

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 776**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011 E 11716396 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2566454**

54 Título: **Composición de quitosano**

30 Prioridad:

04.05.2010 US 331053 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2014

73 Titular/es:

**VISCOGEL AB (100.0%)
Gunnar Asplunds alle 32
171 63 Solna, SE**

72 Inventor/es:

ANDERSSON, MATS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 454 776 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

Composición de quitosano

- 5 La presente invención se refiere a una composición de quitosano y particularmente a un hidrogel de quitosano reticulado que comprende un líquido disperso.

Los sistemas coloidales en los que una sustancia se dispersa homogéneamente a través de otra encuentran numerosas aplicaciones técnicas. Las dispersiones y emulsiones son ejemplos de sistemas coloidales. Una dispersión se define como un sistema en el cual las partículas se dispersan en una fase continua de una composición o estado diferente. Una emulsión es un sistema coloidal donde tanto la fase dispersa como la fase continua son líquidas. Las emulsiones de aceite en agua (O/W, Oil in Water) contienen gotitas de aceite dispersas en una fase continua acuosa, mientras que las emulsiones de agua en aceite (W/O, Water in Oil) contienen gotitas líquidas dispersas en una fase continua que es un líquido orgánico. También se conocen sistemas más complejos, tales como gotitas de aceite contenidas dentro de gotitas acuosas dispersas en una fase oleaginoso continua (O/W/O, Oil in Water in Oil).

Las emulsiones son termodinámicamente inestables, lo cual significa que la estabilización es necesaria para impedir la agregación o coalescencia de la fase dispersa. Por tanto, los emulsionantes se utilizan para potenciar la estabilidad coloidal de las emulsiones. Los emulsionantes son materiales tensioactivos que se adsorben en la interfaz entre la fase dispersa y la fase continua, disminuyendo la tensión interfacial. Los emulsionantes estabilizan la emulsión disminuyendo la tasa de agregación y/o coalescencia de la fase dispersa. Se conocen muchos tipos diferentes de emulsionantes, pero los emulsionantes existentes tienen diversas desventajas. Por ejemplo, se sabe que los emulsionantes normalmente utilizados tienen baja biodegradabilidad, lo cual significa que se acumulan cuando se liberan en el medioambiente, posiblemente causando contaminación. En particular, algunos emulsionantes son conocidos por ser tóxicos para la vida marina.

Debido a la inestabilidad termodinámica de las emulsiones, la separación de las fases líquidas puede producirse cuando las emulsiones se almacenan durante períodos prolongados. Además, muchas emulsiones son sensibles a algunos tipos de estrés ambiental, tales como fuerzas de cizalla y cambios de temperatura. Esto significa que el envasado, almacenamiento y transporte de las emulsiones para uso comercial puede ser problemático. A pesar de estas desventajas, las emulsiones encuentran uso en muchas industrias, tales como la farmacéutica, cosmética, alimentaria, agroquímica, del aceite, de la ingeniería, textil, del papel y casera, así como en industrias de productos para el cuidado personal. En muchas de estas industrias existe una necesidad continua de emulsiones más estables.

En el sector farmacéutico, los fármacos insolubles en agua plantean importantes desafíos a los científicos de formulación. Para mejorar la solubilidad *in vivo* y, por lo tanto, mejorar la biodisponibilidad del fármaco, los fármacos insolubles en agua a menudo se proporcionan en un medio acuoso junto con tensioactivos o agentes de administración basados en nanopartículas. El agente anticanceroso paclitaxel, por ejemplo, se proporciona actualmente en forma de solución concentrada en Cremophor EL (ricinoleato de macroglicol) y etanol. En este sistema de suministro en particular el agua se evita inicialmente porque el paclitaxel es sensible al agua donde se hidroliza lentamente. Después la solución se diluye con una solución fisiológica acuosa, por ejemplo, solución de Ringer antes de la infusión. El uso de Cremophor EL se ha asociado a efectos secundarios tales como reacciones de hipersensibilidad anafilactoide grave.

Por tanto, continúa existiendo una necesidad en la técnica de composiciones que superen las desventajas descritas anteriormente.

- 50 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición que comprende: (i) un hidrogel de quitosano que comprende quitosano reticulado; y (ii) un líquido dispersado en el hidrogel.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar la composición de la invención, comprendiendo el proceso: proporcionar una composición de quitosano reticulado que comprenda quitosano y agua; dispersar un líquido en la composición de quitosano reticulado; y reticular el quitosano con un agente de reticulación para formar un hidrogel.

Por tanto, la presente invención proporciona hidrogeles de quitosano que pueden usarse para proporcionar sistemas coloidales más estables.

60 La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- La Figura 1 muestra una fotografía de emulsiones de la presente invención y emulsiones comparativas después de dejarlas reposar durante 30 minutos;
 65 La Figura 2 muestra una fotografía de las emulsiones después de dejarlas reposar durante 22 horas; y
 La Figura 3 muestra una fotografía de las emulsiones después de dejarlas reposar durante 6 días.

La composición de la presente invención comprende un líquido disperso en hidrogel. Esto significa que las gotitas líquidas inmiscibles en agua se distribuyen en un estado dividido con precisión por todo el hidrogel. Las composiciones de la invención son por lo tanto análogas a una emulsión donde las gotitas líquidas se dispersan en una fase continua de hidrogel de quitosano. Hidrogel se refiere a un gel coloidal donde el agua es el medio de dispersión.

La estabilidad mejorada de las composiciones de la invención permite que las composiciones se almacenen durante largos períodos. Así mismo, se piensa que pueden usarse menores concentraciones de emulsionante para producir una emulsión estable. Aunque sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se piensa que el quitosano reticulado proporcionado en el hidrogel produce una estructura de tipo caja alrededor de las gotitas líquidas dispersas que ayuda a impedir la agregación o coalescencia del material disperso.

El quitosano es un polisacárido lineal compuesto de restos de D-glucosamina unidos a 1,4-beta y N-acetil-D-glucosamina. El quitosano se produce por desacetilación alcalina de la quitina, que es un polímero de una N-acetil-D-glucosamina que se encuentra en el exoesqueleto de los crustáceos. El quitosano de alto peso molecular y/o alto grado de N-desacetilación es prácticamente insoluble en agua; sin embargo, sus sales con ácidos monobásicos tienden a ser solubles en agua. El valor pKa promedio de los restos de glucosamina es de aproximadamente 6,8 y el polímero forma sales solubles en agua, por ejemplo, con HCl, ácido acético y ácido glucólico.

El quitosano es biodegradable, no tóxico y antimicrobiano. Además, su naturaleza catiónica e hidrófila hace que sea atractivo en formulaciones farmacéuticas.

El quitosano se caracteriza por su peso molecular y grado de desacetilación. Pueden producirse quitosanos de diferentes pesos moleculares y grados de desacetilación modificando las condiciones del tratamiento alcalino de la quitina. Comercialmente, los quitosanos se caracterizan por su viscosidad y por un peso molecular promedio determinado. Los quitosanos disponibles en el comercio típicamente tienen pesos moleculares en el intervalo de 4 a 2.000 kDa y grados promedio de desacetilación del 66 al 95%.

El quitosano es polidisperso en su naturaleza, es decir, contiene una mezcla de diferentes longitudes de cadena. El quitosano usado de acuerdo con la presente invención tiene preferentemente una viscosidad de hasta 15.000 mPas antes de reticularse y, preferentemente de 2 a 10.000 mPas, más preferentemente de 5 a 2.000 mPas y más preferentemente de 10 a 1.000 mPas cuando se mide como un una solución del 1% p/v en ácido acético acuoso al 1% a una temperatura de 25°C usando un viscosímetro rotatorio con una rotación de eje a 20 rpm. La viscosidad de la solución es una indicación del peso molecular promedio del quitosano, entendiéndose que el quitosano es un material polimérico que tiene una distribución de moléculas de longitud de cadena variada. El quitosano preferentemente tiene un peso molecular promedio de 10 a 500 kDa. Los pesos moleculares promedio en peso pueden determinarse usando técnicas de dispersión de luz.

El patrón de desacetilación del quitosano es también importante para sus propiedades. El quitosano comercialmente disponible típicamente tiene una estructura de bloque, lo que significa que el quitosano incluye bloques de restos de N-acetil-D-glucosamina, o bloques de polímero de tipo quitina. Esto se debe a que la quitina está típicamente aislada en procesos de fase sólida de exoesqueletos de crustáceos. En dichos procesos, en los que los exoesqueletos permanecen no disueltos a lo largo del proceso, los exoesqueletos se tratan con una base alcalina fuerte para producir el quitosano parcialmente desacetilado. Sin embargo, como la quitina está inicialmente en forma de exoesqueleto de crustáceo, los iones hidróxido de la base alcalina tienden a actuar preferentemente sobre las unidades de monosacáridos en la superficie del exoesqueleto; las unidades de monosacáridos en el centro del exoesqueleto relativamente grueso tienden a no diferenciar los iones hidróxido y por tanto conservan el patrón de sustitución N-acetilo.

La solubilidad del quitosano depende de la longitud de la cadena del quitosano, del grado de desacetilación, de la distribución del grupo acetilo dentro de las cadenas y de condiciones externas, tales como, fuerza iónica, pH, temperatura y disolvente. Prácticamente, la mayoría de los quitosanos no modificados disponibles en el comercio tienen un grado de desacetilación que supera el 80% y son insolubles en solución acuosa cuando el pH está por encima de aproximadamente 6: por encima de este pH precipitan de la solución acuosa.

Cuando se desea un producto de hidrogel, es esencial que el quitosano y el derivado reticulado permanezcan en solución y que se impida su precipitación.

Los hidrogeles de quitosano para su uso en la presente invención pueden prepararse usando métodos conocidos para la reticulación del quitosano. En estos métodos, los hidrogeles de quitosano se producen solubilizando el quitosano en solución acuosa y reticulando el quitosano. De este modo, el quitosano disponible en el comercio se reticula en solución acuosa a un pH al cual el quitosano es soluble, típicamente en solución ácida, por ejemplo pH 4-5. Estos hidrogeles son estables a un pH bajo (pH 5 o menos) y, por lo tanto, son útiles en las composiciones de la invención cuando se requiere un pH bajo para cualquier uso final en particular.

Preferentemente el hidrogel de quitosano de la presente invención se produce a partir de quitosano que tiene un grado de desacetilación del 75% o inferior, más preferente del 70% o inferior, más preferentemente del 65% o inferior, más preferentemente del 60% o inferior, o más preferentemente del 55% o inferior. La quitina es completamente insoluble en agua y comienza a hacerse soluble hasta cierto punto cuando el grado de desacetilación es del 30% o superior. En consecuencia, el quitosano de acuerdo con la presente invención tiene preferentemente un grado de desacetilación por encima del 35%, preferido es un grado de desacetilación por encima del 40%, y más preferido es un grado de desacetilación por encima del 45%.

Aunque el quitosano usado para producir el hidrogel de la presente invención puede tener un patrón de desacetilación en bloque, preferentemente el quitosano usado para producir el hidrogel de la presente invención está desacetilado al azar. Es decir, el quitosano tiene un patrón aleatorio de unidades de monosacáridos acetiladas y desacetiladas. Una manera de determinar la naturaleza de los monosacáridos es determinar las frecuencias del vecino más cercano usando RMN y comparar las frecuencias obtenidas con modelos estadísticos, véase el documento WO 03/011912.

El quitosano que tiene un patrón de desacetilación al azar puede producirse tratando la quitina en solución en condiciones cuidadosamente controladas, o desacetilando completamente la quitina y después reacetilando en solución para proporcionar el grado de desacetilación requerido. Véase T. Sannan et al Makromol. Chem. 177, 3589-3600, 1976; X.F. Guo et al, Journal of Carbohydrate Chemistry 2002, 21, 149-61; y K.M. Varum et al Carbohydrate Polymers 25, 1994, 65-70. El quitosano de la presente invención puede obtenerse preferentemente acetilando y/o desacetilando el quitosano en la fase solución para proporcionar un patrón de desacetilación al azar.

Preferentemente el quitosano usado para producir el hidrogel de la presente invención tiene un grado de desacetilación del 75% o inferior y tiene un patrón de desacetilación al azar.

El quitosano que tiene un grado de desacetilación por debajo del 75 %y tiene un patrón de desacetilación al azar tiene una mayor solubilidad en agua en comparación con los quitosanos típicos comercialmente disponibles. Los quitosanos de baja desacetilación/al azar son solubles a un pH más elevado, lo que significa que la reacción de reticulación para producir un hidrogel puede tener lugar a un pH más elevado. Las ventajas de hacer esto son varias. La posibilidad de usar un pH más elevado es beneficiosa en cuanto a que aumenta sustancialmente la reactividad de los grupos amino sobre los restos de glucosamina. Esto hace que los acoplamientos sean más eficaces y permite el uso de concentraciones mucho más bajas de reactivos de reticulación para alcanzar un grado de reticulación definido, lo que se traduce en costes de fabricación bajos. Otro beneficio es que las reacciones secundarias se mantienen bajas. Otro aspecto beneficioso e importante del uso de bajas concentraciones del agente de reticulación es que cuando se pretende que los hidrogeles formados tengan uso medicinal, los efectos secundarios tóxicos resultantes de las interacciones del reticulante y su entorno biológico podrían minimizarse.

Aunque la reticulación del quitosano que tiene un grado de desacetilación inferior al 75% y que tiene un patrón de desacetilación al azar puede realizarse a pH ácido, por ejemplo, pH de 4 a 5, la reticulación se realiza preferentemente a pH de 6 o superior. Incluso se prefiere más usar pH por encima de 6,3. También se prefiere el uso de un pH que no destruya hasta un punto sustancial el reactivo de reticulación por hidrólisis o mediante una reacción de eliminación. Las condiciones típicas para la reacción son condiciones alcalinas, preferentemente usando un pH inferior a 10, más preferentemente inferior a 9,5 y más preferentemente inferior a 9,0. Los geles producidos de acuerdo con esta realización preferida de la invención se prefieren particularmente porque tienen una toxicidad baja y pueden prepararse para degradarse rápidamente. Como se ha mencionado anteriormente, los geles no precipitan cuando se someten a condiciones neutras y alcalinas. También poseen una rigidez que permite el procesamiento mecánico adicional en, por ejemplo, los denominados "geles aplastados" inyectables, útiles en una amplia gama de aplicaciones.

Los agentes reticulantes adecuados para su uso en la presente invención comprenden al menos dos sitios reactivos que son electrófilos diseñados para reaccionar fácilmente con aminas. Cuando el reticulante tiene dos sitios activos, es bifuncional y puede por tanto reaccionar con dos grupos amino, por ejemplo, dos unidades de glucosamina en diferentes cadenas de quitosano. La distancia entre los grupos reactivos puede aumentarse mediante un resto espaciador. Este espaciador es a menudo una cadena alifática o una construcción poliéter como poli- u oligoetilenglicoles. Preferentemente el agente de reticulación es bi-, tri- o tetrafuncional, aunque se prefiere que sea bi- o trifuncional y se prefiere más bifuncional. Se prefiere el uso de reticulantes bifuncionales que reaccionan fácilmente a un pH cercano o por encima de un pKa (de aproximadamente 6,8) de las glucosaminas en las cadenas poliméricas en reacciones de producción alta y en las que la molécula reticulante se consume a un grado considerable. También se prefiere que la molécula reticulante no forme productos secundarios que tengan que eliminarse antes de su uso. Se diseñan muchos reticulantes para eliminar un grupo saliente cuando reacciona. En dichos casos los reticulantes que eliminan componentes no tóxicos son preferidos. Ejemplos típicos de dichas funcionalidades reticulantes son ésteres reactivos, aceptores de Michael y epóxidos. Se conocen agentes reticulantes adecuados e incluyen glucosaminoglucanos tales como ácido hialurónico y sulfato de condroitina (Ann. Pharm. Fr. 58 47-53, 2000), glutaraldehído (Ind. Eng. Chem. Res. 36: 3.631-3.638, 1997), glioxal (documento US 5.489.401), dietil escuarato (Macromolecules 31:1695-1601, 1998), diepóxidos tales como diglicidil éter (documento US 5.770.712), tripolifosfato (J Polym Sci. 74: 1093-1107, 1999), genipina (J Polym Sci. A: Polym Chem.

38, 2804-2814, 2000, Biomaterials. 23, 181-191, 2002), formaldehído (J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 38, 474, 2000, Bull. Mater. Sci. 29, 233-238, 2006). Las moléculas reticulantes preferidas son derivados de éster del ácido escuárico, diepóxidos y derivados de acrilamidas. Se prefieren más dietil escuarato (3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona) y sus análogos estructuralmente muy relacionados. Otros reticulantes preferidos son diglicidiléter de 1,4-butanodiol, derivados de acrilamida y sus análogos estructuralmente muy relacionados.

La estructura del hidrogel de la invención está afectada por la concentración de quitosano y la cantidad de reactivo reticulante. Así, los hidrogeles que tienen una mayor viscosidad pueden producirse usando una mayor concentración de quitosano en el hidrogel o aumentando la cantidad de reticulaciones. En general, se prefiere tener mayores concentraciones de quitosano y menores concentraciones de agente de reticulación para conseguir un gel de la naturaleza deseada. Es preferible minimizar la cantidad de reticulante usado, particularmente para aplicaciones farmacéuticas, debido a que los reticulantes pueden ocasionar respuestas inmunológicas o reacciones secundarias tóxicas si no se consumen completamente.

La proporción molar de agente de reticulación con respecto a quitosano basada en el número de grupos funcionales en el agente de reticulación y el número de grupos amino accesibles en el quitosano es preferentemente 0,2:1 o menor, más preferentemente 0,16:1 o menor, y más preferentemente 0,1:1 o menor. La proporción molar se basa en el número de grupos disponible para la reticulación sobre el reticulante y sobre el quitosano. Para el reticulante dependerá de la bifuncionalidad (bi-, tri-, tetrafuncional, etc.) y del quitosano para la accesibilidad de los grupos amino (sólo los grupos amino desacetilados serán reactivos). Claramente, el número de grupos amino disponibles se determinará según el grado de desacetilación del quitosano.

De manera contraria a los hidrogeles reticulados de la presente invención, se han propuesto emulsiones de aceite en agua basadas en quitosano no reticulado (véase Mun et al, Journal of Colloid and Interface Science, 2006, 296, 581-590; Laplante et al, Carbohydrate Polymers, 2005, 59, 425-434; Laplante et al, Food Hydrocolloids, 2005, 19, 721-729; y Helgason et al, Journal of Aquatic Food Product Technology, 2008, 17, 3, 216-233). Sin embargo, estos documentos describen una estrategia diferente. Estos documentos sugieren que, para proporcionar una estabilización eficaz, el quitosano debe adsorberse en la superficie de las gotitas estabilizadas tensioactivas para formar una emulsión multicapa. Sin embargo, la gran variabilidad en cuanto a las características del quitosano, tales como el peso molecular y el grado de desacetilación, hace que sea difícil conseguir una estabilización eficaz de esta manera. Además, se ha descubierto que las composiciones de la presente invención, que comprenden un líquido disperso en un hidrogel de quitosano reticulado, tienen una estabilidad mejorada cuando se comparan con composiciones que comprenden quitosano no reticulado.

El quitosano está preferentemente presente en la composición de la presente invención en una cantidad del 3% en peso o menos basándose en el peso total de quitosano y agua en el hidrogel. Se prefiere más el uso en una cantidad del 2% en peso o menos. Preferentemente la cantidad de quitosano está por encima de 0,3% en peso basándose en el peso total de quitosano y agua en el hidrogel, preferentemente 0,75% en peso o más. El agua puede estar presente en el hidrogel en una cantidad de hasta 99,7% en peso, basándose en el peso total del quitosano y agua en el hidrogel. Sin embargo, en muchas aplicaciones puede usarse una combinación de agua y uno o varios disolventes distintos dependiendo de la naturaleza del uso previsto de los sistemas de emulsión formados. Los ejemplos de dichos disolventes son disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol, glicerol, etilenglicol o propilenglicol), polietileno o glicoles de propileno, DMSO, acetona, DMF, glicofurano, metil pirrolidona, transcutoyl y combinaciones de los mismos.

Las composiciones de la invención pueden incluir opcionalmente materiales que son miscibles o solubles en la matriz del hidrogel tales como conservantes, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, y tampones.

Las composiciones de la invención comprenden un líquido dispersado en el hidrogel. En una realización preferida, la composición de la invención comprende un agente activo soluble en agua que se solubiliza en el hidrogel. Agentes activos adecuados incluyen fármacos solubles en agua, vitaminas e ingredientes cosméticos. La cantidad de ingrediente activo presente variará dependiendo del tipo de ingrediente activo y del uso final, pero el ingrediente activo puede estar presente en una cantidad del 0,005 al 15% en peso, por ejemplo, basándose en el peso total de la composición.

Los líquidos adecuados son inmiscibles con agua e incluyen cualquier líquido que sea capaz de formar la fase dispersa en una emulsión de aceite en agua. Ejemplos de líquidos adecuados se conocen bien e incluyen aceites inmiscibles en agua, agentes activos farmacéuticos y excipientes, ingredientes cosméticos, vitaminas, alimentos, agentes y aditivos activos agroquímicos e ingredientes para el cuidado personal.

Se ha descubierto que las composiciones de la presente invención pueden comprender hasta el 50% en peso del líquido disperso basándose en el peso total de las composiciones y aún permanecer estables. El uso de quitosano reticulado aumenta significativamente la estabilidad de la emulsión. Este aumento de estabilidad permite utilizar altas proporciones de líquido disperso. El líquido disperso está preferentemente presente en una cantidad del 5 al 30% en peso basándose en el peso total de la composición.

El líquido disperso puede incluir una mezcla de materiales siempre que la mezcla sea dispersable en agua. Por ejemplo, el líquido disperso puede comprender una mezcla de dos o más líquidos que sean inmiscibles con agua, o una mezcla de un líquido inmiscible en agua y partículas sólidas dispersas en el líquido inmiscible en agua.

- 5 En una realización preferida de la presente invención, uno o más ingredientes activos insolubles en agua se solubilizan en el líquido disperso. De acuerdo con esta realización de la invención, un fármaco o vitamina insoluble en agua, por ejemplo, se disuelve en un líquido inmiscible en agua que se dispersa en el hidrogel. Muchos ejemplos de ingredientes activos insolubles en agua son conocidos por un experto en la técnica e incluyen repelentes de insectos, colorantes, fármacos, por ejemplo fármacos citostáticos tales como paclitaxel, agentes anti-inflamatorios
- 10 tales como budesonida y fármacos inmunosupresores tales como ciclosporina; y vitaminas tales como la vitamina D y la vitamina A. Cuando la composición incluye un fármaco, por ejemplo, el líquido disperso debe ser un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable que sea inmiscible con agua. Algunos ejemplos incluyen lípidos, por ejemplo, fosfolípidos, triacil gliceroles, di- y mono alquil ésteres de glicerol, y ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos omega-3 tales como ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Típicamente dichos aceites y lípidos
- 15 son aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de semilla de colza, Miglyol® 812 (triglicérico caprílico/cáprico), aceite de parafina y lanolina.

- Las composiciones de la invención comprenden un líquido disperso y se proporciona un emulsionante para estabilizar las gotitas líquidas. Puede usarse cualquier emulsionante que sea adecuado para producir una emulsión de aceite en agua. El emulsionante puede ser aniónico, catiónico o no iónico, o una combinación de los mismos. Los emulsionantes adecuados son bien conocidos por un experto en la técnica e incluyen alquil sulfonatos, alquil sulfosuccinatos, fosfolípidos tales como lecitinas, proteínas, aceites de ricino hidrogenados-polietilenglicol, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (tales como los disponibles con la marca comercial Pluronic®), ésteres de óxido de polietileno de ácidos grasos (tales como los disponibles con el nombre comercial Myrj®), alquil ésteres de óxido de polietileno de alcoholes grasos (tales como los disponibles con el nombre comercial Brij®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como los disponibles como la marca comercial Span ®), alquilfenol etoxilatos (tales como los disponibles con la marca comercial Triton ®) y ésteres de ácidos grasos de polietileno óxido sorbitán (tales como los disponibles con la marca comercial Tween ®). En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende adicionalmente un fosfolípido. El fosfolípido puede formar ventajosamente una fase liposomal que se estabiliza con el hidrogel de quitosano.
- 20
- 25
- 30

- El emulsionante está presente en una cantidad que es adecuada para estabilizar una emulsión de aceite en agua y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones de la presente invención pueden incluir cantidades relativamente bajas de emulsionante y seguir proporcionando emulsiones de mayor estabilidad que las correspondientes emulsiones no reticuladas. Aunque sin
- 35
- 40

- desear quedar ligado a ninguna teoría, se piensa que el uso de quitosano reticulado aumenta significativamente la estabilidad de la emulsión, permitiendo menores concentraciones de emulsionante a usar. El emulsionante puede por lo tanto estar presente en la composición de la invención en una cantidad del 0,2 al 25% en peso, más preferentemente del 0,2 al 5,0% en peso, basándose en el peso del líquido disperso.
- 45

- En realizaciones preferidas de la invención se ha descubierto que la cantidad de emulsionante podría reducirse sustancialmente proporcionando composiciones de una estabilidad superior a las emulsiones correspondientes que comprenden quitosano no reticulante en las que la concentración del emulsionante era cinco veces mayor. Además, pueden prepararse composiciones estables de contenido lipídico muy elevado, 50%, incluso en condiciones normalmente consideradas más exigentes, tales como en una concentración salina fisiológica.
- 50

- Como ya se ha comentado en el presente documento, las composiciones se producen proporcionando una composición de quitosano reticulable que comprende quitosano y agua; dispersando un líquido en la composición de quitosano reticulable; y reticulando el quitosano con un agente de reticulación para formar un hidrogel. Se piensa que el quitosano reticulado proporcionado en el hidrogel produce una estructura de tipo jaula alrededor de las gotitas líquidas dispersas, que ayuda a impedir la agregación o coalescencia del material disperso. Por tanto, en el proceso para producir el hidrogel, al menos parte de la reticulación debe tener lugar después de que el líquido se haya dispersado en la composición de quitosano reticulable.
- 55

- El líquido a dispersar se añade a la composición de quitosano reticulable y la mezcla se agita. Pueden usarse y son bien conocidos mezcladores de alta velocidad adecuados para su uso en la preparación de emulsiones y suspensiones coloidales. La homogeneización a alta presión también se usa habitualmente para esta finalidad.
- 60
- 65

El quitosano reticulable debe permanecer solubilizado en el medio acuoso mientras tiene lugar la reacción de reticulación. Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, el pH puede ajustarse para garantizar que el quitosano permanezca insoluble. Por tanto, para muchos quitosanos disponibles en el comercio, la reacción de reticulación tendrá lugar a un pH ácido, típicamente un pH de 4 a 5. Sin embargo, los quitosanos desacetilados bajos de la realización preferida de la invención pueden reticularse a un pH superior, típicamente un pH 6 de a 10, preferentemente de 6 a 8.

Cuando la composición de la invención comprende materiales que son miscibles o solubles en la matriz del hidrogel tales como agentes activos, conservantes, sales inorgánicas y tampones, éstos deben añadirse convenientemente a la composición de quitosano reticulable antes de que el líquido se disperse en la composición y antes de que se produzca la reticulación.

Cuando la composición de la invención comprende uno o varios materiales activos insolubles en agua disueltos en el líquido disperso, los materiales insolubles en agua se solubilizan en el líquido antes de que el líquido se disperse en la composición de quitosano reticulable.

El hidrogel, de acuerdo con la invención, se obtiene como un bloque que puede aislarse sin tratamiento posterior. El hidrogel puede procesarse para proporcionar bloques o fragmentos más pequeños usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Este "gel aplastado" resultante puede prepararse con diversos tamaños del bloque/fragmento dependiendo del uso previsto del gel aplastado. Cuando los bloques se preparan en tamaño pequeño se hacen inyectables a través de una aguja fina.

En una forma de realización de la invención, pueden añadirse sustancias a la composición después de haber procesado la composición en un gel aplastado.

La viscosidad del gel puede medirse con un reómetro tal como el instrumento de Bohlin Gemini VOR, usando para la medición celular la geometría cono-placa de un diámetro de 40 mm y un ángulo de cono de 4° a 25°C.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

Se preparó quitosano de bajo grado de N-desacetilación y que tenía un patrón de desacetilación al azar esencialmente siguiendo los principios indicados en: Sannan T, Kurita K, Iwakura Y., Studies on Chitin, 1. Die Makromolekulare Chemie 1975, 0, 1191-5; Sannan T, Kurita K, Iwakura Y., Studies on Chitin, 2. Makromol. Chem. 177, 3589-3600, 1976; Guo X, Kikuch, Matahira Y, Sakai K, Ogawa K., Water-soluble chitin of low degree of deacetylation, Journal of Carbohydrate Chemistry 2002, 21, 149-61; y WO 03/011912.

Materiales

Quitosano, grado de desacetilación 48%, viscosidad 354 mPas (quitosano DD48 %)
 Quitosano, grado de desacetilación 63%, viscosidad 230 mPas (quitosano DD63 %)
 Quitosano, grado de desacetilación 49%, viscosidad 69 mPas (quitosano DD49 %)
 Quitosano, grado de desacetilación 44%, viscosidad 450 mPas (quitosano DD44 %)
 PBS - solución salina tamponada con fosfato

Aceite de colza, aceite de cacahuete, aceite de ricino, Miglyol 812 (triglicérido caprílico/cáprico), líquidos inmiscibles en agua,
 Polisorbato 60, Tween 20, Brij 52, Triton X-100, Phosal 53 MCT-emulsionantes 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (dietil escuarato)- agente reticulante
 Propilenglicol PEG 400, etanol - miscible en agua, disolventes no tóxicos
 Vitamina D3, esomeprazol sódico, paclitaxel, budesonida - agentes activos poco solubles en agua
 Metil-4-hidroxibenzoato, propil-4-hidroxibenzoato - agente activo soluble en agua

A. Comparación de emulsiones formadas en PBS, quitosano y quitosano reticulado.

Preparación de solución de quitosano al 1,25% p/v (100 ml)

Se añadió quitosano DD 48% (1,25 g) a un vaso de precipitado con una barra de agitación. Se añadió agua (aproximadamente 80 ml) y el pH se ajustó por adición gradual de ácido clorhídrico (2 M_(ac)) bajo constante agitación. Cuando el quitosano se hubo disuelto el pH se ajustó a 6,6 y el volumen se ajustó a 100 ml.

Preparación de solución de quitosano al 0,625% p/v (100 ml)

A la solución de quitosano anterior se añadieron (50 ml) en un volumen idéntico de agua y la solución se mezcló cuidadosamente.

Preparación de soluciones madre de polisorbato-aceite de colza

Solución madre A:

- 5 El polisorbato 60 (2 g) se agitó a temperatura ambiente en aceite de colza (25 g) hasta que se hubo formado una solución homogénea y ligeramente opaca.

Solución madre B:

- 10 El polisorbato 60 (380 mg) se agitó a temperatura ambiente en aceite de colza (25 g) hasta que se hubo formado una solución transparente.

Preparación de solución madre de dietil escuarato en etanol

- 15 Se disolvió (3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona) (50 µl) en etanol (950 µl).

Activación de solución de quitosano con 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona

- 20 A la solución madre de quitosano (50 ml), descrita anteriormente, se añadió solución madre de dietil escuarato (315 µl). La solución se agitó a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos, para garantizar la mezcla eficiente, antes de usarse en la preparación de las emulsiones.

Preparación de emulsiones, procedimiento general.

- 25 La fase acuosa que contenía PBS, quitosano o quitosano y un reticulante se agitó vigorosamente con una barra magnética agitadora en un agitador magnético. A la fase acuosa se añadió después lentamente solución madre de aceite de colza/polisorbato 60. Se formó rápidamente una solución blanca y las emulsiones se agitaron durante aproximadamente 1 minuto. Para garantizar aún más la buena mezcla, las emulsiones se aspiraron de arriba a abajo en una pipeta Pasteur (aproximadamente 5 veces).

- 30 Se prepararon los Ejemplos 3, 4, 7, 8 y 10, y los Ejemplos Comparativos 1, 2, 5, 6 y 9 que tenían las composiciones que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Solución A (g)	Solución B (g)	Quitosano, 1,25%, no reticulado (g)	Quitosano, 0,625%, no reticulado (g)	Quitosano activado, 1,25% (g)	Quitosano activado, 0,625%(g)	PBS (g)
1 (comp)		2,5					7,5
2 (comp)		2,5	7,5				
3		2,5			7,5		
4		5,0			5,0		
5 (comp)	2,5						7,5
6 (comp)	2,5		7,5				
7	2,5				7,5		
8	5,0				5,0		
9 (comp)		2,5		7,5			
10		2,5				7,5	

- 35 Después de mezclar las emulsiones, se conservaron a 40°C. Las soluciones de quitosano que comprendían el reticulante se hicieron gradualmente más rígidas y formaron un gel durante una noche. Se pudo dar la vuelta a los envases que comprendían los geles reticulados y los geles no fluían. Después, estas emulsiones pudieron procesarse mecánicamente en “geles aplastados”, es decir, pequeños bloques de gel que se separan individualmente y que tienen la consistencia de un gel.

- 45 Las emulsiones se conservaron a 40°C durante 6 días y se observaron para la separación de las fases. Las emulsiones formadas en PBS (Ejemplos Comparativos 1 y 5) eran muy inestables y la fase se separó al cabo de algunos minutos. Las emulsiones restantes no mostraron síntomas de separación de fases después de 30 minutos (véase la Fig. 1). Después de 22 horas, dos de las emulsiones que contenían quitosano no reticulado (Ejemplos Comparativos 2 y 6) comenzaron a separarse en fases y el Ejemplo Comparativo 9, que también contenía un quitosano no reticulado, tenía separada la fase completamente (véase la Fig. 2). La emulsión del Ejemplo 10, que contenía una baja concentración de quitosano reticulado también se separó en fases después de 22 horas. Sin embargo, las emulsiones de los Ejemplos 3, 4, 7 y 8, todas las cuales contenían quitosano reticulado, no se separaron en fases incluso después de almacenarse a 40°C durante 6 días (véase la Fig. 3).

50

Las emulsiones de los Ejemplos 3, 4, 7 y 8 se sometieron además a un ciclo de congelación-descongelación en un intento de desestabilizar las emulsiones aún más. Las emulsiones permanecieron estables después de congelarse a -18°C y descongelarse a temperatura ambiente. El Ejemplo 4 tenía una cantidad muy pequeña de líquido separado en la parte superior de la fase de emulsión.

5 Las emulsiones de los Ejemplos 3 y 4 comprenden una baja concentración de emulsionante y las emulsiones de los Ejemplos 4 y 8 comprenden una alta concentración de aceite disperso. Por tanto, puede esperarse que estas emulsiones tengan una estabilidad disminuida. Como se ha demostrado anteriormente, sin embargo, las emulsiones de estos ejemplos fueron sorprendentemente estables después del almacenamiento a 40°C y cuando se sometieron a un ciclo de congelación-descongelación.

B. Investigación de diferentes emulsionantes y su impacto sobre la formación de la emulsión

Preparación de solución de quitosano DD al 48%, 1,25% p/p (100 ml)

15 Como se ha descrito anteriormente.

Preparación de solución madre de dietil escuarato en etanol

20 Se disolvió (3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona) (58,6 mg) en etanol (950 µl).

Activación de solución de quitosano con 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona

25 A una solución madre de quitosano (80 ml), preparada como se ha descrito anteriormente, se añadió solución madre de dietil escuarato (480 µl). La solución se agitó a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos, para garantizar un mezclado eficiente, antes de usarse en la preparación de las emulsiones.

Preparación de emulsiones

30 Los Ejemplos 11 a 15, cuyas composiciones se muestran en la Tabla 2, se prepararon como se ha descrito anteriormente. El aceite y los emulsionantes se pre-mezclaron antes de la adición a la fase acuosa.

Tabla 2

Ejemplo	Emulsionante	Aceite de colza (g)	Solución de quitosano activada (g)	Otros ingredientes
11	Brij 52 (496 mg)	2,6	7,5	-
12	Tween 20 (231 mg)	2,5	7,5	-
13	Tween 60 (280 mg)	2,5	7,5	-
14	Triton-X-100 (234 mg)	2,5	7,5	-

35 Las composiciones se conservaron durante una noche a 40°C. Todas las muestras se solidificaron y formaron "emulsiones" visualmente homogéneas y sólidas. Las composiciones se almacenaron a 40°C y se observó separación sin fase después de 9 días.

C. Emulsiones de quitosano como vehículos de fármacos y una emulsión formada en condiciones salinas

Preparación de la solución de quitosano (1,38 p/p) (64 ml)

40 El quitosano DD 63% (882 mg) se disolvió por adición gradual de HCl 2M con constante agitación. El pH se ajustó a 6,8 y el volumen se ajustó a 64 ml.

Preparación de solución madre de dietil escuarato en etanol

45 Se disolvió (3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona) (57 mg) en etanol (950 µl).

Preparación de solución madre de semilla de aceite de colza-polisorbato

Solución madre A:

55 El polisorbato 60 (2 g) se agitó a temperatura ambiente en aceite de semilla de colza (25 g) hasta que se hubo formado una solución homogénea y ligeramente opaca.

Preparación de emulsiones

60 Los Ejemplos 15 a 19 que tenían la composición mostrada en la Tabla 3 se prepararon como se ha descrito anteriormente. Los fármacos/vitaminas hidrófobos se disolvieron/pre-mezclaron en sus respectivas fases hidrófobas

antes de añadirse a la solución de quitosano activada. En el Ejemplo 19 el presente documento a continuación, el NaCl se disolvió en la fase que contenía quitosano antes de la adición de la fase hidrófoba.

Tabla 3

Ejemplo	Fase hidrófoba	Fármaco (mg)	Solución de quitosano activada (g)	Quitosano activado + solución de NaCl (g)
15	Reserva A (2,52 g)	Paclitaxel (17,25)	7,5	
16	Aceite de colza (1,1 g), PEG 400 (1,1 g), polisorbato 60 (127 mg)	Paclitaxel (8,6)	7,5	
17	Etanol (1 ml), propilenglicol (1 ml), aceite de colza (606 mg)	Budesonida (4,70)	7,5	
18	Aceite de ricino (2,6 g), polisorbato 60 (209 mg)	Budesonida (4,34)	7,5	
19	Reserva A (2,5 g)			7,5 + 83,5 mg de NaCl*

* La concentración de cloruro de sodio en la fase de quitosano es del 1,1% (la condición fisiológica es aproximadamente 0,9%)

5 Las composiciones se conservaron durante una noche a 40°C. Todas las composiciones se solidificaron y formaron "emulsiones" visualmente homogéneas y sólidas.

10 D. Emulsiones de quitosano como vehículos de fármacos, vitaminas y conservantes

Preparación de solución de quitosano (1,0 p/p) (80 ml)

Se disolvió el quitosano DD 49% (800 mg) por adición gradual de HCl 2M con agitación constante. El pH se ajustó a 6,7 y el volumen se ajustó a 80 ml.

Preparación de solución madre de dietil escuarato en etanol

Se disolvió (3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona) (58 mg) en etanol (950 µl).

20 *Activación de solución de quitosano con 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona*

A 30 ml de la solución de quitosano descrita anteriormente, se añadió una solución madre de dietil escuarato (157 µl). La solución se agitó a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos, para garantizar una mezcla eficaz, antes de usarse en la preparación de las emulsiones.

Preparación de solución madre de aceite de colza-polisorbato

El polisorbato 60 (2 g) se agitó a temperatura ambiente en aceite de semilla de colza (25 g) hasta que se hubo formado una solución homogénea y ligeramente opaca.

Preparación de la solución madre de vitamina D3

La vitamina D3 (5,7 mg) se disolvió en Miglyol 812 (2,97 g)

35 *Preparación de solución madre de esomeprazol*

Se añadió Na-esomeprazol (43,5 mg) y HCl 2M (1,0 equivalente, 63 µl) a una solución agitada de Phosal 53 MCT (1,6 g) y Miglyol 812 (1,8 g). La fase líquida amarilla comenzó gradualmente a volverse más rojiza a medida que el omeprazol se disolvía y se quedó con el color de un vino rojo oscuro cuando el material se disolvió completamente.

Preparación de emulsiones

45 Los Ejemplos 20 a 22 que tenían la composición mostrada en la Tabla 4 se prepararon como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Los fármacos hidrófobos/vitaminas se disolvieron/pre-mezclaron en sus respectivas fases hidrófobas antes de añadirse a la solución de quitosano activada. En el Ejemplo 22 a continuación, se disolvió metil-4-hidroxibenzoato y propil-4-hidroxibenzoato en la fase que contenía quitosano antes de la adición de la fase hidrófoba.

Tabla 4.

Ejemplo	Fase hidrófoba	Emulsionante (mg)	Fármaco, vitamina o conservante (mg)	Solución de quitosano activada (g)
20	Solución madre de Vitamina D3 (2,5 g)	Phosal 53 NCT (110 mg)	Vitamina D3, (4,9)	7,5
21	Solución madre de omeprazol (2,5 g)		Omeprazol (32)	7,5
22	Aceite de colza-polisorbato (2,5)		Metil-4-hidroxibenzoato (15), pPropil-4-hidroxibenzoato (3)	7,5

E. Emulsiones de quitosano preparadas usando homogeneización a alta presión y la posterior investigación de su estabilidad física en condiciones de estrés

5 Se usaron aceites, emulsionantes y otros productos químicos disponibles en el comercio sin purificación adicional. Se usó agua destilada en todas las preparaciones. Se usó aceite de semilla de soja y triacilglicerol de cadena media (MCT) como aceites de modelo.

10 Como emulsionantes se usaron los siguientes fosfolípidos de Lipoid AG, Suiza:

- Lipoid E80 (lote 1032632-03/908) – de yema de huevo, fosfatidilcolina 80-85%, fosfatidiletanolamina 7-9%
- Lipoid E PC S (lote 108084-031/75) - de yema de huevo, fosfatidilcolina 99%, saturada
- Lipoid S75 (lote 776137- 061904) - de yema de huevo, fosfatidilcolina 71%
- Lipoid SPC (lote 792036-01/948) - de yema de huevo, fosfatidilcolina 99%

15 El aceite de semilla de soja se obtuvo de Sigma (S7382; lote MKBB7610V) y el aceite MCT fue proporcionado por Apoteket (Miglyol 812, lote A011335). A todas las mezclas de emulsionante y aceite se añadieron unas pocas gotas de colorante liposoluble, rojo de aceite O, de Sigma (00625, lote 039K1466). Esto ayudó a la visualización de cualquier posible inestabilidad física, particularmente tendencias tempranas de separación de fase, es decir, agregación y formación de crema, de las emulsiones finales.

20 Se preparó una solución Viscosan por adición gradual de HCl 2M (ac.) con agitación constante del quitosano (DD 44%) (31,25 g) suspendido en agua (2,5 l). Cuando el quitosano se hubo disuelto, el pH se ajustó a 6,6 por la adición de NaOH 1 M (ac.) y el volumen se ajustó con agua para dar una concentración final de 1,25% (p/p) de quitosano en agua.

25 El emulsionante se añadió al aceite y la mezcla se calentó después a aproximadamente 70°C y se mezcló usando un mezclador vortical hasta obtener una dispersión homogénea. La mezcla de aceite y la solución de Viscosan se precalentaron en un baño de agua a aproximadamente 60°C. La fase acuosa se añadió a la mezcla oleaginosa en condiciones de mezclado de cizalla usando un mezclador de cizalla a alta velocidad Ultra-Turrax (IKA, Alemania) a 9.000 rpm durante aproximadamente 3-4 minutos.

30 La pre-emulsión (300 ml) se homogeneizó a 4/40 MPa (40/400 bar) usando un homogeneizador de laboratorio a alta presión Panda 1 K (Niro Soavi, Italia) durante 2 minutos (correspondiente a aproximadamente 2-3 ciclos).

35 La emulsión final se transfirió después a tubos de plástico de 50 ml (Falcon), 30 ml en cada tubo. La reticulación se realizó mediante la adición de 73 µl de dietil escuarato (3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona; a través del lote A0272633), diluido 1:10 en etanol y agitando durante aproximadamente 15 s.

40 Se investigó la estabilidad física de las emulsiones en condiciones de estrés, es decir, después del almacenaje a una temperatura elevada (40°C) en varios momentos durante un máximo de 43 días. En algunos casos, esto se realizó después de tres ciclos de congelación-descongelación, en los que cada ciclo comprendía una congelación a -18 °C y una descongelación a temperatura ambiente. Cada muestra se examinó visualmente y se fotografió.

45 Como referencias, se prepararon las correspondientes emulsiones con agua pura y sin reticulante de la solución de quitosano, respectivamente.

Se prepararon las siguientes emulsiones de aceite en agua (lote de tamaño 300 g):

50 *Ejemplo 23*

Ingrediente	% (p/v)
Lipoid E80 (emulsionante)	1,2
Aceite MCT	10,0
Viscosan® (quitosano al 1,25% en agua) Añadir	100,0

Ejemplo 24

Ingrediente	% (p/v)
Lipoid SPC (emulsionante)	1,2
Aceite de semilla de soja	10,0
Viscosan® (quitosano al 1,25% en agua) Añadir	100,0

Ejemplo 25

Ingrediente	% (p/v)
Lipoid E80 (emulsionante)	1,2
Aceite de semilla de soja	40,0
Viscosan® (quitosano al 1,25% en agua) Añadir	100,0

5 *Ejemplo 26*

Ingrediente	% (p/v)
Lipoid EPCS (emulsionante)	1,2
Aceite de soja	10,0
Viscosan ® (quitosano 1,25% en agua) Añadir	100,0

Ejemplo 27

Ingrediente	% (p/v)
Lipoid S75 (emulsionante)	1,2
Aceite de semilla de soja	10,0
Viscosan ® (quitosano, 1,25% agua de soja) Añadir	100,0

10 Sorprendentemente, después de 43 días de almacenamiento a 40°C, ninguna de las emulsiones mostró ningún síntoma apreciable de separación de fases. Las correspondientes emulsiones preparadas usando agua pura o solución de Viscosan, es decir, una solución de quitosano no sometida a reticulación, fueron todas menos estables, dando como resultado una agregación y/o coalescencia grave y una posterior separación en dos fases líquidas macroscópicas, que es el comportamiento esperado de las emulsiones convencionales de aceite en agua almacenadas en condiciones tan rigurosas. Dos de las emulsiones comparativas con agua fueron un poco más estables, la emulsión comparativa del Ejemplo 26, que tuvo una pequeña tendencia a separarse, y la emulsión comparativa del Ejemplo 27, que fue estable después de 43 días. Sin embargo, después de dos ciclos de congelación-descongelación, estas emulsiones comparativas tenían separadas las fases.

20 Los geles de los Ejemplos 23 y 25 se procesaron mecánicamente para dar fragmentos de un tamaño aproximado de 35 µm.

25 El gel del Ejemplo 23 se sometió a esterilización con autoclave a 121°C durante 21 minutos sin cambio de aspecto o de características.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

- 5 (i) un hidrogel de quitosano que comprende quitosano reticulado y agua,
 (ii) un líquido disperso en el hidrogel, y
 (iii) un emulsionante,

10 donde el quitosano reticulado se prepara a partir de quitosano que consiste en un polisacárido lineal desacetilado al azar compuesto de restos de D-glucosamina unidos a 1,4-beta y N-acetil-D-glucosamina que tiene un grado de desacetilación por encima del 35 al 75%, y un agente de reticulación, donde la proporción molar del agente de reticulación con respecto al quitosano es de 0,2:1 o menor basándose en el número de grupos funcionales en el agente de reticulación y el número de grupos amino desacetilados en el quitosano.

15 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el hidrogel de quitosano comprende adicionalmente un disolvente miscible en agua; o un conservante, sal, tampón, fármaco, vitamina, cosmético, o una mezcla de los mismos, soluble en agua.

20 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde el líquido disperso en el hidrogel es un aceite, un agente o excipiente farmacéutico activo, un ingrediente cosmético, una vitamina, un alimento, un agente o excipiente activo agroquímico, un ingrediente para el cuidado personal, o una mezcla de los mismos.

25 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el líquido disperso está presente en una cantidad del 5 al 30% en peso basándose en el peso total de la composición.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende uno o varios ingredientes activos solubles en agua disueltos en el líquido disperso.

30 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 donde el ingrediente activo insoluble en agua es un fármaco o una vitamina.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un gel aplastado.

35 8. Un proceso para preparar la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el proceso:

proporcionar una composición de quitosano reticulable que comprende quitosano que consiste en un polisacárido lineal desacetilado al azar compuesto de restos de D-glucosamina unidos a 1,4-beta y N-acetil-D-glucosamina que tiene un grado de desacetilación por encima del 35 al 75% y agua;

40 dispersar un líquido en la composición de quitosano reticulable; proporcionar un emulsionante; y reticular el quitosano con un agente de reticulación para formar un hidrogel, donde la proporción molar del agente de reticulación con respecto al quitosano es 0,2:1 o menor basándose en el número de grupos funcionales en el agente de reticulación y el número de grupos amino desacetilados en el quitosano.

45 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el quitosano tiene un grado de desacetilación del 40 al 60%.

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, donde antes de la reticulación el quitosano tiene un peso molecular de 10 a 500 kDa.

50 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde el quitosano está presente en la composición de quitosano reticulable en una cantidad de 3% en peso o menos basándose en el peso total del quitosano y agua en el hidrogel.

55 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde la reticulación se realiza a pH ácido.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde la reticulación se realiza a un pH de 6 a 10.

60 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, donde el agente de reticulación se añade a la composición de quitosano reticulable antes de que el líquido se disperse en la composición de quitosano.

15. Una composición que puede obtenerse mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14.

65 16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o 15 para su uso como una vacuna, un agente de suministro de fármacos, un cosmético, un agente formador de volumen, un espesante, un aditivo

alimentario, un aditivo de pintura, un aditivo de papel o pulpa, o un fluido que sirve para la perforación.

17. Una composición farmacéutica, cosmética, alimentaria, agroquímica o para el cuidado personal que comprende la composición que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 15.

5

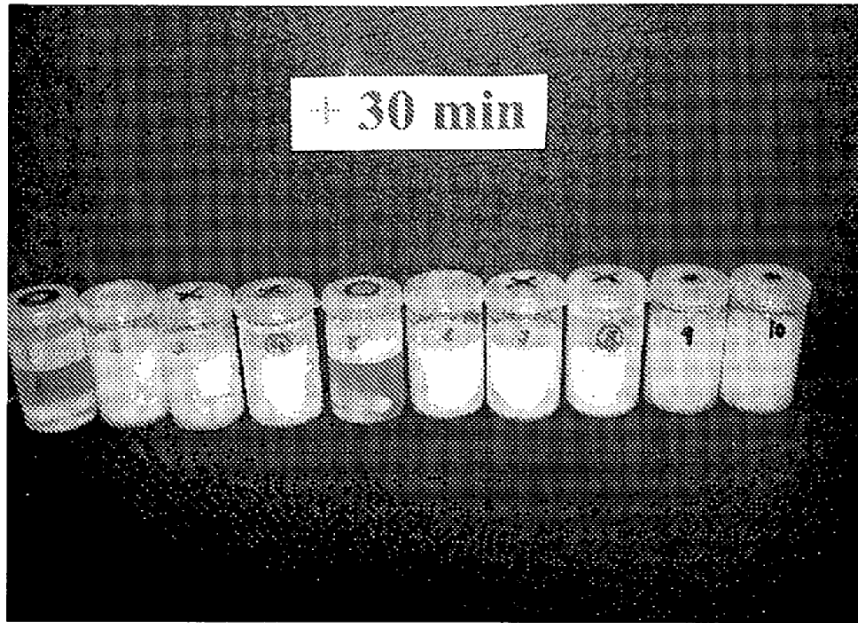


Fig. 1

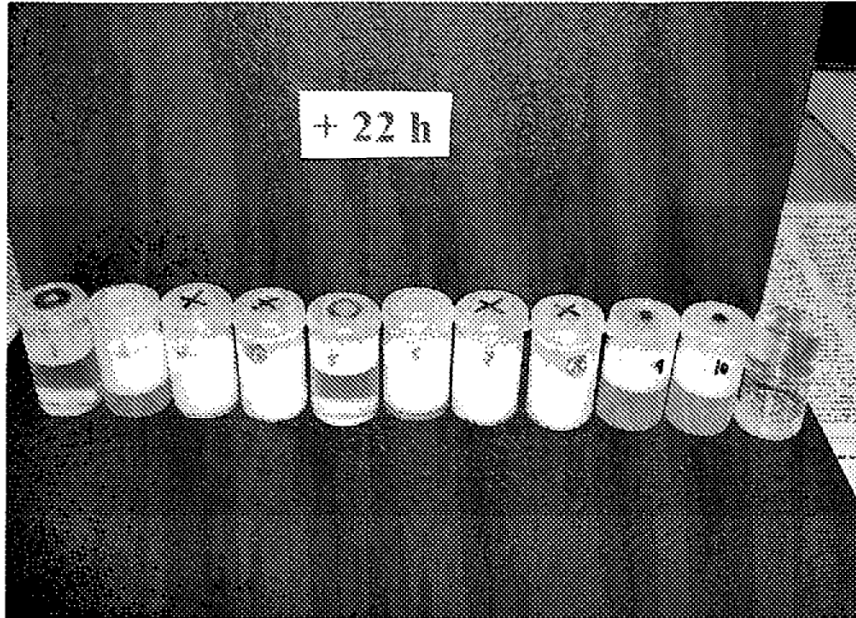


Fig. 2

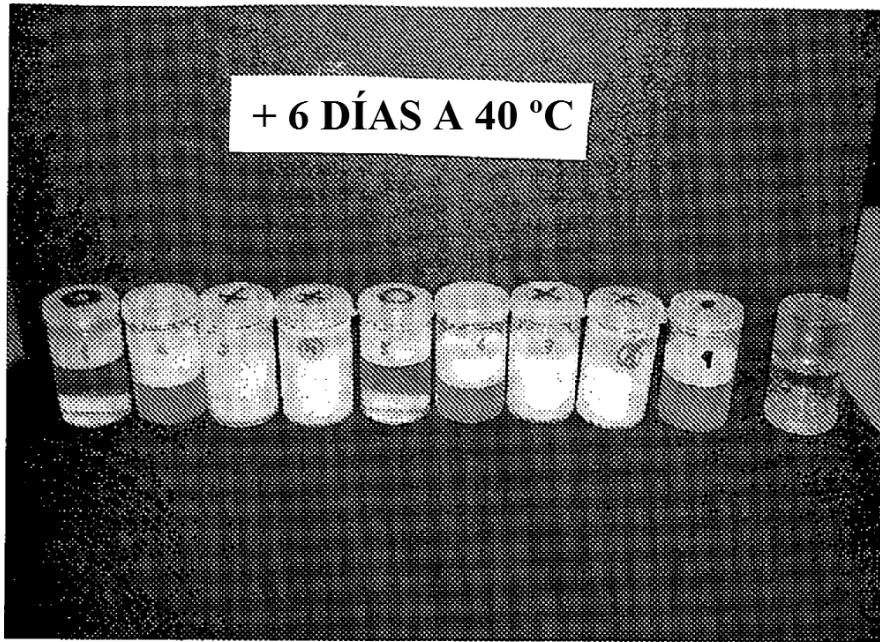


Fig. 3