



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 N.º de publicación: **ES 2 093 562**

21 Número de solicitud: 9501035

51 Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 47/24  
A61K 47/36

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **26.05.95**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.96**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.12.96**

71 Solicitante/s:  
**Universidad de Santiago de Compostela  
Centro de Transferencia de Tecnología  
- Avda. das Ciencias s/n  
15706 Santiago de Compostela, Coruña, ES**

72 Inventor/es: **Alonso Fernández, María José;  
Calvo Salve, Pilar;  
Remuñán López, Carmen y  
Vila Jato, José Luis**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Estabilización de sistemas coloidales mediante formación de complejos iónicos lípido - polisacárido.**

57 Resumen:

Estabilización de sistemas coloidales mediante formación de complejos iónicos lípido - polisacárido. Desarrollo de un procedimiento para preparar sistemas coloidales que comprende incorporar en él una combinación de un aminopolisacárido soluble en agua y de carga positiva y un fosfolípido de carga negativa. Los sistemas coloidales (dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas) se estabilizan mediante la formación de un complejo iónico, a nivel interfacial, constituido por el aminopolisacárido y el fosfolípido. Los sistemas coloidales se caracterizan por presentar un tamaño de partícula inferior a  $1 \mu\text{m}$ , una carga eléctrica positiva y una estabilidad excepcional durante el almacenamiento. Son liofilizables, lo que permite su conservación en seco y su posterior redispersión manteniendo las características originales del sistema. Ofrecen interés como formas farmacéuticas para la administración de medicamentos por las vías oral, transdérmica, tópica, ocular, nasal y vaginal. Además ofrecen interés como formas de uso cosmético.

ES 2 093 562 A1

## DESCRIPCION

Estabilización de sistemas coloidales mediante formación de complejos iónicos lípido-polisacárido. Desarrollo de un procedimiento para preparar sistemas coloidales que comprende incorporar en él una combinación de un aminopolisacárido soluble en agua y de carga positiva y un fosfolípido de carga negativa. El procedimiento es de aplicación en la estabilización de nuevas formas farmacéuticas y cosméticas de naturaleza coloidal. Estas formas farmacéuticas incluyen nanoemulsiones de aceite en agua, nanocápsulas constituidas por un núcleo oleoso envuelto por una cubierta polimérica, y nanopartículas poliméricas. En todas estas formas existe una fase dispersa constituida por glóbulos de aceite, nanocápsulas o nanopartículas y una fase dispersante de naturaleza acuosa. El procedimiento propuesto se caracteriza por la inclusión de la lecitina como agente tensoactivo de carácter lipofílico y aniónico en la fase dispersa, y la inclusión del quitosano como agente suspensor de carácter hidrofílico y catiónico en la fase dispersante.

La lecitina es una sustancia de origen natural cuyo componente principal es la fosfatidilcolina (fosfolípido de carácter neutro) y cuyos componentes secundarios son la fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y ácido fosfatídico (fosfolípidos de carga negativa). En la actualidad se puede disponer de variedades de lecitina que difieren en cuanto a su procedencia (soja, huevo, tejidos orgánicos) y contenido en fosfatidilcolina.

El quitosano es un polímero de origen natural que se obtiene mediante un proceso de deacetilación de la quitina (molécula que se extrae del caparazón de los crustáceos); presenta una estructura aminopolisacárida de carácter catiónico. En la actualidad se puede disponer de diversas variedades de quitosano en el mercado, incluyendo quitosanos de diferentes pesos moleculares y distinto grado de deacetilación; además se puede presentar bajo la forma de quitosano base o sal (clorhidrato o glutamato de quitosano).

Los sistemas coloidales propuestos presentan como componentes distintivos la lecitina y el quitosano, confiriéndoles carga superficial positiva y mejorando su estabilidad. El resto de los componentes serán dependientes del tipo de sistema y serán un aceite en el caso de las nanoemulsiones, un aceite y un polímero hidrofóbico en el caso de las nanocápsulas, y un polímero hidrofóbico en el caso de las nanopartículas. En estos sistemas se pueden incluir medicamentos, proteínas y otros componentes biológicos de posible interés en medicina o cosmética. En consecuencia su aplicación como nuevas formas de administración en humanos se extiende al campo de la medicina y la cosmetología.

Un importante problema técnico asociado a la utilización de sistemas coloidales en el campo de la medicina y cosmetología es el relacionado con su inestabilidad tanto tras su administración in vivo como durante su almacenamiento. Ciertamente, la mayoría de los sistemas coloidales desarrollados presentan una carga superficial negativa de modo que tras su puesta en contacto con determinados componentes biológicos de carácter catiónico sufren un proceso de coalescencia que conlleva a la destrucción del sistema. Igualmente, la liofilización de estos sistemas, en particular las nanocápsulas y nanoemulsiones, entraña notables dificultades por lo que han de ser almacenados en suspensión acuosa. Esta necesidad de almacenamiento en forma de suspensión acuosa se traduce, al cabo de un cierto período de tiempo (meses), en la desestabilización del sistema. Los sistemas propuestos en la presente invención presentan una carga superficial positiva y una excepcional estabilidad durante el almacenamiento y en presencia de componentes biológicos, resuelven por lo tanto, los problemas mencionados.

En la literatura existen diversas patentes y un elevado número de publicaciones que describen diversos métodos de elaboración de sistemas coloidales entre los que se incluyen nanopartículas, nanocápsulas, nanoemulsiones y microemulsiones. Dichos métodos de elaboración no son, por consiguiente, el objeto de esta patente sino mas bien la inclusión o incorporación en este tipo de sistemas de dos componentes específicos, la lecitina y el quitosano. Estos procedimientos están basados en la utilización de una fase oleosa que se dispersa en una fase acuosa gracias a la utilización de uno o varios agentes tensoactivos. Dentro de los agentes tensoactivos de tipo lipofílico utilizados con anterioridad destacan de modo especial las lecitinas procedentes de diferentes fuentes naturales. Las lecitinas tienen como componente principal la fosfatidilcolina y como componentes secundarios diversos fosfolípidos de carga negativa, como consecuencia, cualquier sistema coloidal en cuya composición entran lecitinas tiene una carga superficial negativa. Una de las limitaciones de estos sistemas coloidales, cuya carga superficial es negativa, radica en su tendencia a la coalescencia. Con el objeto de soslayar esta limitación, se han diseñado emulsiones con carga neta positiva que han sido patentadas recientemente. Estas emulsiones se basan en el empleo de agentes tensoactivos lipofílicos de carácter catiónico por lo que son introducidos en la fase interna de la emulsión (S. Benita, Oil-in water emulsions of positively charged particles WO 93/18852).

Contrariamente a lo descrito con anterioridad, la presente invención se centra en la utilización de un polisacárido hidrofílico de carácter catiónico, más en concreto el quitosano, el cual se disuelve en la

fase acuosa dispersante y un lípido de carácter aniónico, más en concreto la lecitina, que se disuelve en la fase dispersa. De este modo, al poner en contacto dichas fases, se produce la interacción entre ambos componentes a nivel interfacial, formando así una película interfacial que previene la coalescencia de los glóbulos que constituyen la fase dispersa. Dicho proceso de interacción de los fosfolípidos con el quitosano a nivel interfacial ha sido descrito con anterioridad por otros autores que trabajaron en la estabilización de emulsiones no submicrométricas (P. Faldt, B. Bergenstahl, P. M. Claesson, Stabilization by chitosan of soybean oil emulsions coated with phospholipid and glycocholic acid, Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 71, 187-195, 1993) y de fiposomas (I. Henriksen, G. Smistad and J. Karlsten, Interactions between liposomes and chitosan, Int. J. Pharm., 101, 227-236, 1994). Sin embargo, no se ha encontrado información relativa a la aplicación de dicha interacción para la estabilización de sistemas coloidales tipo nanoemulsión, nanocápsula y nanopartícula. Por otro lado, es de destacar el hecho de que, hasta el momento, la liofilización de sistemas coloidales tipo nanocápsula o emulsión requiere la utilización de elevadísimas concentraciones de azúcares, (R. J. Gautier and R. S. Levinson, Lyophilized emulsion compositions and method, South Africa patent No. 864032) mientras que en los sistemas tipo nanocápsula propuestos en la presente invención la crioprotección del sistema durante la liofilización se consigue mediante concentraciones de polisacáridos relativamente bajas (inferiores a un 10 %).

Los sistemas recogidos en esta invención presentan numerosas ventajas sobre otros previamente descritos siendo la característica distintiva la formación de un complejo iónico en la interfaz del sistema. Dichas ventajas incluyen: (1) permiten la obtención de emulsiones y suspensiones de nanocápsulas y de nanopartículas que son estables durante su almacenamiento a temperatura ambiente durante varios meses, (2) las suspensiones de nanocápsulas aquí descritas son liofilizables, lográndose su perfecta reconstitución tras la rehidratación del producto liofilizado, (3) las suspensiones de nanocápsulas aquí descritas, recubiertas de quitosano, son mas estables en presencia de cationes biológicos que las nanocápsulas convencionales no recubiertas de quitosano (4) las partículas o glóbulos en suspensión presentan una carga eléctrica positiva, lo que facilita su interacción con superficies biológicas (ej. epitelios) con carga superficial negativa.

La presente invención describe nuevos sistemas de interés en terapéutica y cosmética. Estos sistemas pueden presentarse bajo una forma líquida de viscosidad variable, semisólida (tipo crema) o sólida, es decir como polvo liofilizado redispersable.

La fase interna o fase dispersa del sistema puede estar formada por un aceite o un polímero o ambos simultáneamente y como componente característico presenta un fosfolípido aniónico. Dicha fase puede contener proporciones variables de un ingrediente activo. Los aceites pueden ser de tipo vegetal ej. cacahuete, algodón, oliva, ricino, etc., o de origen semisintético como son los derivados polioxietilenados de aceites naturales (Migliol<sup>®</sup>, Labrafil<sup>®</sup>, Labrafac<sup>®</sup>...) y dotados de H.L.B. (balance hidrofili-lipofilia) muy variable. El polímero puede ser cualquier polímero hidrofóbico de aplicación farmacéutica o cosmética. Este polímero hidrofóbico puede encontrarse en proporciones variables con respecto al aceite desde un 0 % hasta un 100 %. Cuando la proporción de polímero es del 0 % la fase dispersa estará formada por glóbulos de aceite, constituyendo así una emulsión submicroscópica (nanoemulsión) mientras que cuando dicha proporción es del 100 %, la fase dispersa estará constituida por partículas sólidas (nanopartículas o nanosferas). Para proporciones intermedias, la fase oleosa estará dispersa o envuelta por el polímero constituyendo pequeñas cápsulas o reservorios, formando el conjunto del sistema una suspensión de nanocápsulas.

La fase externa es de tipo acuoso y su componente específico es el quitosano. Si se desea liofilizar la suspensión coloidal se habrán de incorporar en la fase acuosa externa agentes crioprotectores como son el dextrano y la glucosa. Por último, se podrá incluir en dicha fase cualquier excipiente hidrofílico capaz de suministrar una cierta densidad o viscosidad a la preparación, así como también agentes bacteriostáticos para prevenir la contaminación de la preparación, sustancias odorizantes así como también ingredientes activos de carácter hidrofílico.

La composición de estos sistemas puede formularse de tal modo que contengan uno o más ingredientes activos que pueden ser de carácter lipofílico o hidrofílico. Si el ingrediente activo es lipofílico irá disuelto en el aceite o en el polímero. Como ingrediente activo se entiende aquél para el que se diseña la formulación, es decir aquél que ha de desempeñar una determinada función tras su administración a un organismo vivo. La función puede ser la de combatir, paliar o prevenir una enfermedad (ej. vacunas, vitaminas,...), mejorar el aspecto físico y estético (ej. hidratación de la piel, prevención o facilitación de la caída del cabello) y similares.

La ciclosporina A, un péptido inmunomodulador y la indometacina (anti-inflamatorio) y el metipranolol (beta-bloqueante), han sido ejemplos de medicamentos ensayados en esta invención.

## ES 2 093 562 A1

La característica común a todos los sistemas desarrollados es su naturaleza coloidal, lo cual implica que su tamaño de partícula es inferior a  $1 \mu\text{m}$ . Las tablas 1 y 2 muestran el tamaño de partícula de nanocápsulas, nanoemulsiones (tabla 1) y nanopartículas (tabla 2), conteniendo el aceite Migliot<sup>®</sup> 840 y elaboradas con distinta proporción de poliepsiloncaprolactona, lecitina de soja y dextrano.

Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas de los nuevos sistemas recogidos en la presente invención radica en su carga positiva, aspecto que confiere a estos sistemas una mayor estabilidad en contacto con medios acuosos que contienen cationes, así como una interacción facilitada con superficies epiteliales aniónicas. Como se muestra en la tabla 3 los valores de potencial Z obtenidos para estas formulaciones están comprendidos entre +30 y +60 mV, estando el valor de dicho potencial en relación con el peso molecular del quitosano.

La estructura interna de estos sistemas dispersos es variable y depende de su composición específica, si bien en todos los casos el factor común será la presencia de quitosano y lecitina. De este modo, se distingue una estructura tipo reservorio con un núcleo oleoso cuando no existe polímero o existe en baja proporción y una estructura tipo matricial cuando las partículas tienen una consistencia más sólida debido a que la proporción del aceite es inferior a la del polímero.

La redispersabilidad de los sistemas coloidales tras su liofilización es una de las grandes ventajas de los sistemas recogidos en esta invención. En las tablas 3 y 4 se recogen los tamaños de partícula y de potencial Z para diversas preparaciones de nanocápsulas antes y después de la liofilización.

El procedimiento descrito en esta invención permite preparar una nueva composición farmacéutica, dermatológica o cosmetológica que puede ser utilizada para su administración por diferentes vías incluyendo tópica, oral, nasal, pulmonar, vaginal y subcutánea. Los ingredientes específicos de esta nueva composición aportan al sistema una carga superficial positiva y una estabilidad mejorada no únicamente durante su almacenamiento sino también tras su liofilización y posterior rehidratación.

TABLA 1:

*Tamaño de partícula de las nanocápsulas de poliepsiloncaprolactona (PECL) conteniendo Migliot<sup>®</sup> 840 y preparadas con una concentración de quitosano (Seacure<sup>®</sup> 123) de 0,2 % (p/v).*

|  | % Lecitina<br>(p/v) | % Dextrano<br>(p/v) | % PECL (p/v) |              |              |
|--|---------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
|  |                     |                     | 0            | 1            | 2            |
|  | 0,5                 | 1                   | $340 \pm 23$ | $361 \pm 22$ | $353 \pm 21$ |
|  | 0,5                 | 2                   | $278 \pm 43$ | $324 \pm 28$ | $292 \pm 38$ |
|  | 1                   | 1                   | $324 \pm 23$ | $384 \pm 5$  | $313 \pm 19$ |
|  | 1                   | 2                   | $313 \pm 11$ | $303 \pm 28$ | $318 \pm 24$ |
|  | 1,5                 | 1                   | $314 \pm 19$ | $341 \pm 18$ | $346 \pm 20$ |
|  | 1,5                 | 2                   | $284 \pm 12$ | $321 \pm 10$ | $339 \pm 13$ |

TABLA 2:

*Tamaño de partícula de las nanopartículas de PECL preparadas con una concentración de quitosano (Seacure 223<sup>®</sup>) de 0,2 % (p/v).*

| % Lecitina<br>(p/v) | % Dextrano<br>(p/v) | % PCL (p/v) |          |
|---------------------|---------------------|-------------|----------|
|                     |                     | 1           | 2        |
| 0,5                 | 1                   | 290 ± 16    | 308 ± 15 |
| 0,5                 | 2                   | 286 ± 12    | 296 ± 20 |
| 1                   | 1                   | 330 ± 15    | 330 ± 2  |
| 1                   | 2                   | 299 ± 16    | 317 ± 10 |
| 1,5                 | 1                   | 337 ± 10    | 355 ± 19 |
| 1,5                 | 2                   | 326 ± 18    | 332 ± 12 |

TABLA 3:

*Potencial Z de las nanocápsulas de poliepsilon-caprolactona (PECL) y nanoemulsiones conteniendo Migliol<sup>®</sup> 840 y preparadas con una concentración de quitosano (Seacure<sup>®</sup> 320) de 0,2 % (p/v).*

| % Lecitina<br>(p/v) | Potencial Z<br>(mV) |              |             |
|---------------------|---------------------|--------------|-------------|
|                     | Nanoemulsiones      | Nanocápsulas |             |
|                     |                     | PECL 1 %     | PECL 2 %    |
| 0,5                 | + 52 ± 2            | + 60 ± 1     | + 60 ± 1    |
| 1                   | + 60 ± 1            | + 61 ± 1     | + 60 ± 0.07 |
| 1,5                 | + 59 ± 0.3          | + 59 ± 2     | + 61 ± 0.4  |

# ES 2 093 562 A1

TABLA 4:

5 *Tamaño de partícula de las nanocápsulas de poliepsilon-caprolactona (PECL) conteniendo Migliol<sup>®</sup> 840 y preparadas con una concentración de quitosano (Seacure 223<sup>®</sup> viscosidad 100 cps y Seacure 320<sup>®</sup>, viscosidad 680 cps) de 0,2 % (p/v) antes y después de un proceso de liofilización, Concentración final de PECL y de lecitina en la suspensión: 1% y 0,5% (p/v) respectivamente.*

|    | Quitosano viscosidad (cps) | % Dextrano (p/v) | Tamaño de partícula (nm) |                       |
|----|----------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|
|    |                            |                  | Antes liofilización      | Después liofilización |
| 10 | 100                        | 1                | 459 ± 23                 | 487 ± 19              |
|    | 100                        | 2                | 472 ± 8                  | 462 ± 19              |
| 15 | 680                        | 1                | 443 ± 30                 | 475 ± 30              |
| 20 | 680                        | 2                | 461 ± 13                 | 505 ± 16              |

25 Ejemplo 1:

- Preparación de una formulación de nanocápsulas de Migliol<sup>®</sup> 840 y de poliepsilon-caprolactona.

30 Se prepararon nanocápsulas de poliepsilon-caprolactona conteniendo los ingredientes siguientes (% p/p):

|    |  |             |
|----|--|-------------|
| 35 | Aceite, Migliol <sup>®</sup> 840 ..... | 0,5         |
|    | Lecitina de soja .....                 | 1,0         |
|    | Poliepsilon-caprolactona .....         | 1,0         |
|    | Dextrano .....                         | 1,0         |
|    | Quitosano .....                        | 0,2         |
|    | Agua .....                             | hasta 100 % |

40 Se preparó una solución acuosa ácida (ácido acético 0,05 M) de dextrano y quitosano ajustándola a pH 5. Se preparó una solución acetónica (25 ml) que contenía el aceite Migliol<sup>®</sup> 840, el tensoactivo lecitina de soja y el polímero poliepsilon-caprolactona. La solución acetónica se incorporó a la solución acuosa que se encontraba bajo agitación magnética y 3 min. más tarde el conjunto se introdujo en un rotavapor para proceder a la eliminación de la acetona. Una vez obtenidas las nanocápsulas se determinó su tamaño de partícula y potencial Z, obteniendo unos valores para los citados parámetros 385 nm y de + 45 mV, respectivamente.

50 Finalmente se incorporó glucosa al 5 % previamente a su liofilización. Una vez transcurrido el proceso de liofilización las nanocápsulas fueron resuspendidas en un volumen de agua igual al volumen inicial y se determinó nuevamente el tamaño de partícula y potencial Z. Los resultados fueron 359 nm y + 42 mV.

Ejemplo 2:

55 - Preparación de una formulación de nanocápsulas de Migliol<sup>®</sup> 840 y de poliepsilon-caprolactona.

Se preparó una formulación similar a la descrita en el ejemplo 1 pero conteniendo una cantidad inferior de lecitina y una superior de aceite. El procedimiento fue idéntico al descrito anteriormente.

60

## ES 2 093 562 A1

|   |  |             |
|---|--|-------------|
| 5 | Aceite, Migliol <sup>®</sup> 840 ..... | 1,5         |
|   | Lecitina de soja .....                 | 0,5         |
|   | Poliεpsiloncaprolactona .....          | 1,0         |
|   | Dextrano .....                         | 1,0         |
|   | Quitosano .....                        | 0,2         |
|   | Agua .....                             | hasta 100 % |

10 Los resultados de tamaño de partícula y potencial Z fueron 433 nm y + 32 mV antes de la liofilización y 582 nm y + 43 mV después del proceso de liofilización.

Ejemplo 3:

15 - *Preparación de una formulación de una nanoemulsión de aceite de Migliol 840.*

Se preparó una formulación similar a la descrita en el ejemplo 1 pero carente del polímero poliεpsiloncaprolactona. El procedimiento fue idéntico al descrito anteriormente.

|    |  |             |
|----|--|-------------|
| 20 | Aceite, Migliol <sup>®</sup> 840 ..... | 0,5         |
|    | Lecitina de soja .....                 | 1,0         |
|    | Dextrano .....                         | 1,0         |
|    | Quitosano .....                        | 0,2         |
| 25 | Agua .....                             | hasta 100 % |

Los resultados de tamaño de partícula y potencial Z fueron 463 nm y + 42 mV.

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Estabilización de sistemas coloidales mediante formación de complejos iónicos lípido-polisacárido. Un procedimiento para preparar sistemas coloidales, tipo nanoemulsión, nanocápsula y nanopartícula, que comprende incorporar en él una combinación de un aminopolisacárido soluble en agua y de carga positiva y un fosfolípido de carga negativa.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la combinación se incorpora en dos fases que comprenden una de ellas una solución orgánica del fosfolípido y otros aditivos y la otra una solución acuosa del aminopolisacárido.
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el aminopolisacárido se escoge entre el quitosano o sus derivados, en particular sales o ésteres.
4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el fosfolípido se escoge entre la lecitina y sus derivados.
5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la concentración de quitosano con respecto a la fase acuosa total puede llegar al 2 %, de preferencia comprendida entre 0,05 y 0,5 % (p/p).
6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la concentración de lecitina con respecto a la fase acuosa total puede llegar al 5 %, de preferencia comprendida entre 0,2 a 1,0 % (p/p).
7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el sistema coloidal es una nanoemulsión que contienen un aceite vegetal o semisintético, disperso en una fase acuosa, en proporciones variables e inferiores al 1 %.
8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque se incluye en la composición destinada a formar una suspensión de nanocápsulas un poliéster en proporciones variables e inferiores al 4 %.
9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque se incluye en la composición destinada a formar una suspensión de nanopartículas un poliéster en proporciones variables e inferiores al 4 %.
10. Un procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque se incluye en la composición destinada a formar una suspensión de nanocápsulas un agente activo complementario, en particular escogido entre la indometacina, el metipranolol, el diazepam y la ciclosporina A.
11. Un procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se incluye en la composición destinada a formar una suspensión de nanocápsulas ingredientes complementarios, en particular dextrano en una proporción del 1-2 % y glucosa en una proporción del 5 %, permitiendo así la liofilización de las nanocápsulas y posterior resuspensión en agua,
12. Un procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque se incluye en la composición destinada a formar una suspensión de nanopartículas un agente activo complementario, como es la indometacina.
13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque en la composición del sistema coloidal entran ingredientes no tóxicos y compatibles con su aplicación por una vía tópica, oral, nasal, vaginal y pulmonar, presentando las partículas coloidales una elevada carga positiva que facilita su interacción con epitelios y mucosas.





INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K47/24, 47/36

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X         | EP-0486959-A (VECTOPHARMA INTERNATIONAL, S.P.A.) 27.05.92<br>* ejemplo 10 *   | 1-6, 9, 12<br>13           |
| A         | FÄLDT, P. et al., "Stabilization by chitosan of soybean oil emulsions coated with phospholipid and glycocholic acid", 1993, Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects", vol. 71, pp.:187-195.<br>* todo el documento * | 1-13                       |

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

**Fecha de realización del informe**

29.10.96

**Examinador**

A. Maquedano Herrero

**Página**

1/1