkil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas con, respectivamente, 8 hasta 18 átomos de carbono en los grupos alkilo o en los grupos acilo, así como el glicinato de cocoacilaminoethylhidroxiethylcarboximetilo. Es especialmente preferente el derivado de amida de ácido graso conocido bajo la designación CTFA *Cocamidopropyl Betaine*. Igualmente son emulsionantes adecuados los tensioactivos anfólicicos. Se entenderán por tensioactivos anfólicicos aquellos compuestos tensioactivos que contengan, además de un grupo alkilo o acilo con 8/18 átomos de carbono en la molécula, al menos un grupo amino libre y, al menos, un grupo -COOH- o -SO₃H y que sean capaces de formar sales internas. Ejemplos de tensioactivos anfólicicos adecuados son las N-alkilglicinas, los ácidos N-alkilpropiónicos, los ácidos N-alkilaminobutíricos, los ácidos N-alkiliminodipropiónicos, las N-hidroxiethyl-N-alkilamidopropilglicinas, las N-alkilaurinas, las N-alkilsarcosinas, los ácidos 2-alkilaminopropiónicos y los ácidos alkilaminoacéticos con, respectivamente, aproximadamente 8 hasta 18 átomos de carbono en el grupo alkilo. Los tensioactivos anfólicicos especialmente preferentes son el N-cocoalquilaminopropionato, el cocoacilaminoethylaminopropionato y la acilsarcosina con 12/18 átomos de carbono.

Finalmente entran en consideración, también, a modo de emulsionantes, los tensioactivos catiónicos, siendo especialmente preferentes aquellos del tipo de los ésterquats, preferentemente sales de ésteres de trietanolamina de ácidos digrasos metilcuaternizadas.

Como solubilizantes o hidrótrofos son adecuados, por ejemplo, el etanol, el alcohol isopropílico o los polioles. Éstos últimos tienen, preferentemente, entre 2 y 15 átomos de carbono y, al menos, dos grupos hidroxilo. Los polioles pueden contener, además, otros grupos funcionales, especialmente grupos amino o bien pueden estar modificados con nitrógeno. Ejemplos típicos son

- la glicerina;
- los alkilenglicoles, tales como, por ejemplo, el etilenglicol, el dietilenglicol, el propilenglicol, el butilenglicol, el hexilenglicol, así como los polietilenglicoles con un peso molecular medio de 100 hasta 1.000 Daltons;
- las mezclas industriales de oligoglicerina con un grado de autocondensación de 1,5 hasta 10 tales como, por ejemplo, las mezclas industriales de diglicerina con un contenido en diglicerina del 40 hasta el 50% en peso;
- los compuestos de metilol, tales como, especialmente, el trimetileletano, el trimetilolpropano, el trimetilolbutano, la pentaeritrita y la dipentaeritrita;
- los alkilglucósidos inferiores, especialmente aquellos con 1 hasta 8 átomos de carbono en el resto alkilo, tal como, por ejemplo, el metilglucósido y el butilglucósido;
- los alcoholes sacáricos con 5 hasta 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, la sorbita o la manita,
- los azúcares con 5 hasta 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, la glucosa o la sacarosa;
- los aminoazúcares, tal como, por ejemplo, la glucamina;
- las dialcoholaminas, tales como la dietanolamina o el 2-amino-1,3-propanodiol.

La concentración de los emulsionantes puede suponer, con relación a los productos activos, entre un 1 y un 20 y, preferentemente, entre un 5 y un 10% en peso. La cantidad de solubilizante depende, exclusivamente, de la solubilidad en agua o bien de la dispersibilidad en agua de los productos activos.

5 Obtención de las microcápsulas

Tras la obtención de la matriz a partir del formador de gel, del quitosano y del producto activo se dispersa de una manera muy fina, en una forma especial de realización del procedimiento, la matriz en una fase oleaginoso bajo viva agitación para obtener durante el encapsulado subsiguiente partículas tan pequeñas como sea posible. En este caso se ha revelado como especialmente ventajoso calentar la matriz a temperaturas en el intervalo comprendido entre 40 y 60°C, mientras que la fase oleaginoso se refrigera a una temperatura comprendida entre 10 y 20°C. En la tercera etapa se lleva a cabo, entonces, el encapsulado propiamente dicho, es decir la formación de la membrana de recubrimiento mediante puesta en contacto del quitosano en la matriz con los polímeros aniónicos. Para ello es recomendable lavar la matriz, dispersada en la fase oleaginoso, a una temperatura situada en el intervalo comprendido entre 40 y 100, preferentemente entre 50 y 60°C, con una solución acuosa del polímero aniónico, preferentemente del alginato, aproximadamente al 0,1 hasta el 3 y, preferentemente, al 0,25 hasta el 0,5% en peso y eliminar, en este caso, al mismo tiempo la fase oleaginoso.

Del mismo modo, es posible en una primera etapa preparar una matriz a partir del formador de gel, del polímero aniónico y del producto activo, dispersar la matriz en una fase oleaginoso y a continuación preparar las cápsulas mediante precipitación con una solución de quitosano. Para ello es suficiente intercambiar en la rutina anteriormente indicada del procedimiento respectivamente el "polímero aniónico" y el "quitosano" y mantener los datos cuantitativos. En otras dos formas alternativas de realización puede desistirse respectivamente a la dispersión en una fase oleaginoso, formándose entonces, sin embargo, como consecuencia cápsulas mayores. Por lo tanto se dispone en total de cuatro procedimientos para la obtención de las microcápsulas de quitosano. Las preparaciones acuosas, resultantes en este caso, presentan, por regla general, un contenido en microcápsulas en el intervalo comprendido entre un 1 y un 10% en peso. En algunos casos puede ser ventajoso que la solución de los polímeros contenga otros componentes, por ejemplo emulsionantes o agentes para la conservación. Tras la filtración se obtienen microcápsulas, que presentan, en promedio, un diámetro en el intervalo de preferentemente 1 hasta 3 mm. Es recomendable tamizar las cápsulas para asegurar una distribución de tamaño tan homogénea como sea posible. Las microcápsulas, obtenidas de este modo, pueden presentar en el ámbito de las condiciones de obtención una forma arbitraria, sin embargo son preferentes las formas aproximadamente esféricas.

Aplicación industrial

Otro objeto de la invención se refiere al empleo de las microcápsulas de quitosano, cargadas con productos activos, según la reivindicación 1, para la fabricación de agentes para el cuidado bucal y dental, que pueden contener las microcápsulas en cantidades comprendidas entre un 1 y un 10, preferentemente comprendidas entre un 2 y un 15 y, especialmente, comprendidas entre un 5 y un 10% en peso -referido al agente-.

Productos auxiliares y aditivos

Las preparaciones pueden contener, además de las microcápsulas de quitosano, otros productos auxiliares y aditivos no encapsulados que, esencialmente, pueden ser idénticos, también, a los productos activos que entran en consideración para el encapsulado y similares. En este caso es posible también emplear conjuntamente productos activos encapsulados y no encapsulados. Aún cuando entran en consideración básicamente también para un encapsulado, los agentes según la invención contienen los siguientes aditivos en cantidades típicas preferentemente sin embargo no encapsulados:

50 Agentes abrasivos y de pulimentación

Por regla general se entenderán por agentes abrasivos y de pulimentación los productos inorgánicos insolubles en agua que están contenidos ante todo en pastas dentales en concentraciones comprendidas, de manera típica, entre un 15 y un 60% en peso. La tarea de estos productos, que se denominan también como productos abrasivos o como productos limpiadores consiste en favorecer el efecto de limpieza mecánica del cepillo dental y en reducir el tiempo necesario para la limpieza de las superficies dentales accesibles, estando basado esencialmente el efecto limpiador en la eliminación de la placa. Ejemplos típicos de agentes abrasivos y de pulimentación adecuados son, por ejemplo, las cretas, el fosfato dicálcico, el metafosfato de sodio insoluble, el silicato de aluminio, los silicatos estratificados, las hidrotalcitas, el pirofosfato de calcio, los polímeros finamente divididos (por ejemplo el polimetacrilato de metilo), los ácidos silícicos, el óxido de aluminio, el trihidrato de óxido de aluminio, el talco, las zeolitas, los silicatos de magnesio y de aluminio, el sulfato de calcio, el carbonato de magnesio y/o el óxido de magnesio, encontrándose el tamaño medio de las partículas usualmente por debajo de 15 μm . Además, podrá emplearse, también, el bicarbonato de sodio soluble en agua, en la mayoría de los casos en mezcla con carbonato de calcio. El NaHCO_3 , que se denomina también como cuerpo de limpieza temporal se disuelve durante la limpieza dental lentamente en la saliva.

Agentes para la retención de la humedad

Independientemente de los polvos dentales propiamente dichos, prácticamente todas las preparaciones según la invención, especialmente, sin embargo, todas las pastas dentales que presentan microcápsulas, contienen agentes para el mantenimiento de la humedad, que impedirían un resecado y que mejorarían la estabilidad en frío. Los productos empleados más frecuentemente, con esta finalidad, son la glicerina, la sorbita, la xilita, el 1,2-propilenglicol así como los múltiples polietilenglicoles.

Agentes aglutinantes y espesantes

Los agentes aglutinantes y espesantes dan estructura especialmente a las preparaciones en forma de crema e impiden la separación de las partes líquidas y sólidas. Con esta finalidad son especialmente adecuados los coloides hidrófilos de origen natural y sintético tales como los alginatos, los carragenanos, el tragacanto, la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxietilcelulosa, la metilcelulosa, la metilhidroxipropilcelulosa, la goma de xantano y la goma guar. Frecuentemente se emplean, también, el dióxido de silicio altamente dispersado, el silicato de magnesio y de aluminio, el silicato de litio y de magnesio o la bentonita.

Tensioactivos

Por regla general se requiere la adición de tensioactivos para proporcionar a los productos una capacidad espumante suficiente. Con esta finalidad pueden emplearse, naturalmente tan solo, aquellos compuestos tensioactivos que no sean cuestionables desde el punto de vista fisiológico y que tengan esencialmente un sabor neutro. Los agentes más frecuentemente empleados son el laurilsulfato de sodio, el laurilsarcosinato de sodio, los jabones medicinales, el taurido de los ácidos grasos de semillas de palma, el laurilsulfoacetato de sodio, el sulfato de monoglicérido de ácidos grasos de coco y las betaínas.

Bactericidas y agentes para la conservación

Los bactericidas se añaden a los agentes, por regla general, para la protección contra al ataque microbiano. En este caso se emplean, ante todo, los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, del ácido benzoico y sus sales de sodio así como del ácido sórbico y el sorbato de potasio. En el caso de preparados difícilmente conservables pueden emplearse, también, el 2-hidroxibifenilo, el bromoclorofeno, el ácido dehidracético o el digluconato de clorohexidina. Otra ventaja de los agentes según la invención consiste, sin embargo, en que el propio quitosano es microbicida y, de este modo, es comparativamente pequeño el contenido en agentes adicionales para la conservación.

Ejemplos**Ejemplo H1**

Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y con refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, aproximadamente en el transcurso de 30 minutos, bajo fuerte agitación, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 0,5 g de alantoina en 88 ml de agua y, a continuación, con una preparación de 25 g de quitosano (Hydagen® DCMF, al 1% en peso en ácido glicólico, Henkel KGaA, Düsseldorf/RFA), 10 g de aceite de parafina, 0,5 g de Phenonip® (mezcla de agentes para la conservación que contiene fenoxietanol y parabeno) y 0,5 g de Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) en 64 g de agua. La matriz obtenida se filtró, se calentó a 60°C y se añadió gota a gota a una solución de alginato de sodio al 0,5% en peso. A continuación se tamizaron las preparaciones para obtener microcápsulas con el mismo diámetro.

Ejemplo H2

Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y con refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, aproximadamente en el transcurso de 30 minutos, bajo fuerte agitación, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina en agua hasta completar 100 g y a continuación con una preparación de 25 g de quitosano (Hydagen® DCMF, al 1% en peso en ácido glicólico, Henkel KGaA, Düsseldorf/RFA), 2 g de esencia de menta piperita y 0,5 g de Phenonip® (en agua hasta completar 100 g). La matriz obtenida se filtró, se termostató a 50°C y se dispersó bajo fuerte agitación en 2,5 veces su volumen de aceite de parafina, que se había enfriado previamente a 15°C. La dispersión se lavó a continuación con una solución acuosa que contenía un 1% en peso de laurilsulfato de sodio y un 0,5% en peso de alginato de sodio y a continuación varias veces con una solución acuosa al 0,5% en peso de Phenonip, eliminándose la fase oleaginosa. Tras el tamizado se obtuvo una preparación acuosa que contenía un 8% en peso de microcápsulas con un diámetro medio de 1 mm.

Ejemplo H3

Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y con refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, aproximadamente en el transcurso de 30 minutos, bajo fuerte agitación, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y

ES 2 288 823 T3

0,2 g de difosfonato de azacicloheptano en 88 ml de agua y a continuación con una preparación de 2,5 g de alginato de sodio en forma de una solución acuosa al 10% en peso, 1 g de esencia de menta piperita, 0,5 g de Phenonip® y 0,5 g de Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) en 64 g de agua. La matriz obtenida se filtró, se calentó a 60°C y se añadió, gota a gota, a una solución al 1% en peso de glicolato de quitosano en agua. A continuación se tamizaron las preparaciones para obtener microcápsulas de igual diámetro.

Ejemplo H4

Se disolvieron en un matraz de tres cuellos, de 500 ml, con agitador y con refrigerante de reflujo, a la temperatura de ebullición, 3 g de agar-agar en 200 ml de agua. A continuación se combinó la mezcla, aproximadamente en el transcurso de 30 minutos, bajo fuerte agitación, en primer lugar con una dispersión homogénea de 10 g de glicerina y 2 g de talco en agua hasta completar 100 g y a continuación con una preparación de 2,5 g de alginato de sodio en forma de una solución acuosa al 10% en peso, 0,3 g de rojo de cochinilla y 0,5 g de Phenonip® (en agua hasta completar 100 g). La matriz obtenida se filtró, se termostató a 50°C y se dispersó, bajo fuerte agitación, en 2,5 veces su volumen de aceite de parafina, que se había enfriado previamente a 15°C. La dispersión se lavó a continuación con una solución acuosa que contenía un 1% en peso de laurilsulfato de sodio y un 0,5% en peso de glicolato de quitosano y a continuación se lavó varias veces con una solución acuosa al 0,5% en peso de Phenonip, eliminándose la fase oleaginosa. Tras el tamizado se obtuvo una preparación acuosa, que contenía un 8% en peso de microcápsulas con un diámetro medio de 1 mm.

En la tabla 1 siguiente se encuentra una serie de ejemplos de formulación.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Ejemplos de formulación								
Composición	1	2	3	4	5	6	7	8
Microcápsulas según el ejemplo 1	-	-	-	-	-	0,5	-	-
Microcápsulas según el ejemplo 2	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	0,1	3,5	0,15
Microcápsulas según el ejemplo 3	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Microcápsulas según el ejemplo 4	-	-		-	0,1		0,1	0,1
Fluoruro de sodio	-	-	0,2	0,2	-	0,2	-	0,1
Monofluorofosfato de sodio	0,8	1,1	-	-	-	-	-	-
Difosfato tetrapotásico	-	-	-	-	-	4,5	-	-
Difosfato tetrasódico	-	-	-	-	-	1,5	-	1,4
Hexahidrato de cloruro de estroncio	-	-	-	-	10,5	-	-	-
Dióxido de titanio	-	-	-	-	-	1,0	-	-
Carragenano	-	-	-	-	-	0,9	-	-
Sacarina sódica	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	-	0,1
Ciclamato sódico	-	0,1	-	-	-	-	0,2	-
Ácido silícico abrasivo	-	-	11,0	15,0	-	-	-	-
Ácido silícico de precipitación	-	-	-	-	15,0	20,0	-	-
Ácido silícico espesante	-	-	6,0	5,0	-	-	-	-
Carbonato de calcio	35,0	-	-	-	-	-	-	-
Hidrato de hidrógenofosfato de calcio	-	25,0						
Hidrógenofosfato de calcio	-	7,0	-	-	-	-	-	-
Dióxido de silicio, altamente dispersado	2,5	2,0	-	-	1,6	-	-	-
Etanol	-	-	-	-	-	-	80,0	7,0
Sorbita, al 70 % en peso	20,0	15,0	72,0	29,0	12,0	25,0	-	-
Glicerina, al 86 % en peso	-	10		12,5	18,0	15,0		12,0

Ejemplos de formulación								
Composición	1	2	3	4	5	6	7	8
Éster de metilo de PHB	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-
Éster de propilo de PHB	0,1	-	-	-	0,1	-	-	-
Ácido benzoico	-	0,2						
Ácido sórbico	-	-	-	-	-	-	-	0,2
Bromoclorofeno	-	-	-	0,1	-	-	-	-
Laurilsulfato de sodio	1,5	-	-	1,0	1,3	-	-	-
Lauroilsarcosinato de sodio	-	1,5	-	-	-	1,3	-	-
taurino de ácidos grasos	-	-	1,5	-	-	-	-	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	1,4	-	-	-
Carboximetilcelulosa sódica	1,3	1,1	0,4	1,0	-	-	-	-
PEG 1500	-	-	3,0	-	-	3,0	-	-
Goma guar	-	-	-	-	0,6	-	-	-
Agua	hasta 100							
(1,2) crema dental anticaries, (3) gel-crema dental, (4) crema dental contra la placa bacteriana calcificada, (5,6) crema dental para dientes sensibles, (7) concentrado para colutorio, (8) colutorio								

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente para el cuidado bucal y dental, que contiene microcápsulas de quitosano cargadas con productos activos y con formadores de gel elegidos entre el grupo formado por las agarosas, las pectinas, los xantanos y las proteínas, que se obtienen mediante
- (a1) la preparación de una matriz a partir de formadores de gel, de quitosanos y de productos activos y
- 10 (a2) el tratamiento de la matriz con soluciones acuosas de polímeros aniónicos;
- o mediante
- (b1) la formación de una matriz a partir de formadores de gel, de quitosanos y de productos activos,
- 15 (b2) la dispersión de la matriz en una fase oleaginosa,
- (b3) el tratamiento de la matriz dispersada con soluciones acuosas de polímeros aniónicos y la eliminación, en este caso, de la fase oleaginosa;
- 20 o mediante
- (c1) la preparación de una matriz a partir de los formadores de gel, de los polímeros aniónicos y de los productos activos y
- 25 (c2) el tratamiento de la matriz con soluciones acuosas de quitosano;
- o mediante
- 30 (d1) la preparación de una matriz a partir de los formadores de gel, de los polímeros aniónicos y de los productos activos,
- (d2) la dispersión de la matriz en una fase oleaginosa,
- 35 (d3) el tratamiento de la matriz dispersada con soluciones acuosas de quitosano y la eliminación, en este caso, de la fase oleaginosa.
2. Preparaciones según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque contienen productos activos que se eligen entre el grupo formado por los agentes contra las enfermedades de los dientes, del cuello dentario y de las encías, por los productos activos antiinflamatorios, por los bactericidas así como por componentes aromáticos.
- 40 3. Preparaciones según las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizadas** porque las microcápsulas contienen quitosanos, que presentan un peso molecular medio en el intervalo comprendido entre 10.000 y 500.000 o bien entre 800.000 y 1.200.000 Daltons.
- 45 4. Preparaciones según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizadas** porque las microcápsulas contienen como polímeros aniónicos, sales del ácido algínico o derivados aniónicos del quitosano.
- 50 5. Empleo de las microcápsulas de quitosano según la reivindicación 1 para la obtención de agentes para el cuidado bucal y dental.

55

60

65