



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 358**

51 Int. Cl.:

C08L 5/00 (2006.01)

C11D 3/00 (2006.01)

C11D 3/22 (2006.01)

C11D 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04725421 .4**

86 Fecha de presentación : **02.04.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1618149**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54 Título: **Composiciones espesables.**

30 Prioridad: **25.04.2003 GB 0309369**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es:
Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB

72 Inventor/es: **Boyd, Matthew, John;**
Mitchell, John, Richard;
Melia, Colin, David;
Jolliffe, Ian G.;
Dettmar, Peter, William y
Hampson, Frank, Chadwick

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones espesables.

5 La presente invención se refiere a composiciones espesables. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones líquidas capaces de espesarse en una localización deseada.

El documento EP-A-399774 describe una composición que comprende 1-30 partes de una goma, incluyendo goma de xantano, y 70-99 partes de un polisacárido soluble en agua, preferiblemente un alginato, como un agente de control reológico. En una composición, la viscosidad se eleva de 7894 cP a 10622 cP, en disolución.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende agua, un primer polímero aniónico y un segundo polímero aniónico, siendo los polímeros tal que bajo la mezcla de la composición con más agua se produce una composición diluida de mayor viscosidad, caracterizada porque la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).

La composición puede ser útil en campos industriales o domésticos, incluyendo la fabricación de alimentos y bebidas, productos de limpieza, aplicaciones en yacimientos petrolíferos, y composiciones terapéuticas.

20 La composición de la presente invención, antes de la mezcla con agua, es preferiblemente heterogénea, o segregada, en su microestructura. Preferiblemente tiene precipitados ricos en un polímero aniónico, en una matriz líquida rica en el segundo polímero aniónico. La composición puede ser mezclada con agua antes de su uso (por ejemplo, en un receptáculo, tubería, etc.). De forma alternativa, puede ser mezclada con agua en la localización deseada. Sin embargo al suministrarse, la adición de agua produce una composición que es menos segregada, preferiblemente homogénea, y que es de mayor viscosidad.

El primer polímero aniónico puede tener grupos sulfato o, preferiblemente, carboxilato. El segundo polímero aniónico puede tener grupos sulfato o carboxilato. Los segundos polímeros aniónicos preferidos tienen grupos carboxilato. Preferiblemente el primer polímero aniónico es xantano.

30 El xantano (llamado de otra manera goma de xantano) es un exopolisacárido microbiano producido por bacterias naturales de *Xanthomonas campestris*. Es un biopolímero ampliamente usado en las industrias de los alimentos y farmacéuticas. También es usado en muchos otros campos tales como la producción de petróleo, la limpieza de tuberías, la recuperación de aceite mejorada, la impresión y la tinción textil, vidriados de cerámica, explosivos de mezcla y en cosméticos. Éste se usa con fines de espesamiento, suspensión, estabilización y gelificación.

El xantano consiste en subunidades de repetición de pentasacárido. Consiste en dos unidades de D-glucopiranosilo, dos unidades de D-manopiranosilo y una unidad de ácido D-glucopiranosilourónico como se determina por análisis de metilación y degradación con ácido uránico. La molécula tiene una estructura de β -D-glucopiranosilo (1 $\rightarrow$ 4) unida como se encuentra en la celulosa, con una cadena lateral de trisacárido unida a la posición 0-3 en unidades de glicosilo alternas. La cadena lateral está construida tal que la unidad de D-glucuronosilo está flanqueado por las dos unidades de manosilo. Aproximadamente, la mitad de las unidades de D-manosilo terminales tienen un resto de ácido pirúvico a través de las posiciones 0-4 y 0-6. La otra unidad de D-manosilo está sustituida en la posición 0-6 con un grupo acetal. El xantano está fácilmente disponible como sal de sodio o potasio, o como mezclas de sales de sodio, potasio o calcio. El xantano, según se ha estimado, tiene un peso molecular entre $2\text{-}50 \times 10^6$. Este amplio intervalo de valores, según se cree, es debido a la asociación de las cadenas de polímero.

50 El segundo polímero aniónico puede ser un alginato. Los alginatos pueden ser encontrados y aislados a partir de varios organismos, en particular a partir de algas que pertenecen al orden *Phaeophyceae* y bacterias del suelo tales como *Azotobacter vinelandii* y *Azotobacter crococcum* y a partir de varias cepas de bacterias *Pseudomonas*. Las fuentes comunes de algas de algas incluyen *Laminaria digitata*, *Ecklonia maxima*, *Macrocystis pyrifera*, *Lessonia nigrescens*, *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria japonica*, *Durvillea antarctica*, *Durvillea potatorum* y, especialmente, *Laminaria hyperborea*.

55 El ácido algínico es un heteropolisacárido lineal que comprende unidades de ácido β -D-manurónico y ácido α -L-gulurónico. El ácido algínico puede comprender secuencias homopoliméricas de ácido manurónico, secuencias homopoliméricas de ácido gulurónico, y secuencias mixtas de unidades de ácido manurónico y ácido gulurónico.

60 Las sales de ácido algínico usadas en el método de la presente invención pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio y potasio, y sales de alcanolamina y amonio. Las sales de metal alcalino son de interés particular.

Las sales de ácidos algínico preferidas son las hinchables en agua, preferiblemente las solubles en agua. Más preferiblemente, son las proporcionadas como soluciones, sustancialmente sin precipitados en ellas.

65 El término "alginatos" como se usa en este documento incluye sales de ácido algínico, independientemente de la proporción relativa de unidades manurónicas y gulurónicas, y se requiere que incluyan derivados glicolados o alcoxilados, especialmente los derivatizados con propilenglicol. Sin embargo, los compuestos preferidos no están

alcoxilados o glicolados. El ácido algínico rico en ácido gulurónico y los alginatos ricos en ácido gulurónico son de interés particular. Los compuestos preferidos tienen al menos 50%, más preferiblemente 50-80%, más preferiblemente 55-75% de unidades gulurónicas (en peso), siendo el equilibrio de unidades manurónicas. Para guiar la producción de alginas con muy altas unidades gulurónicas se remite al lector al documento WO 98/51710.

Los alginatos son usados para la producción de cremas, preparaciones, zumos de fruta, helados, suspensiones bajas en grasas y cervezas. También son usados en productos farmacéuticos, impresión textil, fabricación del papel y en soldadura.

Conforme a un aspecto preferido de la presente invención se proporciona una composición que comprende agua, xantano y alginato, siendo la concentración de xantano y alginato tal que bajo la mezcla de la composición con más agua se produce una composición diluida de mayor viscosidad.

De forma alternativa, un segundo polímero aniónico puede ser una sal de carboximetilcelulosa. Tales compuestos están ampliamente disponibles, y son usados en, por ejemplo, pinturas, gomas y productos alimenticios. La carboximetilcelulosa de sodio es preferida especialmente. Puede prepararse usando el álcali para abrir las cadenas de celulosa, y luego haciendo reaccionar las cadenas de celulosa con monocloroacetato de sodio, para proporcionar la carboximetilcelulosa de sodio.

En una realización alternativa, el segundo polímero aniónico es un poliacrilato, preferiblemente una sal de metal alcalino, especialmente sodio. Tales compuestos son, por supuesto, extremadamente conocidos.

En una realización alternativa, el segundo polímero aniónico puede ser carragenina. Las carrageninas son también, por supuesto, muy conocidas. Como los alginatos, son extractos de algas. Hay diferentes tipos disponibles, incluyendo κ -carragenina, ι -carragenina, θ -carragenina y λ -carragenina. Potencialmente, cualquiera de éstas puede ser para uso en la presente invención, aunque la λ -carragenina sea la preferida. La carragenina se diferencia de los otros polímeros de alginato mencionados en este documento, en que los grupos ácidos son grupos sulfato, no grupos carboxilato.

En otras realizaciones, el segundo polímero aniónico puede ser una pectina, también muy conocida. Una pectina puede ser una pectina de alto metoxi éster (HEM), pectina convencional de bajo metiloxilo (LMC) o pectina amidada de bajo metoxilo (LMA). Potencialmente cualquiera de éstas es para uso en la presente invención pero el uso de pectinas LMA es el preferido.

Conforme a la presente invención, el uso de primeros y segundos polímeros aniónicos que sean de la misma clase química, pero de calidad diferente no se excluye, con tal de que sea posible un resultado de mayor viscosidad en dilución. Preferiblemente, sin embargo, los primeros y segundos polímeros aniónicos son de tipos químicos diferentes.

El uso de un tercer polímero aniónico en las composiciones de la presente invención no está excluido, pero no es el preferido. Preferiblemente, sustancialmente los únicos polímeros presentes son el primer polímero aniónico y el segundo polímero aniónico. En particular, es preferido que ningún galactomanano o glucomanano estén presentes.

Debe ser apreciado que las composiciones de agua, primer polímero aniónico y segundo polímero aniónico pueden mostrar un rango de propiedades dependiendo de sus proporciones relativas. Sin embargo, a ciertas concentraciones de primer polímero aniónico y segundo polímero aniónico pueden ser obtenidos interesantes y valiosos cambios de la viscosidad y/o de las propiedades viscoelásticas. Aquellas ciertas concentraciones pueden depender de la concentración del primer polímero aniónico y/o del segundo polímero aniónico, y de si otros compuestos que tienen algún efecto sobre tales propiedades están presentes en la composición.

Sin embargo, puede ser establecido ampliamente que la composición contiene preferiblemente al menos 0,2% p/p del primer polímero aniónico, preferiblemente al menos 0,5% p/p, y más preferiblemente al menos 0,8% p/p (en cada caso antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).

También puede ser establecido ampliamente que la composición contiene adecuadamente hasta 20% p/p del primer polímero aniónico, preferiblemente hasta 12% p/p, y más preferiblemente hasta 5% p/p. Más preferiblemente, contiene hasta 3% p/p del primer polímero aniónico, y, especialmente hasta 2% p/p del primer polímero aniónico (en cada caso antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).

También puede ser establecido ampliamente que la composición contiene preferiblemente al menos 0,2% p/p del segundo polímero aniónico, preferiblemente al menos 0,5% p/p, y más preferiblemente al menos 0,8% p/p (en cada caso antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).

También puede ser establecido ampliamente que la composición contiene adecuadamente hasta 20% p/p del segundo polímero aniónico, preferiblemente hasta 15% p/p, más preferiblemente hasta 12% p/p, y aún más preferiblemente hasta 5% p/p. Más preferiblemente contiene hasta 3% p/p del segundo polímero aniónico, especialmente hasta 2% p/p (en cada caso antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).

Preferiblemente la composición contiene al menos 90% p/p de agua, preferiblemente al menos 95% p/p de agua.

ES 2 279 358 T3

Por “agua” se entiende en este documento que se incluye cualquier líquido acuoso, por ejemplo la saliva.

En una composición preferida la viscosidad antes de ninguna de dicha mezcla con más agua no es superior a 250 mPa.s.

Preferiblemente, una composición de la invención tiene la propiedad de que puede sufrir un aumento de la viscosidad de al menos 50 mPa.s bajo la mezcla con un volumen igual de agua, más preferiblemente un aumento de al menos 100 mPa.s.

Preferiblemente, una composición de la invención tiene la propiedad de que después de la mezcla con un volumen igual de agua, la composición diluida tiene una viscosidad de al menos 150 mPa.s, más preferiblemente de al menos 1 Pa.s (pero en todos los casos su viscosidad es preferiblemente mayor que la viscosidad de la composición original).

Preferiblemente, la composición es tal que se obtiene una composición diluida de mayor viscosidad en la mezcla de un volumen de la composición con un volumen de agua en el intervalo de 0,1-5 partes por volumen.

Para los objetivos de esta memoria descriptiva, los valores de viscosidad indicados en este documento en la definición de los aspectos de la invención y en las reivindicaciones son los medidos por un Reómetro C-VOR de Bohlin a 25°C a una velocidad de cizalla de 1 s^{-1} , con un tiempo de retardo de 30 segundos después del inicio, y un tiempo de integración de 60 segundos.

Naturalmente, una composición de la invención tendrá una cierta viscosidad. Conforme a la presente invención, por la adición de agua, la viscosidad puede ser aumentada. Además, la composición también puede ser tal que aumentando la concentración del segundo polímero aniónico se puede reducir la viscosidad. Se encuentra que la última reducción especialmente es pronunciada a bajas velocidades de cizalla.

Aunque los inventores no desean estar vinculados a ninguna teoría, se cree que las composiciones con ciertas concentraciones del primer polímero aniónico y del segundo polímero aniónico pueden sufrir la separación de fases, lo que puede explicar los cambios de viscosidad. En particular, se cree que al menos para ciertas composiciones, la microestructura puede ser homogénea (por lo cual se entiende que aparece como una fase bajo un microscopio óptico) o heterogénea, dependiendo de la concentración relativa de los primeros y segundos polímeros aniónicos, y de la cantidad de agua presente. Las composiciones que son suministradas en una forma y que cambian de fase, en su uso, con un cambio ayudado por la viscosidad, son de interés particular; especialmente las composiciones que sean heterogéneas, y que se vuelven homogéneas, y más viscosas, cuando se exponen a agua en su ambiente de uso.

Un ejemplo es una composición de agua-xantano-alginato. A ciertas cantidades de xantano y alginato ésta puede ser homogénea, pero a una cantidad más alta de alginato y con un nivel inalterable de xantano puede ser heterogénea, teniendo regiones ricas en xantano en un licor rico de alginato. Esto es de viscosidad inferior. Aquellas regiones ricas en xantano están en forma de fibrillas o hilos. La adición de agua puede conducir a la recuperación de la homogeneidad, y a un aumento de la viscosidad.

Otros ejemplos de las composiciones que pueden pasar de estados homogéneos a no homogéneos son: agua-xantano-carboximetilcelulosa de sodio; agua-xantano-poliacrilato de sodio; agua-xantano-pectina LMA; y agua-xantano-carragenina.

La propiedad de obtener un aumento de la viscosidad bajo la adición de agua puede ser valiosa industrialmente.

En una realización preferida, la composición del primer aspecto es suministrada en su forma separada de fases. Ésta es de viscosidad relativamente baja y puede ser suministrada a una localización deseada como un líquido fluidificable. Sin embargo, en la localización deseada el agua se mezcla con la composición, y aumenta la viscosidad.

La composición puede contener una sal adicional (es decir, además del segundo polímero aniónico). La sal adicional es adecuadamente soluble en agua. Preferiblemente, la composición que contiene la sal adicional tiene la propiedad de que un aumento dado de la viscosidad, bajo la mezcla de la composición con más agua, ocurre cuando una concentración dada del segundo polímero aniónico está presente; mientras que en una composición sin la sal adicional el mismo aumento de la viscosidad, bajo la mezcla de la composición con más agua, es alcanzado cuando la concentración del segundo polímero aniónico es inferior.

Una sal adicional puede proporcionar un modo útil para adaptar el producto. Si un formulador quiere tener una composición que contenga una concentración más alta del segundo polímero aniónico, pero que sea todavía de viscosidad baja, puede ser útil una sal adicional como herramienta.

Adecuada como sal adicional es un haluro de metal alcalino, por ejemplo el cloruro de sodio o el cloruro de potasio, o un fosfato de metal alcalino, por ejemplo el fosfato de sodio o potasio o un bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo el bicarbonato de sodio o el bicarbonato de potasio.

ES 2 279 358 T3

Una composición de la invención puede contener un humectante, preferiblemente al 0,5-5% p/p. Un humectante preferido es el glicerol. Un humectante puede ser de valor particular en una composición en la cual el primer y/o el segundo polímero aniónico tienen un peso molecular relativamente bajo, por ejemplo, teniendo un peso molecular promedio en peso (P_M) de menos de 25.000.

Adecuadamente, el primer polímero aniónico tiene una P_M de al menos 20.000, preferiblemente al menos 50.000, más preferiblemente al menos 100.000, y lo más preferiblemente al menos 150.000.

El primer polímero aniónico puede tener un P_M de hasta 1.000.000, por ejemplo hasta 500.000, o hasta 250.000.

Preferiblemente, el primer polímero aniónico tiene un P_M de hasta 8.000.000, más preferiblemente hasta 5.000.000.

Adecuadamente, el segundo polímero aniónico tiene un P_M de al menos 1000, preferiblemente al menos 5.000, más preferiblemente al menos 10.000, y lo más preferiblemente al menos 20.000.

Adecuadamente, el segundo polímero aniónico tiene un P_M de hasta 600.000, preferiblemente hasta 450.000, más preferiblemente hasta 250.000, y lo más preferiblemente hasta 100.000.

Preferiblemente, el primer polímero aniónico tiene un P_M superior a preferiblemente al menos el doble del segundo polímero aniónico.

Conforme a un segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición que es una de un grupo de composiciones que comprenden agua, un primer polímero aniónico y un segundo polímero aniónico, definiendo el grupo de composiciones una región en el diagrama de fases ternario para agua, el primer polímero aniónico y el segundo polímero aniónico, en cuya región aumentando el contenido de agua por una cantidad seleccionada aumenta la viscosidad de la composición, caracterizada porque la composición tiene una viscosidad de, antes de dicha mezcla con agua, que no excede a los 500 mPa.s (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).

La composición del segundo aspecto puede ser tal que el aumento del contenido del segundo polímero aniónico por una cantidad seleccionada disminuya la viscosidad de la composición.

Conforme a un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p del primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p del segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:

- hasta un valor umbral del segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición tiene un comportamiento predominantemente elástico,
- más allá de aquel valor umbral, la composición tiene un comportamiento predominantemente viscoso,
- más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse de comportamiento predominantemente elástico por la mezcla con más agua, y
- la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).

Por “predominantemente” se entiende que en condiciones de medida estándar un comportamiento predomina sobre el otro. Por “elástico” se entiende que bajo la aplicación de una fuerza la composición es desplazada aunque recupera su forma original bajo la eliminación de la fuerza. Por “viscoso” se entiende que bajo la aplicación de una fuerza la composición fluye y así no puede recuperar su forma original bajo la eliminación de la fuerza. Las propiedades elásticas y viscosas están definidas numéricamente por el módulo elástico (o módulo de almacenamiento) G' y el módulo viscoso (o el módulo de pérdida) G'' , respectivamente. “Predominantemente elástico” significa que el módulo elástico excede del módulo viscoso y viceversa.

Conforme a un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p de un primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p de un segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:

- hasta un valor umbral del segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición es una composición sustancialmente homogénea,
- más allá de aquel valor umbral la composición es una composición heterogénea,
- más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse sustancialmente homogénea por la mezcla con más agua, y
- la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C)

ES 2 279 358 T3

Conforme a un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p de un primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p de un segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:

- a) hasta un valor umbral del segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición tiene una viscosidad de al menos 1 Pa.s,
- b) más allá de aquel valor umbral, la composición tiene una viscosidad al menos 50 mPa.s más baja que en a),
- c) más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse más viscosa que en b) por al menos 50 mPa.s por la mezcla con más agua, y
- d) la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C)

En cualquier composición de la presente invención, como se define en cualquiera de los aspectos anteriores, una composición preferida comprende 0,5-3% p/p del primer polímero aniónico y 0,5-3% p/p del segundo polímero aniónico. Una composición especialmente preferida comprende 0,8-2% p/p del segundo polímero aniónico y 0,8-2% p/p del primer polímero aniónico.

Conforme a un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para espesar una composición como se define en cualquiera de los aspectos precedentes. El método comprende mezclar cualquier tal composición con agua en, o poco antes del suministro, una localización deseada de uso, para proporcionar una composición diluida, todavía espesa.

Preferiblemente, el intervalo entre la mezcla con agua y el logro de un grado beneficioso de espesamiento es hasta 200 segundos, preferiblemente hasta 60 segundos, lo más preferiblemente hasta 30 segundos. Preferiblemente, el tiempo para alcanzar un grado beneficioso de espesamiento es controlable, por ejemplo, debido a la presencia de un componente adicional cuya cantidad puede ser variada. Tal componente puede ser una sustancia química propia, por ejemplo un espesador, capaz de controlar el acceso a una fuente absorbible de agua, de los componentes primer polímero aniónico y segundo polímero aniónico.

Conforme a un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición espesada producida por dilución acuosa de una composición como se define en este documento.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mezclando juntos los ingredientes hasta que se logra una mezcla fluidificable, preferiblemente de microestructura segregada.

Las aplicaciones no terapéuticas de la presente invención son las aplicaciones que también se benefician por tener inicialmente una composición de viscosidad baja, y que en dilución con agua se vuelven un líquido de viscosidad más alta, preferiblemente con una propensión para adherirse a una superficie objetivo. Una composición de la presente invención puede encontrar aplicación en una composición de limpieza doméstica. Por ejemplo, la composición puede ser usada en un dispositivo que de vez en cuando libere una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención en su forma no diluida, no viscosa, en una taza de servicio. La composición puede descargarse desde la taza del servicio. Cuando esto se hace así, al entrar en contacto con agua ésta puede espesarse y adherirse al inodoro, por encima del nivel de agua. Cuando esto no ocurra, puede espesarse y adherirse al inodoro, por debajo del nivel de agua. Uno de los polímeros aniónicos, preferiblemente el segundo polímero aniónico, puede tener una acción secuestrante fuerte, y así puede actuar para prevenir o eliminar la cal. De forma alternativa, la composición puede ser pulverizada bajo el borde de una taza de servicio donde se mezcla con el agua allí presente y se agarra bajo el borde, hasta que se elimine después de tirar de la cadena.

En otra realización no terapéutica, una composición de la invención puede ser parte de una composición encapsulada para uso en un lavaplatos. El material encapsulante puede ser soluble en agua, liberando el contenido en el lavaplatos en un momento deseado en el ciclo de lavado. La composición entonces se libera y puede adherirse a las superficies difíciles dentro del lavaplatos. Si un polímero presente tiene acción secuestrante, como es preferido, la composición puede funcionar así para combatir o prevenir la formación de costras sobre las superficies del lavaplatos.

En otra realización no terapéutica, una composición de la invención puede ser usada como parte de un quitamanchas para la ropa. Puede ser particularmente útil cuando haya ocurrido un derrame de algo acuoso, por ejemplo, sobre un artículo de ropa o una alfombra; o cuando una mancha seca es humedecida con agua y luego se pone en contacto con una composición de la invención. En cada caso la composición se adhiere a la región de la mancha de modo que los componentes de limpieza activos, por ejemplo, los tensioactivos y/o blanqueantes o las enzimas puedan operar sobre la mancha.

Otras realizaciones no terapéuticas pueden ser como constituyentes de productos de limpieza personal, por ejemplo, champús, jabón de manos y geles de ducha, de productos cosméticos, por ejemplo hidratantes de la piel o composiciones suavizantes, productos para el tratamiento de pelo o depilatorios, máscaras para la cara, o de productos de

bebidas o alimentos. El espesamiento puede ser efectuado por la mezcla de una composición de invención y agua al rellenar un receptáculo, por ejemplo, una botella o un tubo.

En otra invención no terapéutica, se usa una composición de la invención como un limpiador por pulverización de la ducha, pulverizado en una superficie de ducha (por ejemplo, una superficie embaldosada o una pantalla o puerta de ducha) como un líquido ligero y que se espesa como consecuencia de la mezcla con el agua presente sobre la superficie de la ducha.

Otras aplicaciones de las composiciones pueden incluir la limpieza industrial, por ejemplo, la limpieza de tuberías, en vidriados de cerámica, en explosivos de mezcla, en tintas y pinturas, y en adhesivos.

Otras aplicaciones no terapéuticas son en aplicaciones de yacimientos petrolíferos, incluyéndolas como un aditivo a fluidos de perforación, y en la recuperación de aceite mejorada (EOR) y como un acondicionamiento de pozos y fluido de terminación.

Una composición de la invención puede ser una composición dental, por ejemplo un fijador de dentaduras.

Una composición de la invención puede ser usada para el tratamiento de un animal o, preferiblemente, una persona.

Una composición de la invención puede ser usada como la composición base para una forma farmacéutica ingestible, por ejemplo una que se haga menos viscosa según se desplace en el tracto gastrointestinal, y se desintegre en un lugar deseado, por ejemplo, en el estómago. Tal forma ingestible, por ejemplo, puede ser una pastilla o un comprimido. Tal forma ingestible puede contener un compuesto farmacéutico activo, por ejemplo, encapsulado o distribuido dentro de la forma ingestible. La desintegración de la composición en el lugar deseado puede ocurrir rápidamente. De forma alternativa, la composición puede ser diseñada para desintegrarse despacio, liberando un compuesto activo durante un período prolongado.

Cuando una composición de la presente invención se mezcla con agua en la saliva, ésta puede adherirse a una superficie del tracto gastrointestinal, preferiblemente al esófago, y más preferiblemente al esófago inferior. Sin embargo, puede ser diseñada para adherirse a una superficie diferente, por ejemplo una superficie de la boca o la garganta, por ejemplo para aliviar la ulceración de la boca o la inflamación de la garganta.

La composición diluida de mayor viscosidad puede tener cualidades adhesivas, especialmente frente a una superficie corporal. Un revestimiento adherido de la composición puede prevenir o aliviar una superficie inflamada o dañada físicamente de otra manera. Esto puede permitir que una superficie corporal se cure proporcionando una barrera sobre la parte superior de una superficie dañada para protegerla de más inflamación o daño.

De forma alternativa o además, un revestimiento adherido es tal que promueve la absorción, a través de una superficie corporal, de un agente farmacológico activo. El agente farmacológico activo puede ser co-formulado con la composición o puede ser administrado separadamente. Puede constituirse como parte del revestimiento o puede estar separado, pero absorbido por el revestimiento, en su uso.

Una superficie corporal podría ser una superficie epidérmica. Una superficie epidérmica podría ser cualquier piel superficial externa. La piel dañada podría ser de piel que tiene ampollas, que está quemada por el fuego, inflamada, pustulada, bronceada, mordida o picada.

Una superficie corporal podría ser una superficie mucosa. Una superficie mucosa podría ser cualquier superficie corporal interna. Los ejemplos incluyen boca (incluyendo la lengua), nariz, ojos, garganta, esófago, estómago, vagina y recto.

Una superficie corporal podría ser una superficie rasgada o cortada, por ejemplo una superficie expuesta de un músculo, expuesta por una herida u otro trauma.

La composición puede contener un agente farmacéutico activo, particularmente cuando el agente activo tiene un efecto sobre una superficie físicamente inflamada o dañada, por ejemplo un esófago inflamado por reflujo gástrico, o cuando se desea permitir al agente activo ser absorbido en la circulación sanguínea por la piel, vía la composición adherida.

Agentes activos adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios y antipiréticos (por ejemplo acetaminofen, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ketoprofeno, salicilato de colina, bencidamina, buprenorfina, hidrocortisona, betametasona); decongestivos (por ejemplo pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina); sales minerales (por ejemplo gluconato de cinc, acetato de cinc); medicamentos contra la tos (por ejemplo, dextrometorfano, codeína, folocodina); expectorantes (por ejemplo guaifenesina, N-acetilcisteína, brombexina); antisépticos (por ejemplo triclosan, cloroxilenol, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, amilmetacresol, hexilresorcinol, alcohol diclorobencílico, alcohol bencílico, cloruro de dequalinio, sulfadiazina de plata); agentes cardiovasculares (por ejemplo, trinitrato glicérico); anestésicos locales (por ejemplo, lignocaina, benzocaina); citoprotectores (por ejemplo carbenoxolona, sucralfato, subsalicilato de bismuto); agentes antiúlceras (por ejemplo, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio, magaldrato, cimetidina, ranitidina, nizatidina, famotidina, omeprazol,

5 pantoprazol); antihistamínicos (por ejemplo loratidina, difenhidramina, clorfenamina, triprolidina, acrivastina); agentes antináusea (por ejemplo proclorperazina, sumatriptan), agentes reguladores del intestino (por ejemplo difenoxilato, loperamida, senosidos); agentes antimicóticos (por ejemplo clotrimazol); antibióticos (por ejemplo fusafungina, trotricina) y agentes antipsoriasis (por ejemplo ditranol, calcipotriol). Uno o varios agentes farmacéuticos activos pueden ser incluidos.

10 Las composiciones de la presente invención pretendidas para uso en personas pueden ser requeridas simplemente para que se adhieran a una superficie corporal para tratar su condición. Sin embargo, en el caso de la superficie esofágica puede funcionar además para tratar la tensión gastrointestinal, tal como el esofágitis péptica, gastritis, dispepsia o ulceración péptica. En este aspecto de la presente invención la composición también puede comprender por lo tanto un bicarbonato y opcionalmente un agente de reticulación de modo que la composición que alcanza el estómago forme un reflujo que inhiba "la balsa". Una realización especialmente preferida para tal uso puede comprender una composición de la presente invención, junto con carbonato de calcio y bicarbonato de sodio, formulada para ser ingerible.

15 Una composición de cualquiera de los aspectos de la invención puede ser usada en un método para tratar a un paciente. La composición puede ser adherida a una superficie corporal del paciente. Esto puede hacerse, por ejemplo, para prevenir o aliviar una condición médica de la superficie corporal. De forma alternativa o además, puede hacerse para proporcionar un agente farmacológico activo al paciente transdérmicamente.

20 Conforme a un noveno aspecto se proporciona el uso de agua, un primer polímero aniónico y un segundo polímero aniónico en la fabricación de una composición como se define en este documento, para el tratamiento de una superficie corporal en necesidad de tratamiento preventivo o reconstituyente, o para el suministro transdérmico de un agente farmacológico activo.

25 La invención a continuación será descrita además, por vía de la ilustración con referencia al siguiente trabajo experimental.

Trabajo experimental

30 *Materiales*

Los materiales usados para la producción de mezclas de biopolímero enumeradas en este documento incluyen los siguientes:

35		Calidad	Proveedor
	Goma de xantano	Rhodigel® 80	Caldic (Reino Unido) Ltd. Chesterfield, Reino Unido
40	Alginato de sodio	Protanal® LFR 5/60	FMC Biopolymer Drammen, Noruega
	Alginato de sodio	Protanal® LF10L	FMC Biopolymer Drammen, Noruega
45	Alginato de sodio	Protanal® LF120L	FMC Biopolymer Drammen, Noruega
	Alginato de sodio	Protanal® SF120	FMC Biopolymer Drammen, Noruega
50	Alginato de sodio	Protanal® SF200	FMC Biopolymer Drammen, Noruega
	Alginato de sodio	Protanal® H120L	FMC Biopolymer Drammen, Noruega

55 Los alginatos se diferencian entre sí en el peso molecular, y en la proporción relativa de unidades manurónicas y unidades gulurónicas. Los detalles de estos alginatos son como sigue.

60	<u>Alginato</u>	<u>P_M</u>	<u>%G</u>	<u>%M</u>
	LFR 5/60	35.000	64%	36%
	LF10L	75.000	45%	55%
	LF120L	221.000	44%	56%
	SF120	195.000	69%	31%
65	SF200	441.400	69%	31%
	H1201	404.000	46%	54%

ES 2 279 358 T3

Los valores de P_M (peso molecular promedio en peso) referidos a continuación y en todas las partes de este documento son los que dan los proveedores, pero pueden ser verificados por la técnica de SEC-MALLS estándar en un equipo analizador fácilmente disponible.

- 5 PROTANAL LFR 5/60 fue usado a no ser que se especifique de otro modo.

Preparación de mezclas de polisacárido

- 10 En todas partes de los experimentos las formulaciones fueron preparadas combinando las soluciones madre concentradas de los biopolímeros individuales. La solución madre de xantano contenía xantano del 2% p/p (basado en el xantano seco). La solución madre de alginato contenía alginato del 10% p/p (basado en el alginato seco).

- 15 Las formulaciones fueron preparadas combinando una cantidad apropiada de cada una de las soluciones madre y añadiendo agua cuando era necesario. Cuando fueron usados alginatos de alta viscosidad las formulaciones fueron preparadas usando un viscosímetro con control de potencia Eurostar, siguiendo los procedimientos recomendados por el fabricante. Todas las formulaciones fueron preparadas preferencialmente el día antes del uso, y fueron usadas antes de 36 horas. Cuando no estaban en uso, todas las formulaciones fueron almacenadas entre 2 - 8°C.

Detector de carga de partículas PCD03 de Mütek - titulación del polielectrólito

- 20 Muchos polímeros llevan cargas eléctricas equilibradas por contraiones. La eliminación local de estos contraiones por cizalla puede generar un potencial de carga conocido como potencial de flujo. Este es el fenómeno que el detector de partículas de carga de Mütek usa para su operación. Se muestra el aparato de Mütek en la figura 1.

- 25 Una muestra acuosa se coloca en una célula de medición de plástico, la célula de la muestra. Las partículas coloidalmente disueltas se adsorben a la pared de la célula de medición usando fuerzas de Van de Waals, dejando a los contraiones relativamente libres. Un pistón empotrado oscila en la célula de medición, produciendo cizalla de los contraiones y creando un potencial de flujo.

- 30 Un contra-polielectrólito cargado estándar es añadido en alícuotas definidas a la muestra. El polielectrólito se une al polímero en la muestra en una relación 1:1 de carga hasta que se alcanza el punto de carga cero. El punto de carga cero puede ser usado para establecer la cantidad total de carga en una solución desconocida.

Evaluaciones reológicas

- 35 Todas las medidas fueron realizadas en un Reómetro C-VOR de Bohlin a 25°C utilizando la geometría de cono y placa (4°/40 mm) a no ser que se especifique de otro modo. El C-VOR de Bohlin es un reómetro de tensión dual controlada y de deformación controlada.

Viscosimetría

- 40 Fueron preparadas curvas de flujo usando diferentes velocidades de cizalla, siendo estas velocidades de cizalla indicativas del amplio intervalo de situaciones de sedimentación en la mezcla y la agitación. El tiempo puesto para el equilibrado termal fue de 60 segundos. La lectura para cada una de las velocidades de cizalla fue sometida a un período de retardo de 30 s antes de un período de integración durante el cual la medida ocurrió.

- 45 Para los análisis cuyos resultados son mostrados en la figura 2, fueron usadas 16 velocidades de cizalla, espaciadas logarítmicamente de 0,01 a 1000 s⁻¹, y el período de integración fue 30 segundos. Para los otros análisis que utilizaban esta técnica fueron usados 12 períodos de cizalla, espaciadas logarítmicamente de 0,1 a 1000 s⁻¹, y el período de integración fue de 60 segundos.

Oscilación dinámica

a) Barrido de amplitud

- 55 Para establecer la región viscoelástica lineal, fue realizado un barrido de amplitud (deformación) usando tensiones de cizalla entre 0,01 - 5 Pa. La frecuencia fue fijada en 1 Hz.

b) Barrido de frecuencia

- 60 Las mezclas fueron estudiadas usando un viscosímetro dinámico oscilatorio para entender las propiedades estructurales de las mezclas del biopolímero. Las muestras fueron sometidas a oscilaciones de frecuencia en el intervalo de 0, 1 a 3 Hz usando un valor de deformación encontrado en el LVR del barrido de amplitud. Todos los barridos de frecuencia fueron estudiados por triplicado.

65

*Microscopía*a) *Microscopía de campo claro de luz polarizada*

5 Las muestras fueron visualizadas en un microscopio Diaplan de Leica con polarizadores duales. Los polarizadores fueron orientados a 90° entre sí (cruzados), por encima y por debajo de la muestra. La muestra fue cubierta por un porta para reducir la evaporación del disolvente.

*Establecimiento del diagrama de fases*a) *Titulación del polielectrólito*

15 La titulación del polielectrólito fue realizada en el aparato de Mütek. Las curvas de calibración fueron preparadas tanto para xantano como para alginato. Fueron preparadas soluciones madre acuosas (0,1%). Éstas fueron diluidas para proporcionar soluciones de calibración en el intervalo de 0,006% a 0,025%. También fueron medidas las referencias de agua. Estas soluciones fueron tituladas contra poli(cloruro de dimetil-dialil-amonio) (Poli-DADMAC) utilizando un dispositivo de titulación automático de Titrino en adiciones de 0,1 ml. El software de Mütek calculaba el punto final automáticamente. Todas las titulaciones de Mütek fueron realizadas por triplicado. Usando las curvas de calibración, pudieron ser establecidas las cargas relativas en el xantano y alginato.

20 Las formulaciones fueron preparadas usando xantano del 1% p/p y 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8 y alginato del 10% p/p. Fueron tomadas alícuotas (3 x 12 g) para cada formulación, fueron centrifugadas (MSE Multex, 4000 revoluciones por minuto, 1 hora) y el sobrenadante resultante fue recogido y pesado. Una muestra de cada sobrenadante fue analizada respecto al contenido de humedad utilizando un analizador de humedad MB-45 de Ohaus. A partir del sobrenadante de cada formulación, fue preparada una muestra para el análisis tal que el contenido en peso seco de las mezclas de biopolímero fue de aproximadamente 0,01%. Estos fueron analizados usando el aparato de Mütek. A partir de los datos de carga obtenidos pudieron ser establecidas las composiciones relativas de cada uno de los componentes entonces.

Resultados experimentales - Grupo 1*Evaluaciones reológicas**Viscosimetría*

35 La goma de xantano y el alginato de sodio usados en estos experimentos exhiben perfiles de viscosidad esperados para tales materiales. La figura 2 muestra el perfil de viscosidad de la goma de xantano del 1% y del alginato de sodio del 5% en agua con la velocidades de cizalla variables, con una composición que contenía xantano del 1% y alginato de sodio del 5% en la mezcla. La goma de xantano sola exhibe una reducción clásica de la viscosidad al aumentar la velocidad de cizalla; mientras que la calidad de alginato de sodio que fue seleccionada forma una solución más del tipo Newtoniano y no cambia significativamente su viscosidad al aumentar la velocidad de cizalla. La mezcla muestra propiedades del tipo xantano a bajas velocidades de cizalla, volviéndose más pronunciadas las propiedades del tipo alginato a altas velocidades de cizalla.

Mezclas acuosas de xantano y alginato

45 Las soluciones fueron preparadas como se describe anteriormente. Las formulaciones fueron hechas con xantano a una concentración fija (1% p/p) con concentraciones de alginato de sodio variables de 0 al 5% en incrementos del 0,5%. La figura 3 muestra el efecto del aumento de la velocidad de cizalla sobre la viscosidad de las formulaciones, y los efectos de añadir alginato variables a las formulaciones. Puede observarse que con bajas concentraciones de alginato las soluciones exhiben la pseudoplasticidad de goma de xantano. Después de la adición de una concentración crítica de alginato, alrededor del 1% p/p, puede observarse que hay un cambio drástico de este comportamiento, y que la viscosidad a bajas velocidades de cizalla se reduce enormemente. Como consecuencia de esto, la capacidad de cizalla fina no es posible, haciendo las formulaciones parecer que se comportan más típicamente como el alginato.

Mezclas tamponadas de fosfato de xantano y alginato

55 Las formulaciones típicamente usadas en medicinas líquidas a menudo tienen un sistema tamponante con objetivos de estabilidad, por lo tanto, también fue estudiado un sistema tamponante de fosfato. El método descrito anteriormente fue usado para crear sistemas similares a las formulaciones acuosas con adición de fosfato de monopotasio (0,1% p/p) y fosfato de dipotasio (0,4% p/p).

65 La figura 4 muestra los efectos de la velocidad de cizalla y la concentración de alginato añadida sobre la viscosidad, para las soluciones tamponadas. Como en los sistemas puramente acuosos puede ser visto que hay una disminución en la viscosidad a bajas velocidades de cizalla con concentraciones de alginato crecientes. En este caso, sin embargo, la caída significativa parece ocurrir después de una concentración de alginato del 2% p/p a diferencia del 1% p/p en el sistema puramente acuoso. Comparando la figura 4 con la figura 3, la viscosidad inicial de xantano solo es mayor en aproximadamente 30 Pa.s.

Oscilación dinámica

Con relación a las propiedades de viscosidad estudiadas, las propiedades dinámicas de las formulaciones fueron investigadas para observar la estructura interna de las formulaciones en términos de sus propiedades elásticas. Como con los estudios de la viscosidad, las formulaciones fueron observadas tanto en presencia como en ausencia de tampón fosfato.

Mezclas acuosas de xantano y alginato

Como se menciona antes, la reología de oscilación dinámica indica las propiedades elásticas y viscosas. La figura 5 muestra los efectos de la frecuencia de oscilación creciente sobre el módulo elástico (G') y también los efectos de una concentración creciente de alginato.

El xantano tiene un módulo elástico moderadamente alto que aumenta con la frecuencia lo que sugiere una estructura elástica. Bajo la adición de cantidades de alginato crecientes esta propiedad elástica disminuye, más notablemente después de la adición de alginato del 1%, momento en el que las propiedades elásticas son perdidas y el módulo elástico tiende al cero.

Para observar más detalladamente las propiedades dinámicas fueron estudiados tanto los módulos viscosos como los elásticos. La figura 6 muestra ambos módulos para las formulaciones estudiadas, conteniendo respectivamente xantano del 1%, y xantano del 1% con alginato del 5%. Puede ser visto que para el xantano del 1% G' es dominante confirmando las propiedades elásticas observadas manipulando el material. La formulación hecha tanto de xantano como de alginato muestra módulos muy inferiores con propiedades líquidas como a la frecuencia más alta.

Mezclas tamponadas de fosfato de xantano y alginato

La figura 7 muestra los efectos de la adición de un tampón fosfato (del tipo y la concentración descritos anteriormente) sobre el módulo elástico. Como con las formulaciones acuosas hay una alta propiedad elástica en la formulación de xantano sola, disminuyendo con el aumento de la concentración de alginato. En este sistema, sin embargo, la pérdida de la propiedad elástica ocurre a una concentración más alta del alginato añadido, superior al 2% típicamente. Comparando la figura 7 con la figura 5, el xantano parece tener una mayor propiedad elástica en el sistema tamponado de fosfato que en el ambiente puramente acuoso.

*Visualización**Microscopía de campo claro de luz polarizada*

Fueron tomadas imágenes de microscopio de campo claro de luz polarizado usando un microscopio Diaplan de Leica. Se hace referencia a la figura 8 que tiene imágenes de a. - c. La imagen a. es de xantano del 1% p/p; b. es de alginato del 5%; y c. es de una mezcla de xantano del 1% y alginato del 5%. Las imágenes están entre dos filtros polarizantes cruzados.

No hay ninguna región visible dentro de las soluciones de biopolímero individuales. Hay regiones distintas en la mezcla de xantano con alginato.

Centrifugación

Una muestra cada una de xantano del 1%, alginato del 5% y una mezcla de xantano del 1% con alginato del 5% fue centrifugada (4000 revoluciones por minuto, 1 hora, MSE Centaur II). Una separación pudo ser vista claramente en el sistema de mezcla.

*El diagrama de fase**Titulación de polielectrolito*

El aparato de Mütek fue usado para establecer la composición de las fases segregadas. Dos curvas de calibración fueron realizadas, una sobre cada uno de los biopolímeros componentes en agua contra el estándar de titulación, PolyDADMAC (véase la figura 9). A partir de estas curvas fue posible obtener las cargas relativas llevadas en cada uno de los biopolímeros para derivar las ecuaciones, {1} y {2}.

$$\begin{aligned} \text{Volumen de valorante (ml)} &= 1463 \times \text{Peso de xantano en la muestra (g)} & \{1\} \\ V &= 1463X \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volumen de valorante (ml)} &= 5095 \times \text{Peso de alginato en la muestra (g)} & \{2\} \\ V &= 5095A \end{aligned}$$

ES 2 279 358 T3

El análisis siguiente del sobrenadante de cada una de las formulaciones respecto al contenido de agua, fue posible para establecer el peso seco de biopolímero total en la fase del sobrenadante que conduce a la ecuación {3}:

$$\text{Peso total en muestra (g)} = \text{Peso de xantano (g)} + \text{Peso de alginato (g)} \quad \{3\}$$
$$W = A + X$$

Como las formulaciones fueron construidas a partir de las proporciones de los biopolímeros en agua sólo fue posible establecer la cantidad relativa de carga, y el volumen de valorante requerido a partir de ahí, en las mezclas sumando las ecuaciones {1} y {2} para proporcionar la ecuación {4}:

$$V = 5095A + 1463X \quad \{4\}$$

Con el conocimiento del peso total de biopolímero en el sobrenadante diluido y el volumen de valorante requerido para neutralizar el potencial de flujo del sobrenadante diluido, la ecuación {3} puede ser sustituida en la ecuación {4}. Esto hace posible determinar la composición del sobrenadante, y a partir de ahí por substracción la composición total, la composición del precipitado.

La figura 10 muestra el diagrama de fase que representa las composiciones encontradas usando el aparato de Mütek. La forma del gráfico indica una separación de fases segregativa. La línea curva representa el límite de fase. A la izquierda de la línea curva las mezclas son monofásicas, dentro de la línea curva la mezcla es bifásica.

Conclusión - Grupo 1

Los experimentos del Grupo 1 indican que por encima de una concentración crítica de alginato, ocurre una separación de fases. El punto de cuando esta separación ocurre es modulado por la presencia de fosfatos de potasio. Las evaluaciones reológicas muestran que esta separación de fases afecta a las propiedades del seno de la disolución de estas formulaciones tal que puede reducirse la estructura del tipo gel elástico de xantano a un sistema líquido no elástico.

Los estudios de microscopía de luz polarizada han mostrado que la separación puede ser visualizada y que las zonas clásicas de birrefringencia pueden ser vistas indicando las áreas anisotrópicas dentro de una fase continua.

El diagrama de fases indica que los fenómenos de separación de fases son relativamente dependientes de la concentración de alginato; y relativamente independientes de la concentración de xantano. La titulación de polielectrólito ha revelado el diagrama de fases para xantano y alginato en agua exhibiendo un comportamiento de segregación clásico.

Otros estudios de estabilidad termal de las formulaciones sugieren que esta separación es estable frente al aumento de la temperatura como puede ser visto en un procedimiento de fabricación.

Resultados experimentales - Grupo 2

Viscoanalizador Rápido (RVA)

Un viscosímetro de rotación Viscoanalizador Rápido de Newport Scientific que operaba a una velocidad fija de 200 revoluciones por minuto fue usado para medir la viscosidad en el tiempo, a 25°C. La medida fue hecha después de una rotación durante 600 segundos. En particular, esto fue usado para comparar la viscosidad de formulaciones madre (que eran fases separadas) con las de formulaciones diluidas (que no lo eran).

Las figuras 11, 12 y 13 representan los resultados de viscosidad-tiempo, resultados de viscosidad-velocidad de cizalla y los resultados de módulos-frecuencia de para un grupo de composiciones.

Las figuras 14-16 representan los resultados de viscosidad-tiempo, resultados de viscosidad-cizalla y los resultados de módulos-frecuencia, para un grupo adicional de composiciones, teniendo doble el contenido de xantano comparado con el grupo cuyos resultados son representados en las figuras 11-13.

Conclusión - Grupo 2

Los resultados del Grupo 2 muestran que una composición que ha sufrido la separación de fases, y que tiene propiedades líquidas, puede recuperar su alta viscosidad y sus propiedades viscoelásticas, en dilución con agua.

Resultados experimentales - Grupo 3

Las figuras 17 y 18 son gráficos que muestran el módulo elástico frente a la cantidad de alginato (xantano del 1%; 1,02 Hz) para composiciones sin y con cloruro de sodio del 0,5%.

Los figuras 19-22 son gráficos del módulo elástico frente a la frecuencia de composiciones acuosas que contienen xantano del 1%, (alginato del 0-5%; etapas incrementales de alginato del 0,5%) y diferentes cantidades de cloruro de sodio y cloruro de potasio (como se indica).

- 5 Estos resultados sugieren que el aumento de la proporción de las sales aumenta la cantidad de alginato requerido para obtener la separación de fases (siendo el aumento encontrado en estos análisis, ampliamente, de alginato del 1-1,5% a alginato del 2,53%).

Resultados experimentales - Grupo 4

10

En este grupo algo del trabajo descrito anteriormente fue repetido, usando fluido gástrico simulado en vez de agua.

Fue preparado Fluido Gástrico Simulado USP (sin enzimas) antes de su uso.

- 15 La viscosidad de diferentes soluciones de alginato-xantano fue medida como una función del tiempo usando el aparato RVA y el método descrito anteriormente. Los resultados son representados en las figuras 23-25. Se observa que los resultados sugieren que la dilución de formulaciones de alginato-xantano por el Fluido Gástrico Simulado (ningunas enzimas) puede aumentar la viscosidad, como ocurre cuando el agua es el diluyente.

20 Resultados experimentales - Grupo 5

- En este grupo el módulo elástico (G') de una mezcla de xantano-alginato-agua que contenía xantano del 1% y cantidades variables de alginato, es medido en el intervalo de 0 a 5% por el método usado antes y descrito anteriormente, a una frecuencia de 1,02 Hz. La diferencia del experimento cuyos resultados se muestran en la figura 16 es que fue usada una calidad diferente de alginato, PROTANAL LF10L.

- Como puede ser visto a partir de la figura 26, y de la comparación con la figura 17, hay de nuevo pruebas para una transición heterogénea-homogénea, a una concentración de alginato algo inferior, y en un intervalo de concentraciones de alginato más pequeño.

30

Resultados experimentales - Grupo 6

- Con este grupo fue llevado a cabo el trabajo descrito anteriormente, usando un intervalo más amplio de alginatos, y fue trazada la relación entre el módulo elástico (xantano del 1%; 1,02 Hz) y el porcentaje de alginato añadido.

35

Los alginatos analizados fueron:

Protanal LFR 5/60 (BN: S13081)

40

Protanal LF10L (BN: 840017)

Protanal LF120L (BN: 907788)

Protanal SF120 (BN: 907114)

45

Protanal SF200 (BN: 910152)

Protanal H120L (BN: 240304)

- 50 Todos los alginatos fueron suministrados por FMC Biopolymer Drammen, Noruega. Se muestran los resultados en la figura 27. En cada caso se observa una reducción abrupta del módulo elástico, con una concentración de alginato creciente.

- La reducción abrupta ocurre a concentraciones de alginato inferiores cuando se usan alginatos de pesos moleculares más altos, y a concentraciones de alginato más altas cuando son usadas las concentraciones de alginato de pesos moleculares más bajos. La separación de fases fue visible por microscopía y por centrifugación para cada alginato, mostrada en algún punto a lo largo del gráfico.

- Las conclusiones principales eran que el aumento del peso molecular de alginato reduce la concentración requerida para obtener la separación con xantano; y no parece haber ninguna diferencia significativa entre si es usado un alginato manuronato-dominante o guluronato-dominante.

Resultados experimentales - Grupo 7

- 65 En esto grupo el trabajo experimental fue como se describe anteriormente, pero el alginato fue sustituido por otro polisacárido aniónico, carboximetilcelulosa de sodio (Calidad de Viscosidad Baja BN 32K0007), de la Empresa Sigma Aldrich Chemical, Dorset, Reino Unido.

ES 2 279 358 T3

Fueron producidas soluciones de prueba usando la técnica anteriormente descrita por la que las soluciones madre concentradas fueron preparadas y combinadas en cantidades apropiadas añadiendo agua cuando fue apropiado. La carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) concentrada fue preparada por dispersión a 500 rpm durante 20 minutos.

El xantano fue usado a una concentración del 1%, y los estudios reológicos emplearon una frecuencia de 1,02 Hz.

Los resultados son mostrados en la figura 28.

La separación microscópica fue visible primero en NaCMC del 0,4% añadido, y la separación macroscópica (centrifugación) fue visible primero en NaCMC del 1,25% añadido.

Fueron llevados a cabo análisis similares, pero para evaluar los efectos de dilución usando agua y SGF (como se describe antes), pero utilizando un polímero diferente, carboximetilcelulosa de sodio.

Los resultados son mostrados en las figuras 29 y 30.

Las conclusiones principales de los inventores fueron las siguientes:

la adición de carboximetilcelulosa de sodio suficiente produce la separación de fases, de la misma manera que la vista antes con el alginato;

después de la separación de fases, la mezcla exhibe un comportamiento predominantemente viscoso similar al de una solución de carboximetilcelulosa de sodio;

la dilución con agua produce una subida de la viscosidad como se muestra antes con el alginato;

la dilución con SGF produce una subida de la viscosidad como se muestra antes con el alginato;

la subida de la viscosidad en la dilución de la mezcla con SGF es mayor que la subida de la viscosidad sobre la dilución con el agua; y

el aumento del porcentaje de la viscosidad con carboximetilcelulosa de sodio es generalmente inferior que el del sistema Protanal LFR 5/60.

En general estos datos sugirieron que la carboximetilcelulosa de sodio se comporta de un modo similar al alginato, cuando se mezcla con xantano en un sistema acuoso.

Resultados experimentales - Grupo 8

Fueron llevados a cabo análisis similares para establecer si algún excipiente farmacéutico común (otro que la especie iónica) tenía algún efecto sobre el sistema de xantano-alginato. Los excipientes fueron D-Sorbitol (Sigma Calidad Extrema BN: 051K0005); sacarosa (Sigma Calidad Extrema BN: 22K0065); y glicerol (Sigma Calidad Extrema BN: 121K0021). Todos fueron de la Empresa Sigma Aldrich Chemical, Dorset, Reino Unido.

Las soluciones fueron preparadas como se describe antes. Los excipientes fueron añadidos a la solución madre de xantano.

Los resultados de las pruebas de reología son mostrados en la figura 31.

La conclusión principal de los inventores fue que la adición de sorbitol, sacarosa, o glicerol a concentraciones del 5% no tenía ningún efecto significativo sobre el comportamiento del sistema de mezcla de xantano-alginato.

Resultados experimentales - Grupo 9

Fueron llevados a cabo análisis similares para observar si añadiendo una sal divalente había un efecto similar que con una sal monovalente sobre el sistema de mezcla de xantano-alginato (véase, Resultados Experimentales - Grupo 3).

Las sales de calcio fueron evitadas dado que hay amplias pruebas de que el calcio causa la gelificación en sistemas de alginato mientras que se ha demostrado que las sales de magnesio no. La sal seleccionada fue hexahidrato de cloruro de magnesio (Sigma Calidad Extrema EN: 072K0063, Empresa Sigma Chemical). Esto fue añadido a la solución madre de xantano de la misma manera que el cloruro de sodio fue añadido antes.

La concentración del 0,771% (calculada como sal anhidra) fue escogida para hacer el número de cargas positivas disponibles equivalente con el cloruro de sodio del 1%.

Las soluciones fueron visualizadas usando un microscopio, como se describe antes.

ES 2 279 358 T3

Los resultados son mostrados en la figura 32.

La separación de fases todavía ocurría, en alginato del 3,5-4%.

- 5 En un segundo experimento la cantidad de cloruro de magnesio fue cambiada, y las propiedades reológicas fueron evaluadas. El experimento fue el mismo que el descrito anteriormente, excepto para la variación en la concentración de cloruro de magnesio.

10 Una solución madre de alginato del 10% fue preparada como se describe antes. Una solución madre de cloruro de magnesio del 4% (como anhidro) también fue preparada. (500 rpm, 10 minutos). Éstas fueron mezcladas en proporciones apropiadas para alcanzar las mezclas deseadas añadiendo agua cuando fue necesario. Éstas fueron mezcladas a 1000 rpm durante 5 minutos y dejados de la noche a la mañana antes de las pruebas reológicas. Al cargar estas muestras fue puesto cuidado para no dañar las muestras en el momento de la colocación de las soluciones en reómetro.

15 Los resultados son mostrados en la figura 33.

Las conclusiones principales de los investigadores de este trabajo sobre el cloruro de magnesio son:

- 20 el xantano y el alginato parecen separarse del modo normal en presencia de cloruro de magnesio;
sin embargo la presencia de cloruro de magnesio parece prevenir la disminución marcada en las propiedades elásticas, normalmente observadas en un sistema sin sal;
25 la adición de cloruro de magnesio a alginato parece inducir la gelificación de una manera dependiente de la concentración, por encima de una concentración umbral del 0,5%;
las propiedades de gelificación son difíciles de reproducir a alta concentración de magnesio (<1,5%) causando barras de error grandes (esto podría ser debido a la dificultad en evitar daño al gel al poner la muestra en el reómetro); y
30 las propiedades de gelificación parecen alcanzar un máximo al 1,2% del cloruro de magnesio añadido.

Resultados experimentales - Grupo 10

- 35 El efecto de sustituir alginato por poliacrilato de sodio (NaPAA) - poli (ácido acrílico, sal de sodio) - fue estudiado. Las calidades usadas fueron:

- poli(ácido acrílico, sal de sodio) (P_M 30.000 como una solución del 40% en peso) BN: 03323DO
40 poli(ácido acrílico, sal de sodio) (P_M 15.000 como una solución del 35% en peso) BN: 05206CA
poli(ácido acrílico, sal de sodio) (P_M 8.000 como una solución del 45% en peso) BN: 032224KF

45 Todos eran de la Empresa Aldrich Chemical Inc. Milwaukee, EE.UU.

El contenido de humedad de las soluciones del poli(ácido acrílico, sal de sodio) fue determinado con exactitud secando las muestras de cada una de las soluciones *in vacuo* en pentóxido de fosforoso (BN:0258497 Fisher Scientific, Loughborough, Reino Unido), por triplicado, hasta que fue alcanzado el peso constante.

- 50 La solución madre de NaPAA fue preparada diluyendo parcialmente la solución madre a 500 revoluciones por minuto durante 10 minutos.

55 Las soluciones madres entonces fueron combinadas de la manera habitual (1000 revoluciones por minuto, 5 minutos).

Los resultados son mostrados en la figura 34.

La figura 35 es una imagen del microscopio del material, una vez la fase separada, y muestra hilos en una matriz.

- 60 Las conclusiones principales que los inventores sacaron eran que el poliacrilato de sodio produce la separación de fases de una manera similar al alginato, y proporciona una microestructura de aspecto similar; y que el aumento del peso molecular disminuye la concentración requerida para producir la separación de una manera similar a la mostrada con el alginato.

- 65 Además fueron llevados a cabo análisis para controlar los efectos de dilución sobre mezclas de xantano/poli(ácido acrílico de sodio), para proporcionar una comparación con el alginato.

ES 2 279 358 T3

Las formulaciones fueron escogidas como la primera concentración conocida de poliacrilato que reducía el módulo elástico de la mezcla al 10% de la del xantano del 1% (es decir, primer punto en el que G' es menor de 3-3,5 Pa).

Los resultados son mostrados en las Figuras 36 y 37.

Las conclusiones principales que los inventores sacaron eran:

la dilución con agua puede aumentar la viscosidad, de una manera similar a la mostrada con alginato;

usando un polímero de peso molecular inferior el perfil de dilución parece hacerse más preferencial;

el poliacrilato de sodio ofrece una alternativa frente al alginato para este sistema, y

la muestra de P_M 8.000 proporciona el potencial para un sistema que requiere sólo una pequeña dilución para provocar el aumento de viscosidad. Esto ofrece la oportunidad de un producto en el que el punto al que aumenta la viscosidad puede ser controlado estrechamente.

Resultados experimentales - Grupo 11

Fueron emprendidos otros experimentos, para estudiar si el polímero usado debe ser específicamente la sal de sodio o si podía ser usado un contraión diferente. El material estudiado fue el protanal de potasio LFR5/60 (muestra de investigación) BN: 2110995, de FMC Biopolymer Drammen, Noruega. Los métodos usados antes fueron como los descritos para la sal de sodio de LFR 5/60.

Los resultados son mostrados en la figura 38.

La conclusión principal es que es observada la separación con alginato de potasio así como con alginato de sodio.

Resultados experimentales - Grupo 12

El efecto de añadir pectina amidada de bajo metoxilo (LMA) a goma de xantano fue estudiado. El objetivo era establecer una mayor lista de los polisacáridos que inducirían a la separación. El derivado de pectina usado fue Unipeptine OG 903 CS BN:20741401/1 (Degussa Texturant Systems, Newbury, Reino Unido).

Preparación de solución: La cantidad precisa de agua fue calentada a 80°C utilizando una camisa de agua construida en el interior unida a un baño maría Haake C25 con un accesorio circulador/regulador F8. Se permitió al agua equilibrarse durante 5 minutos. La pectina entonces fue dispersada en el agua caliente de la manera habitual a 500 rpm durante 15 minutos. Después de 15 minutos, el regulador de temperaturas fue puesto a 20°C y el agitador fue puesto a 50 revoluciones por minuto. Esto fue dejado hasta que la solución se hubo enfriado a la temperatura ambiente. El xantano fue como antes.

Las mezclas fueron preparadas con alginato como se describe anteriormente.

Los resultados son mostrados en la figura 39.

Visto a través de un microscopio de luz polarizada cruzada, la separación de fases fue vista (en el derivado de pectina del 5%).

Las conclusiones principales eran que la pectina LMA es añadida al xantano, la separación todavía ocurre; y la adición de pectina LMA causa una caída en el comportamiento elástico, similar a la vista con el sistema de alginato.

Resultados experimentales - Grupo 13

El efecto de añadir λ -carragenina al xantano fue estudiado, con el objetivo de establecer una mayor lista de polisacáridos que inducirían la separación. El material de carragenina usado fue Viscarin GP 109F BN: 50502110 (FMC Biopolymer, Filadelfia, EE.UU.).

Las soluciones fueron preparadas de una manera similar al alginato. Sin embargo, las soluciones de carragenina fueron dispersadas a 1000 revoluciones por minuto durante 30 minutos.

Los resultados son mostrados en la figura 40.

Visto a través de un microscopio de luz polarizada cruzada, la separación de fases fue vista en carragenina del 2,5%.

Las conclusiones principales fueron:

la adición de carragenina al xantano produce la separación;

ES 2 279 358 T3

la adición de carragenina causa una caída en el comportamiento elástico, similar a la vista con los sistemas de alginato; y

con concentraciones crecientes de carragenina, superiores al 0,75%, viene un aumento del módulo elástico. Esto es similar a los resultados vistos con alginatos de pesos moleculares altos (por ejemplo Protanal H120L).

Resultados experimentales - Grupo 14

En una prueba preliminar, fue usado un “Bloque” alginato de sodio de peso molecular muy bajo, P_M 1.500, para hacer una serie de composiciones con xantano del 1% (Rhodigel 80) y agua, para ver si tales composiciones mostraban un comportamiento similar al que se describió anteriormente.

El módulo elástico de un número de muestras fue medido, y los resultados fueron trazados en la figura 41.

Puede ser visto a partir de la figura 41 que había una caída muy grande en el módulo elástico a relativamente altos niveles del alginato; en la región de alginato del 9 al 14% p/p. La indicación es que el comportamiento fue semejante al de las otras muestras, pero que puede requerir una concentración más alta de alginato para explotar el cambio heterogéneo/homogéneo de microestructura.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende agua, un primer polímero aniónico y un segundo polímero aniónico, siendo los polímeros tal que bajo la mezcla de la composición con más agua se produce una composición diluida de mayor viscosidad, **caracterizada** porque la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).
2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición contiene al menos 0,2% p/p del primer y/o segundo polímero aniónico (antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).
3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición contiene hasta 20% p/p del primer y/o segundo polímero aniónico (antes de ninguna de dicha mezcla con más agua).
4. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que el primer polímero aniónico es el xantano.
5. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que el segundo polímero aniónico se selecciona a partir de alginato, una carboximetilcelulosa, un polímero de acrilato, una carragenina y una pectina.
6. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición contiene al menos 90% p/p de agua.
7. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, siendo la concentración del primer polímero aniónico y del segundo polímero aniónico tal que una composición diluida de mayor viscosidad es asequible mezclando 1 volumen de la composición con un volumen de agua en el intervalo de 0,1-5 partes por volumen.
8. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición (original, no diluida) es de microestructura sustancialmente heterogénea.
9. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición diluida es de microestructura homogénea.
10. Una composición como se reivindica en la reivindicación 8, en la que el primer polímero aniónico es xantano y la microestructura heterogénea comprende hilos ricos en xantano en una matriz rica en el segundo polímero aniónico.
11. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 250 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).
12. Una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición tiene la propiedad por la cual sufre un aumento de la viscosidad de al menos 50 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C) bajo la mezcla con un volumen igual de agua.
13. Una composición como se reivindica en la reivindicación 12, en la que la composición tiene la propiedad por la cual sufre un aumento de la viscosidad de al menos 100 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C) bajo la mezcla con un volumen igual de agua.
14. Una composición de agua, un primer polímero aniónico, concretamente xantano, y un segundo polímero aniónico seleccionado a partir de un alginato, una carboximetilcelulosa, un acrilato, una pectina y una carragenina, en la que la microestructura comprende hilos ricos de xantano en un líquido de matriz rico en el segundo polímero aniónico, en la que la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).
15. Una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p de un primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p de un segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:
 - a) hasta un valor umbral del segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición es de comportamiento elástico,
 - b) más allá de aquel valor umbral, la composición es de comportamiento viscoso,
 - c) más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse elástica en su comportamiento por la mezcla con más agua; y
 - d) la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).

ES 2 279 358 T3

16. Una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p de un primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p de un segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:

- a) hasta un valor umbral del segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición es una composición homogénea,
- b) más allá de aquel valor umbral la composición es una composición heterogénea,
- c) más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse homogénea por la mezcla con más agua; y
- d) la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s, (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C)

17. Una composición que comprende agua, 0,2-5% p/p de un primer polímero aniónico y 0,2-5% p/p de un segundo polímero aniónico, teniendo la composición las características siguientes:

- a) hasta un valor umbral de un segundo polímero aniónico dentro del intervalo establecido anteriormente, la composición tiene una viscosidad de al menos 1 Pa.s,
- b) más allá de aquel valor umbral, la composición tiene una viscosidad al menos 50 mPa.s menos que en a),
- c) más allá de aquel valor umbral, la composición puede volverse más viscosa que en b) por al menos 50 mPa.s. por la mezcla con más agua,
- d) la composición tiene una viscosidad, antes de dicha mezcla con agua, no superior a 500 mPa.s. (velocidad de cizalla 1 s^{-1} ; 25°C).

18. Un método para espesar una composición como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, cuyo método comprende mezclar la composición con agua al tiempo o poco antes del suministro a una localización deseada de uso, para proporcionar una composición espesada, diluida.

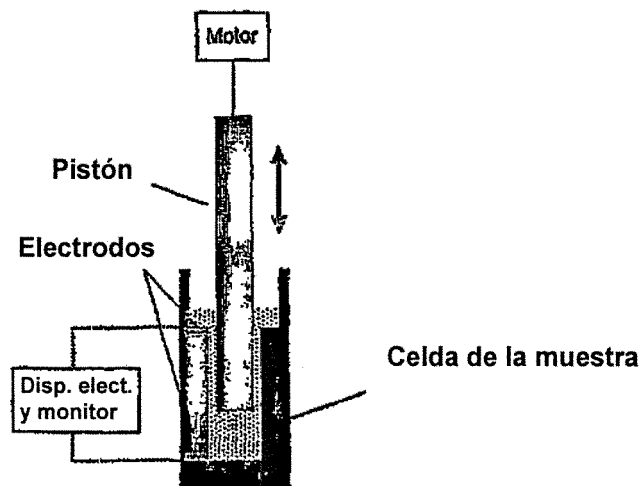


Figura 1

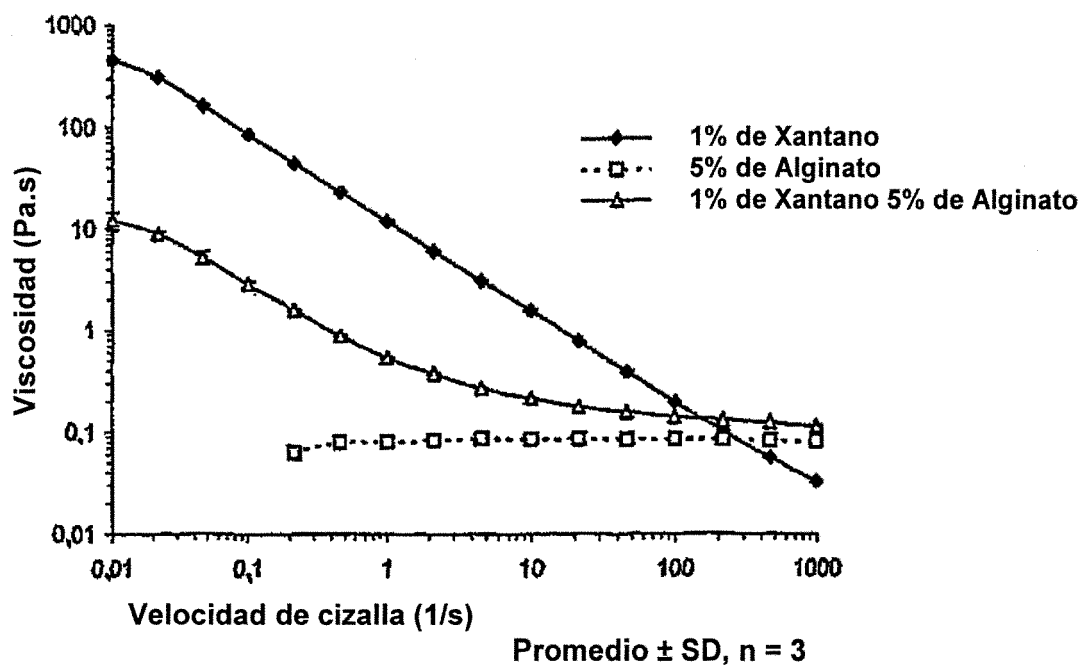


Figura 2

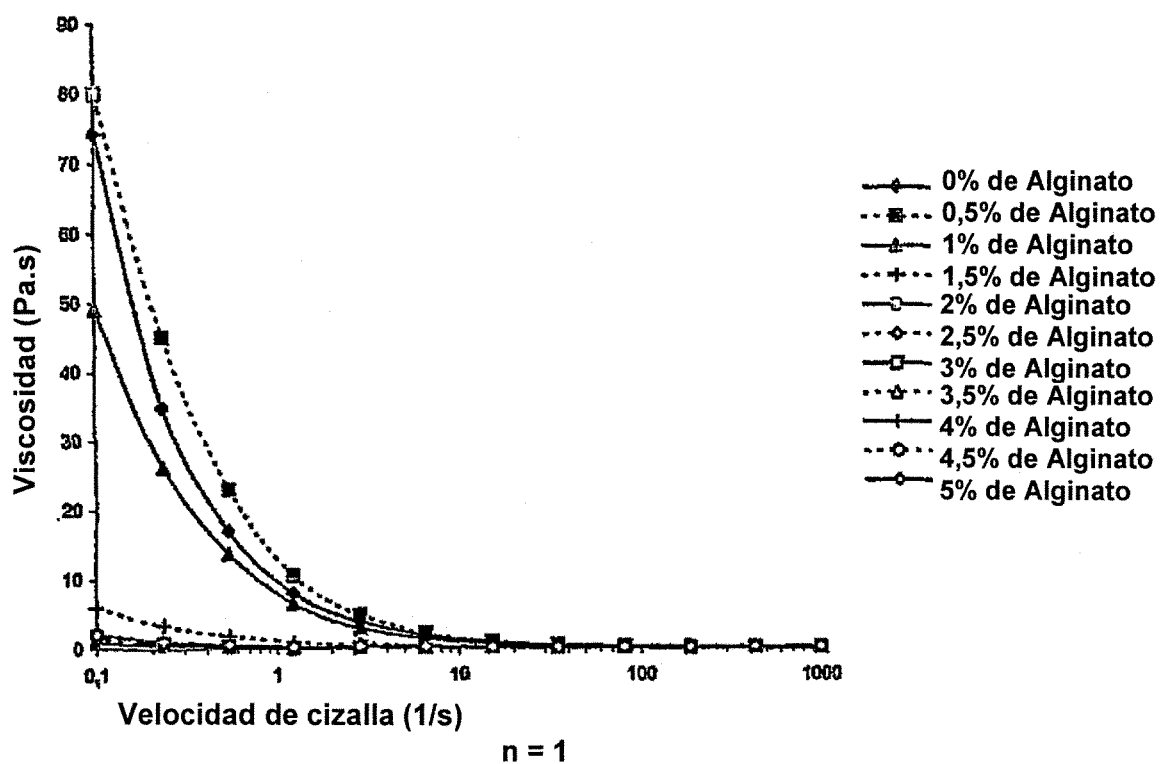


Figura 3

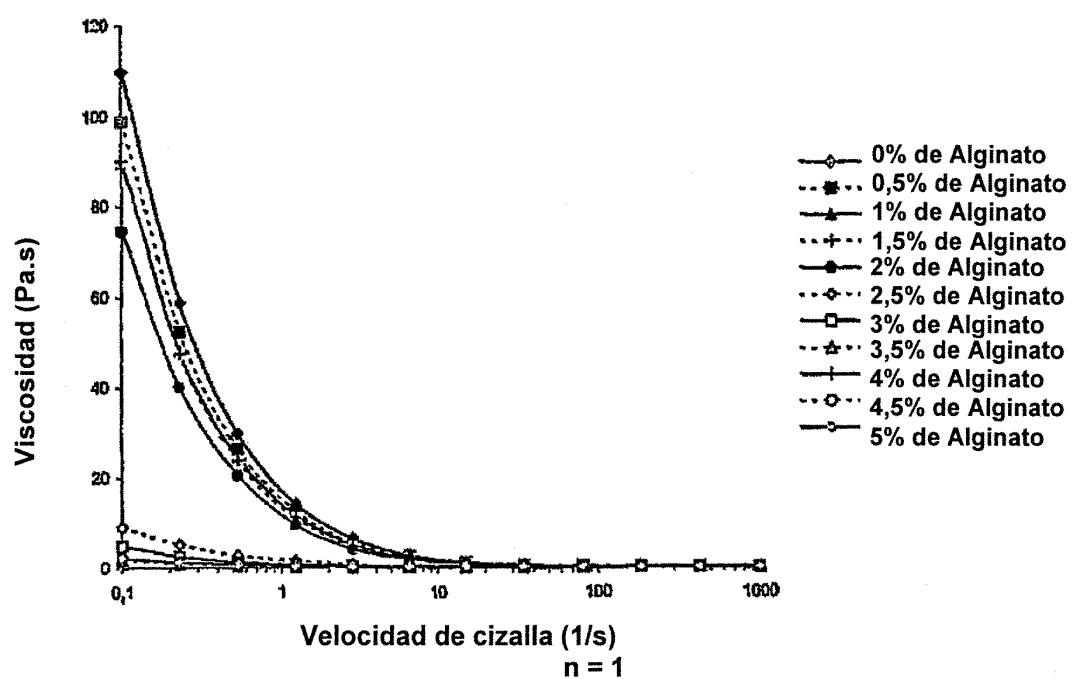


Figura 4

0,1% de Fosfato de monopotasio, 0,4% de Fosfato de dipotasio

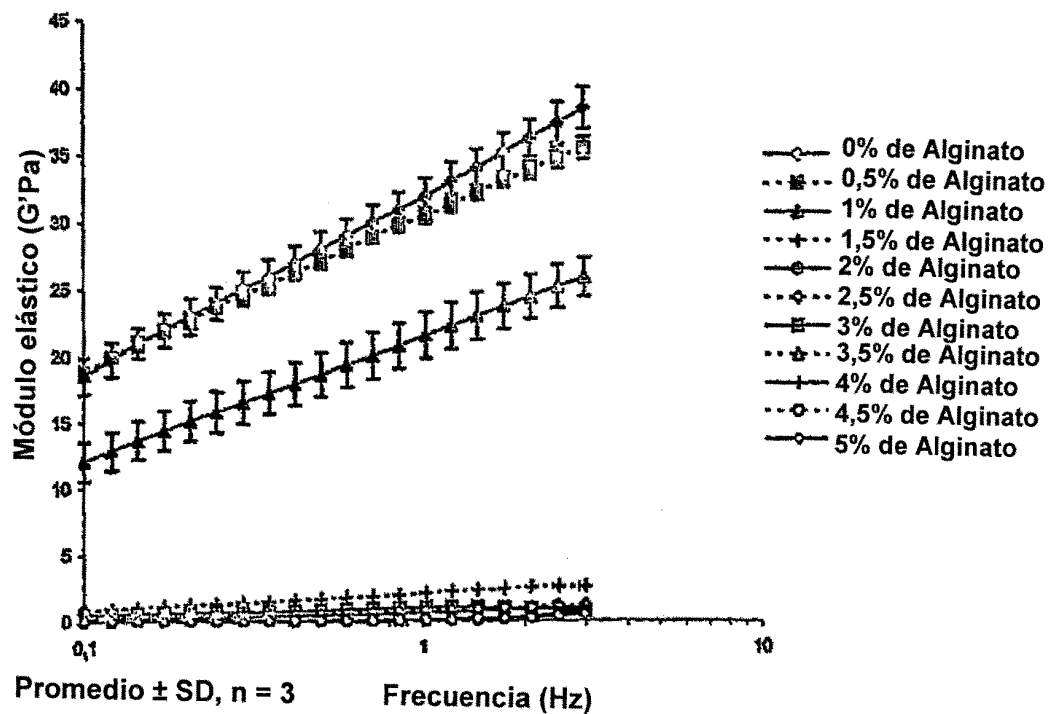


Figura 5

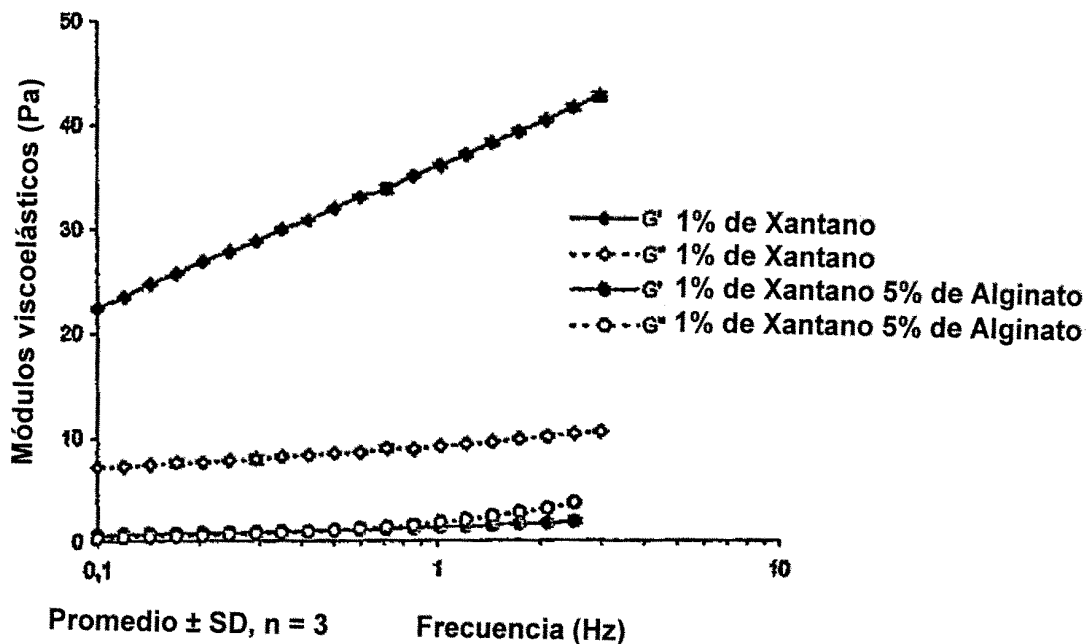


Figura 6

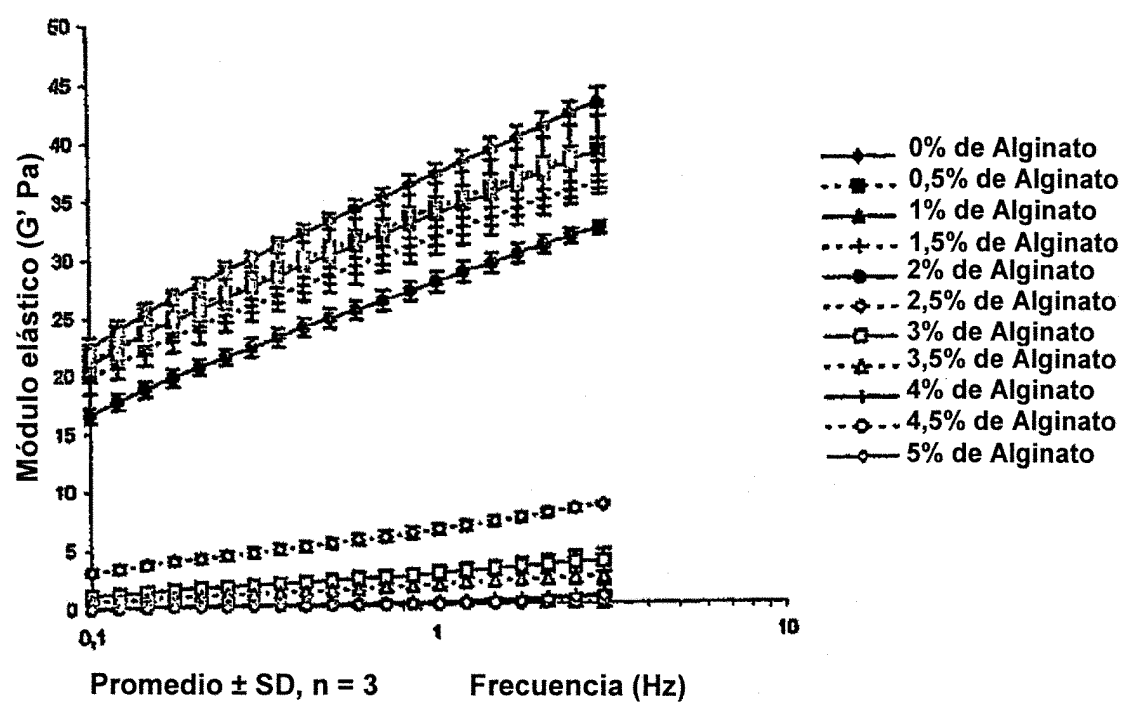


Figura 7

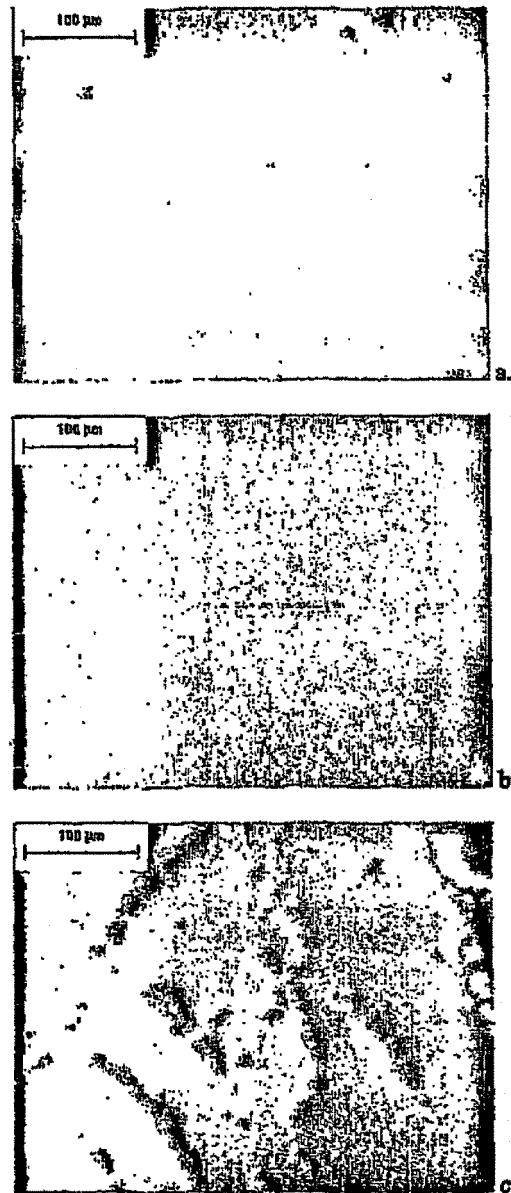


Figura 8

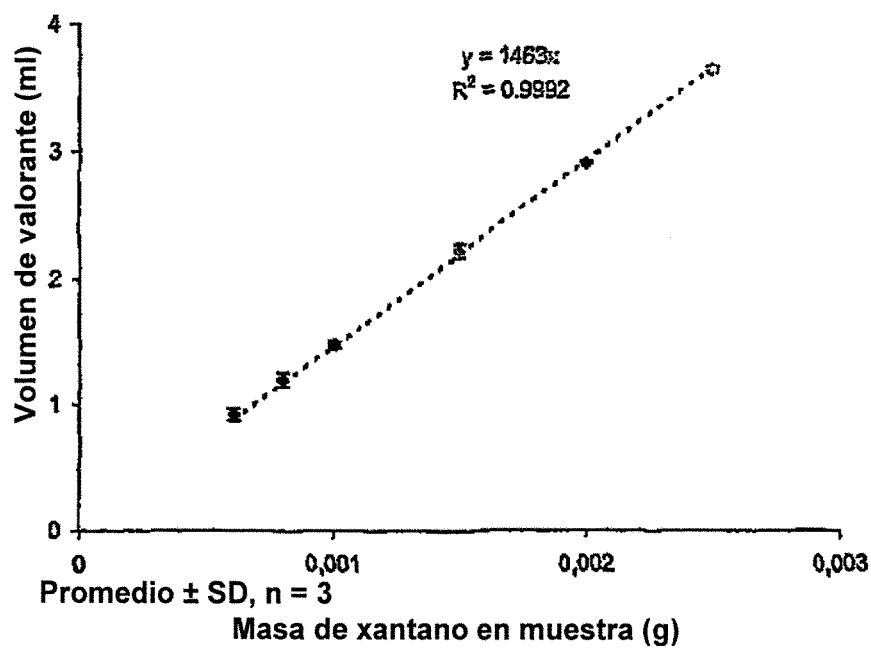


Figura 9

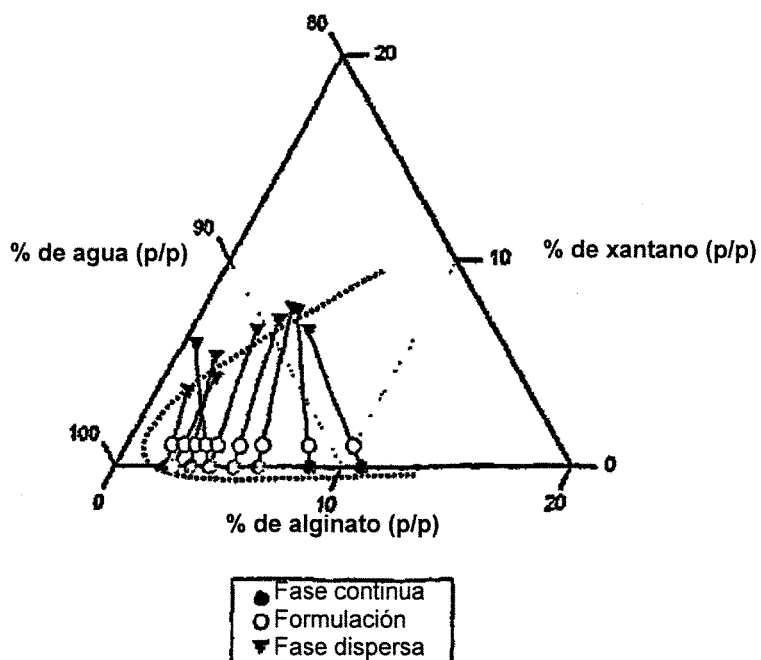


Figura 10

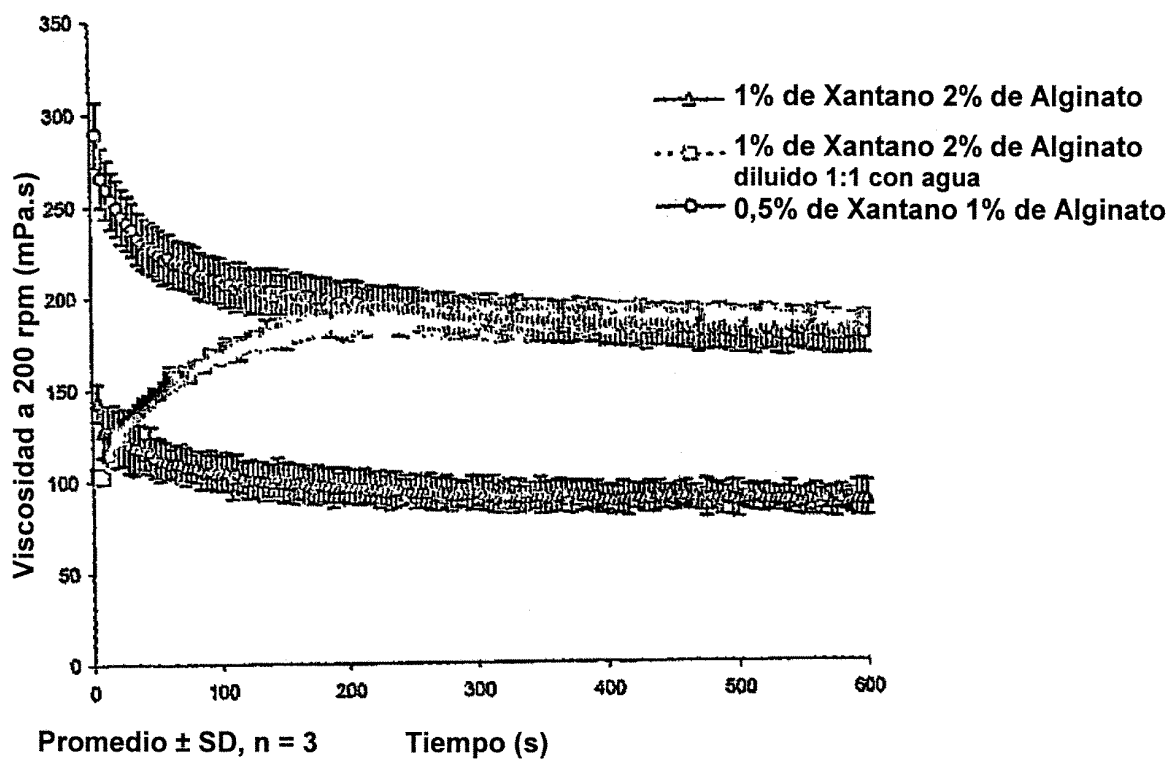


Figura 11

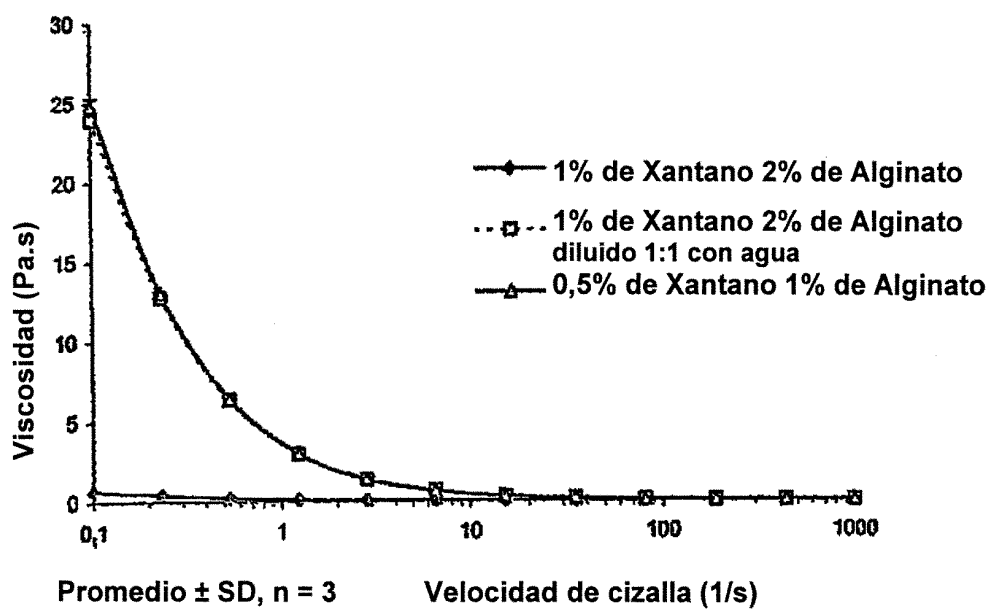
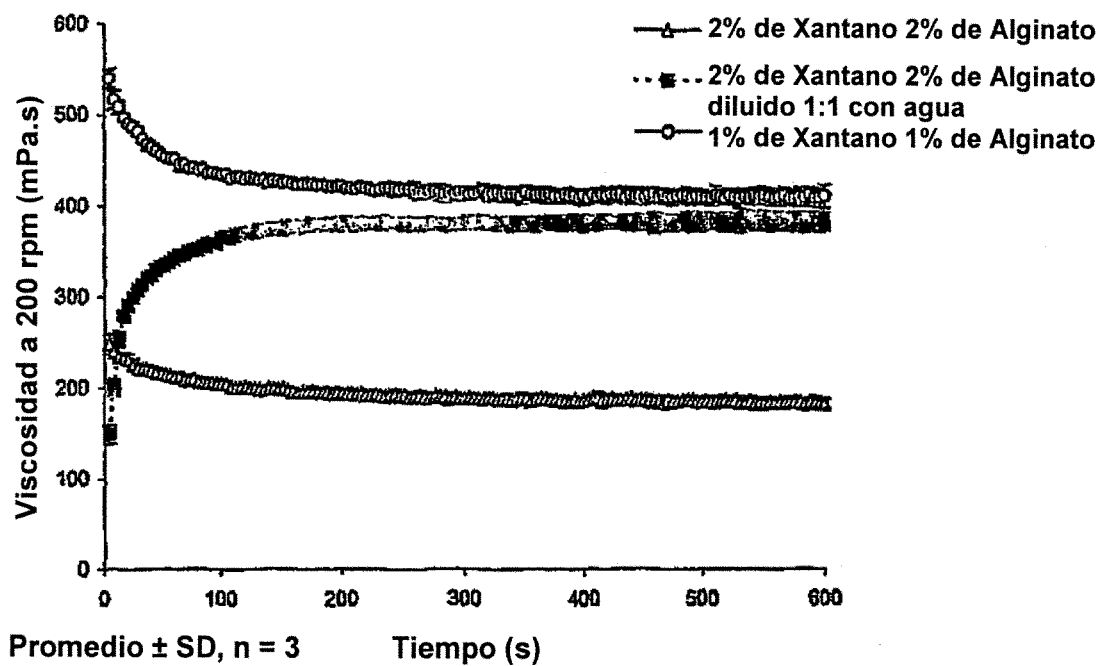
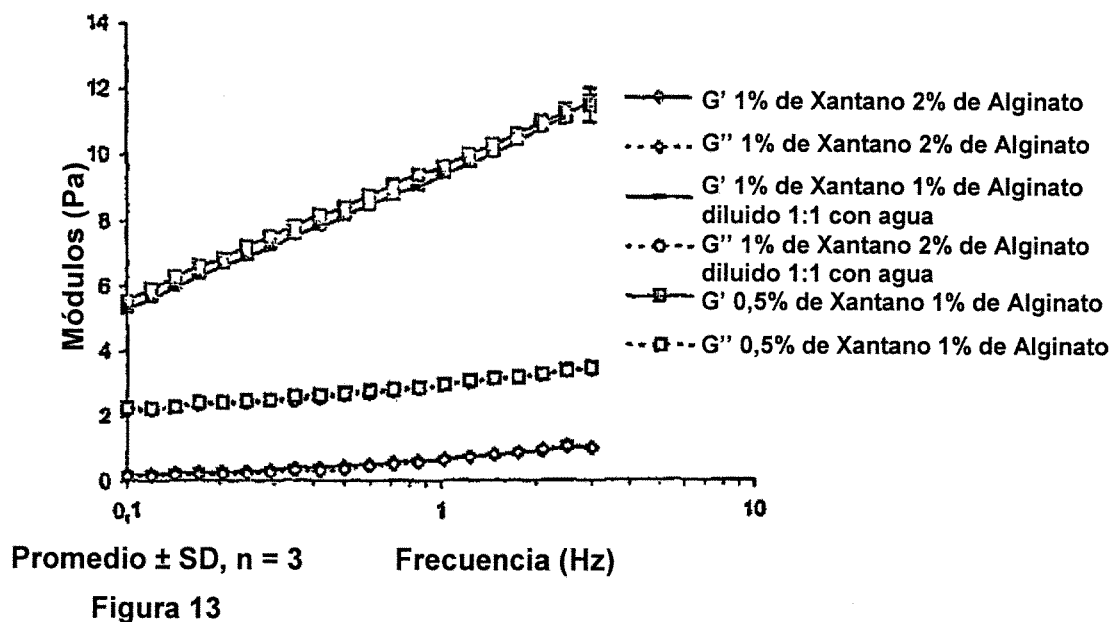
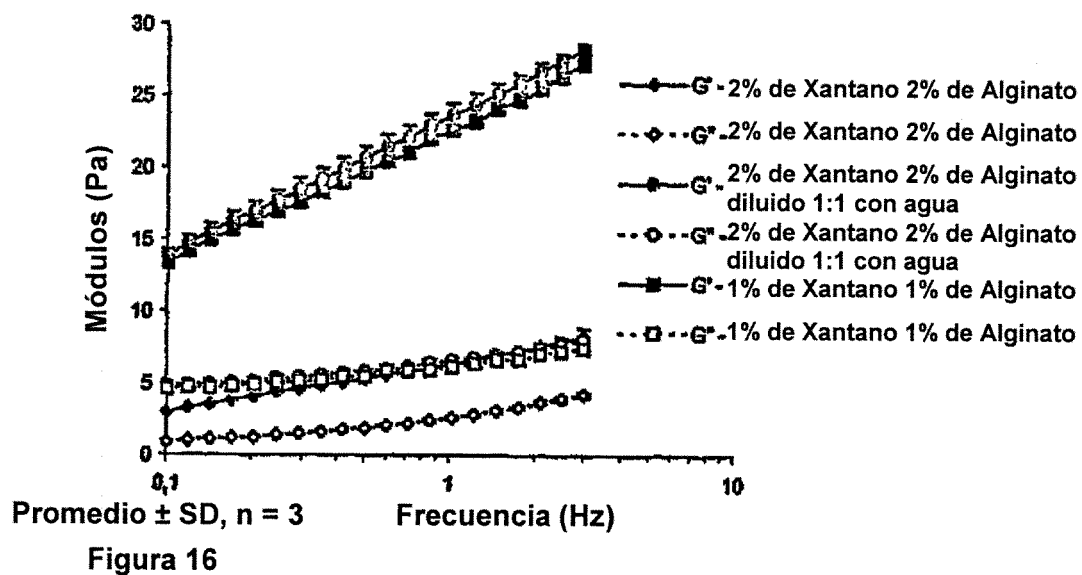
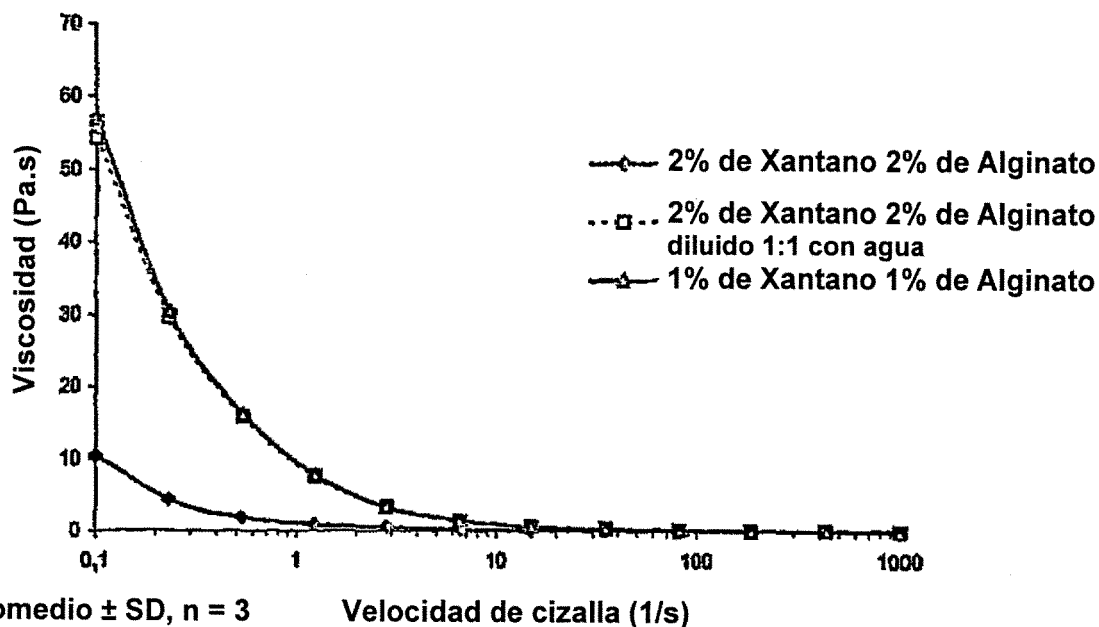
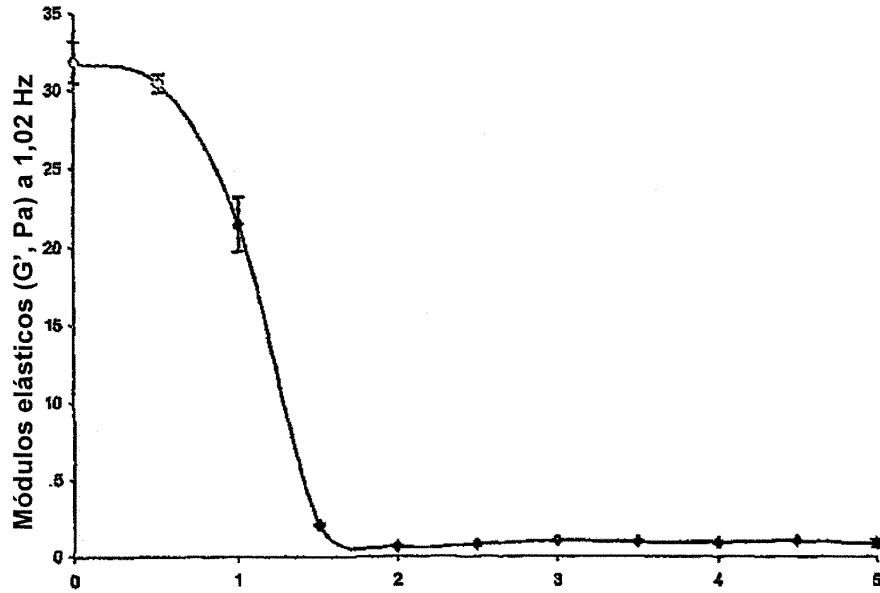


Figura 12

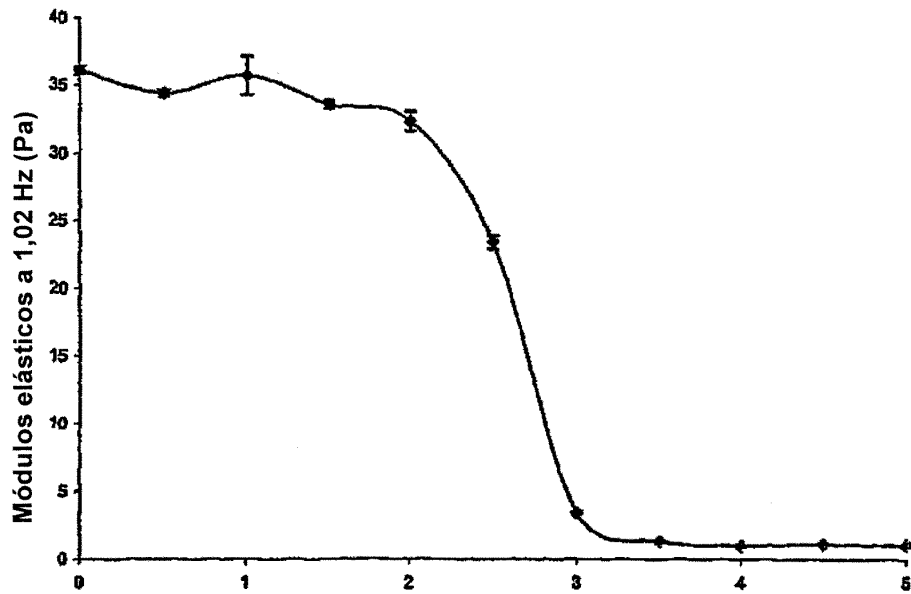






Promedio $\pm$ SD, n = 3 % p/p de alginato LFR 5/60 añadido

Figura 17



Promedio $\pm$ SD, n = 3 % p/p de alginato LFR 5/60 añadido

Figura 18

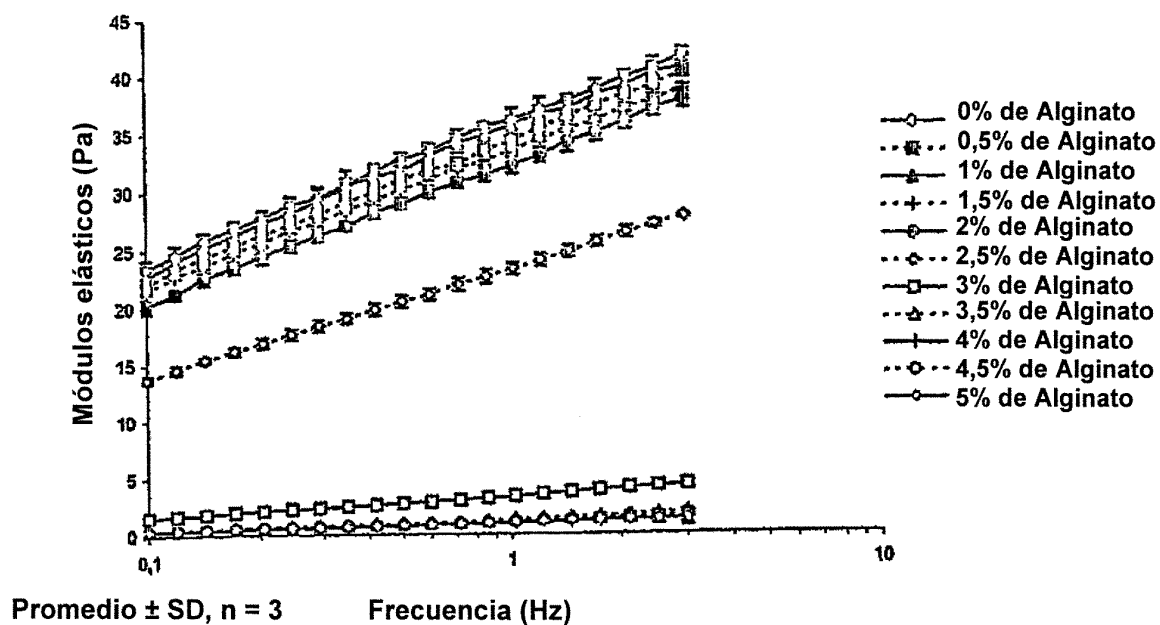


Figura 19 NaCl 0,5% p/p

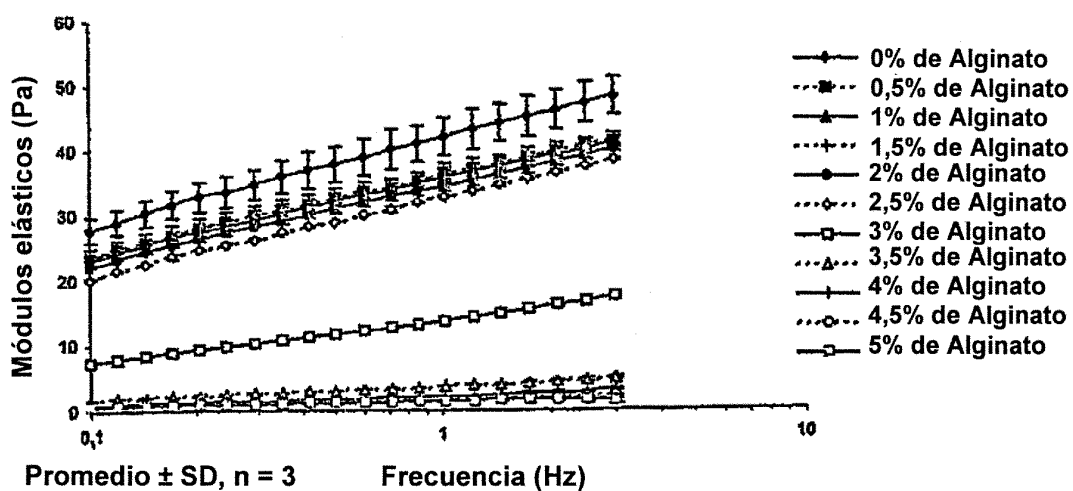


Figura 20 NaCl 1% p/p

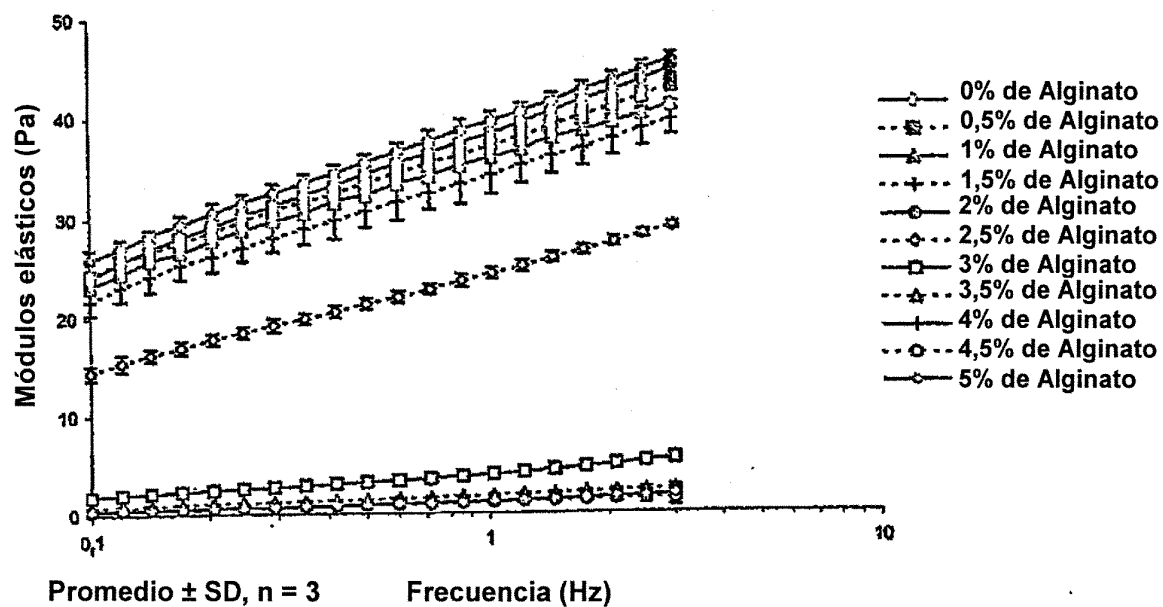


Figura 21 KCl 0,638% p/p

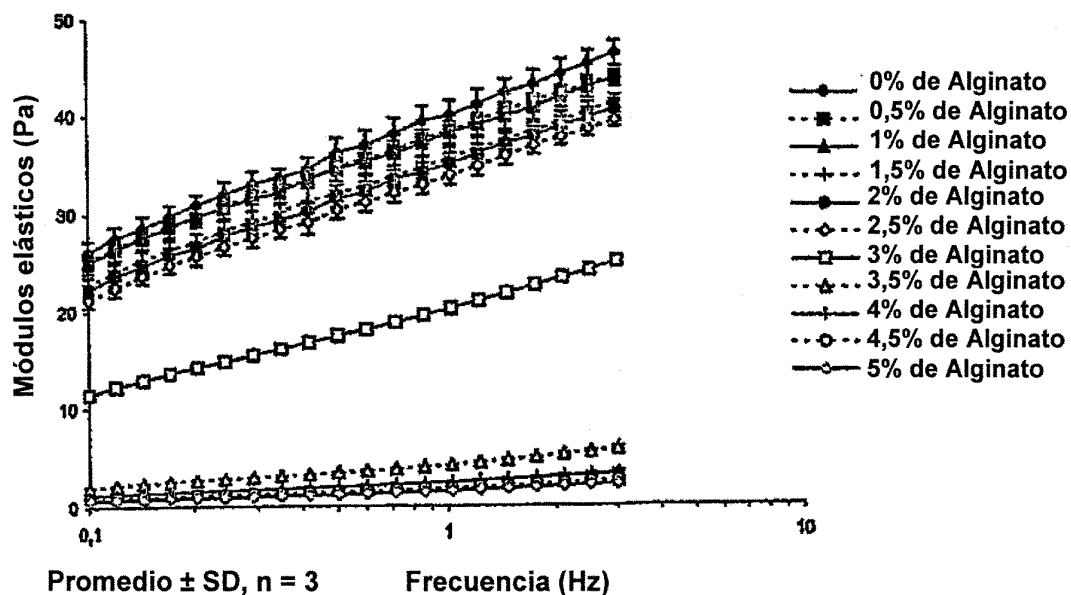


Figura 22 KCl 1,276% p/p

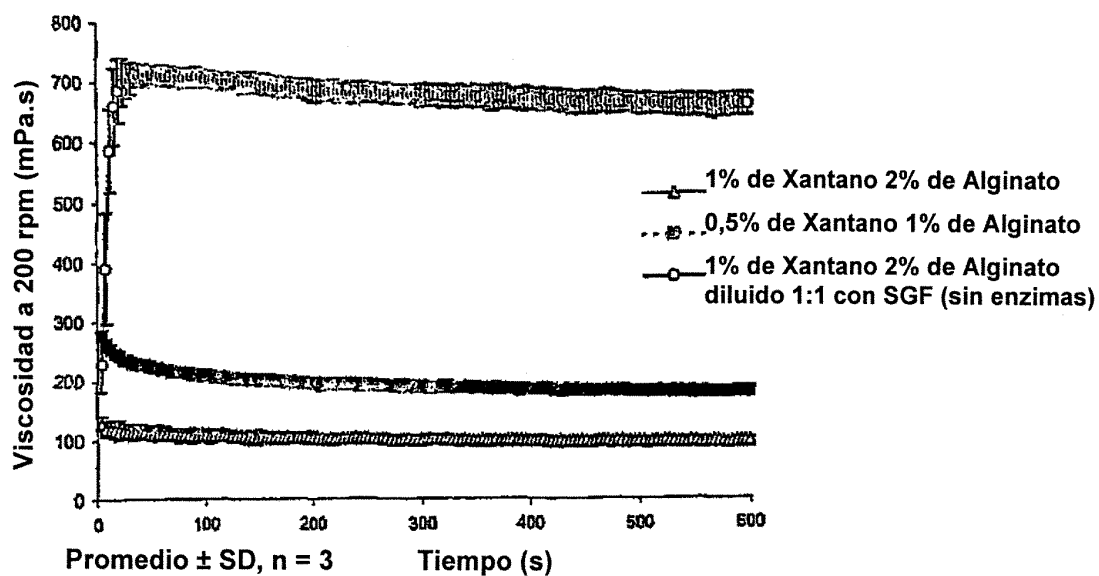


Figura 23

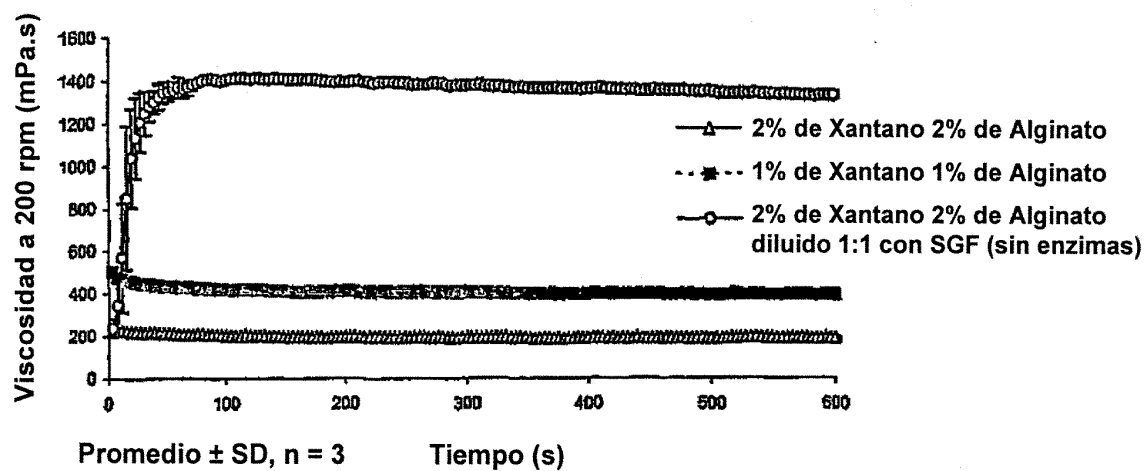


Figura 24

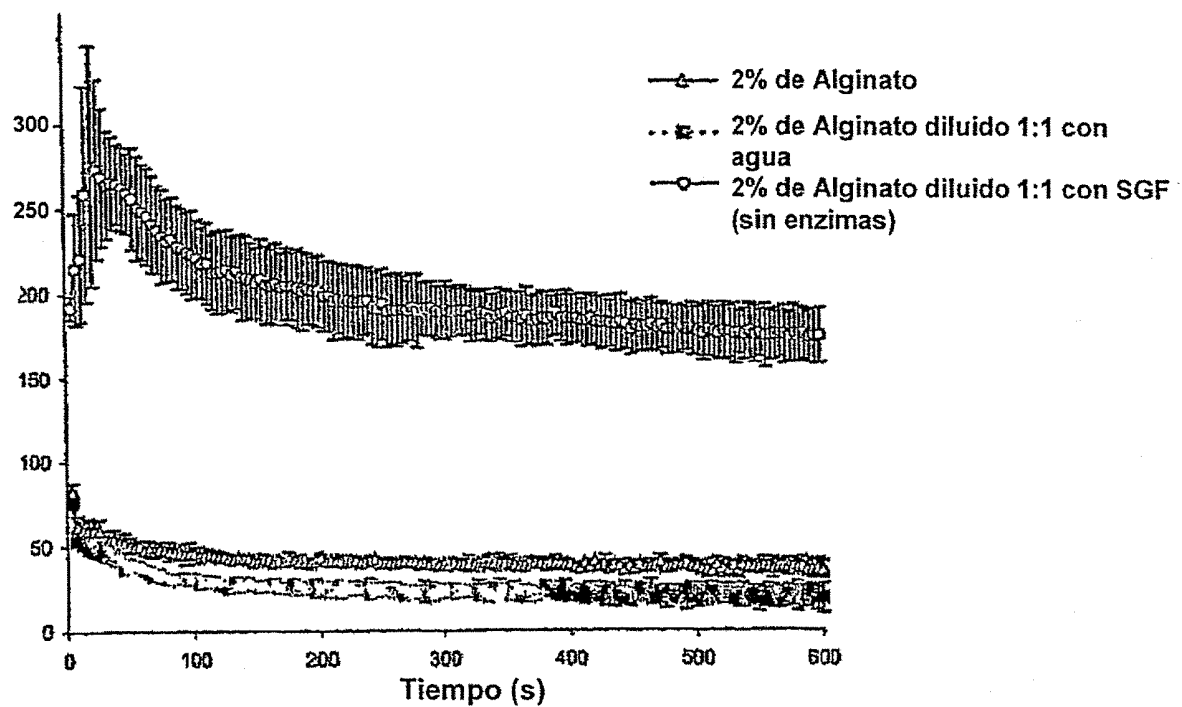


Figura 25

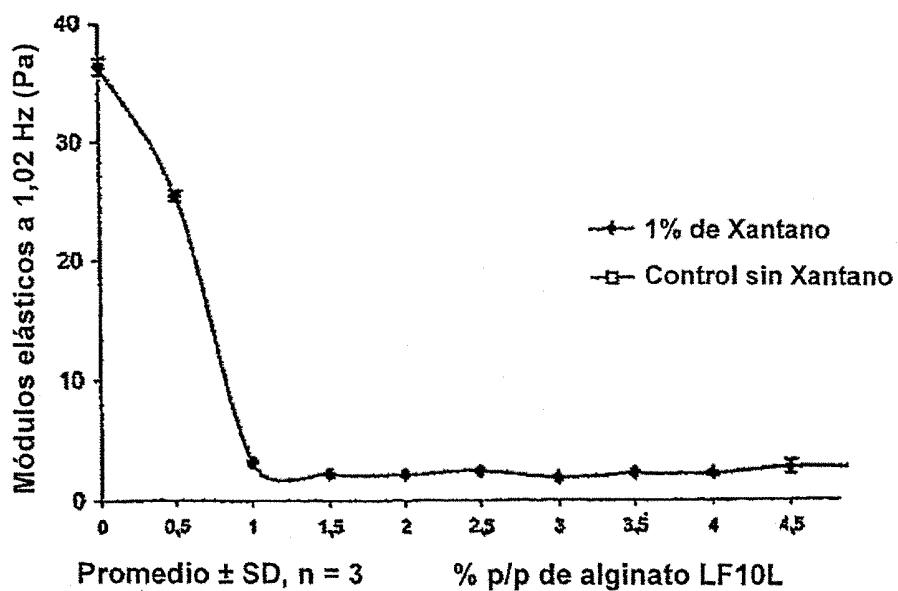


Figura 26

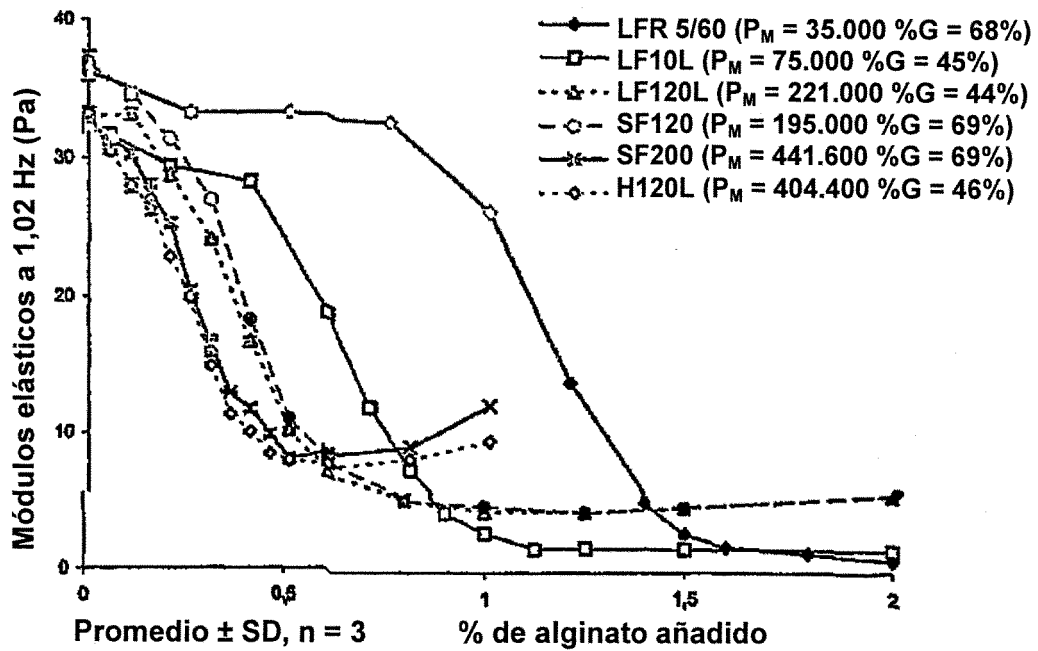


Figura 27 Los efectos de añadir diferentes alginatos a una solución de xantano del 1%

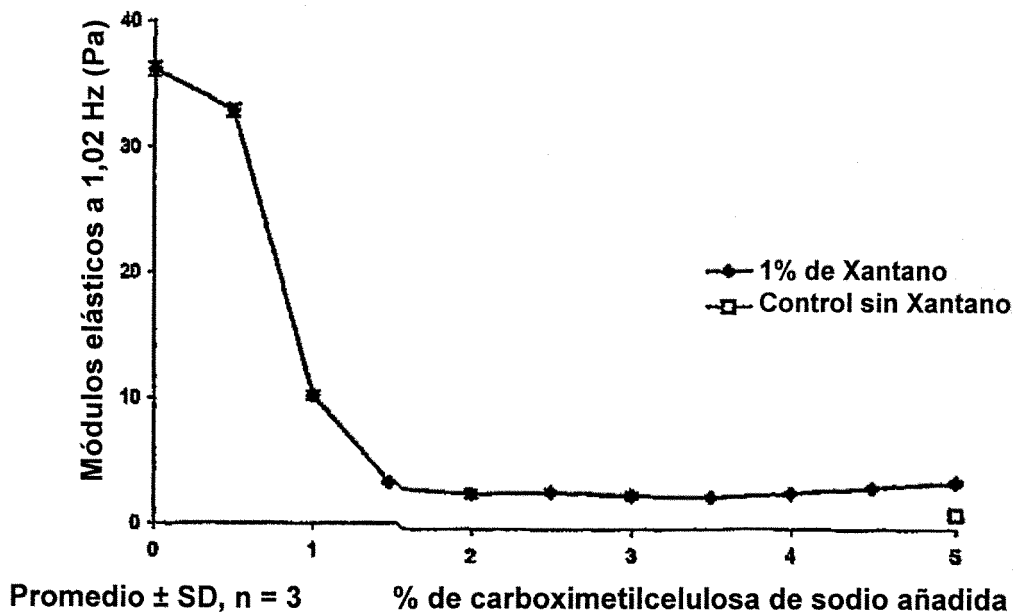


Figura 28 El efecto de añadir concentraciones crecientes de carboximetilcelulosa de sodio (calidad de baja viscosidad) en la reología oscilatoria de una solución de xantano del 1%. Un control que contiene solo carboximetilcelulosa de sodio se incluye para su comparación

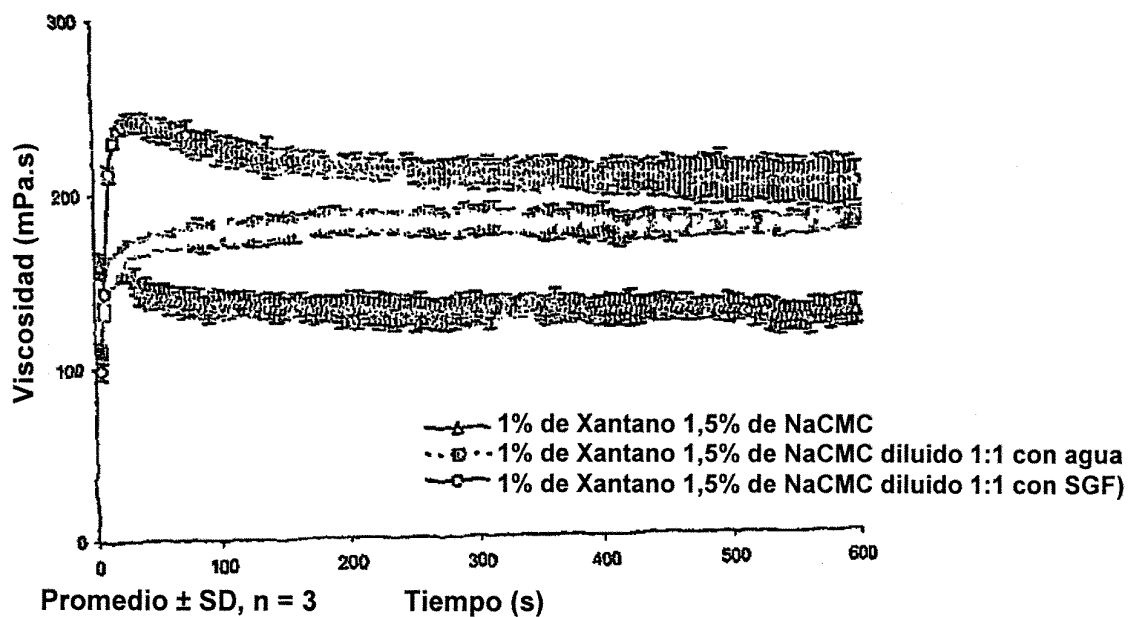


Figura 29 Un perfil (viscosidad) de RVA de los efectos de dilución con agua y SGF (USP) en una formulación que contiene 1% de xantano y 1,5% de carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC)

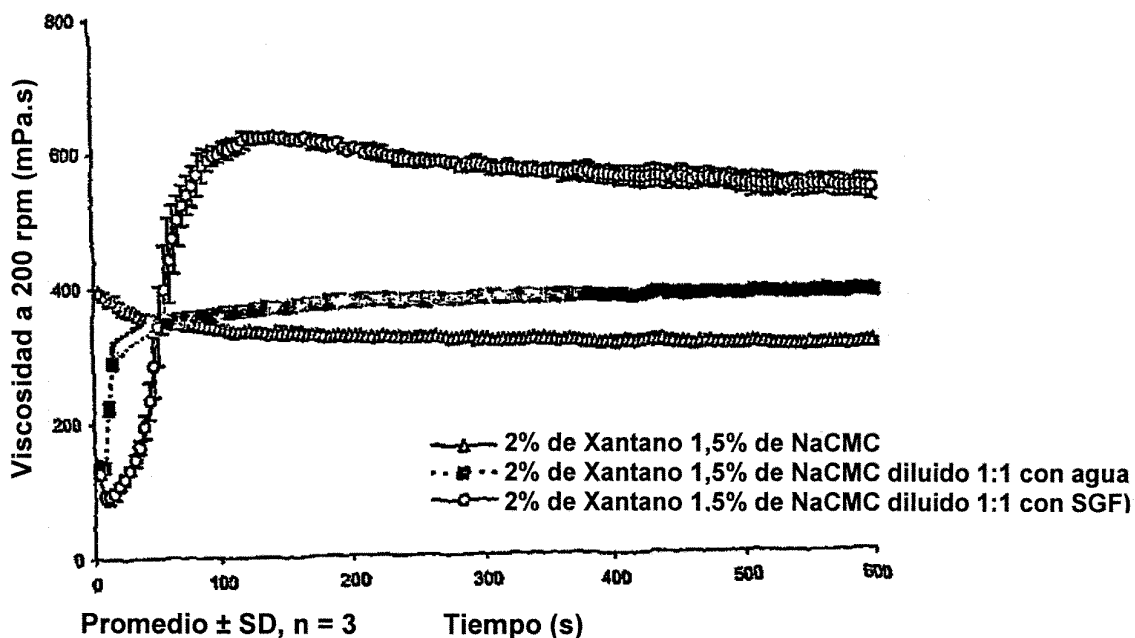


Figura 30 Un perfil (viscosidad) de RVA de los efectos de dilución con agua y SGF (USP) en una formulación que contiene 2% de xantano y 1,5% de carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC)

diluido 1:1 con SGF

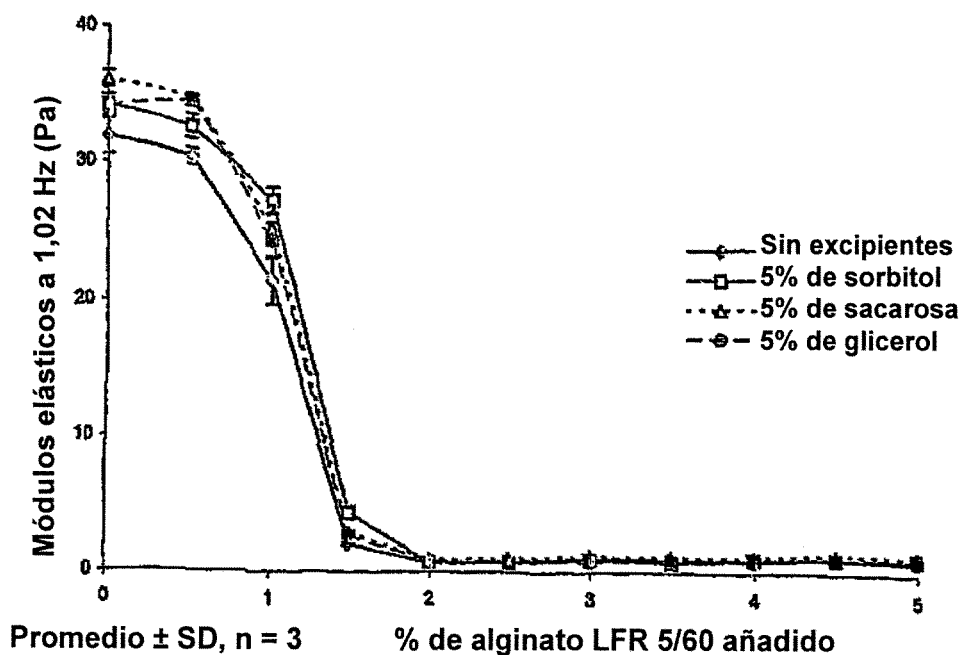


Figura 31 Los efectos de añadir cantidades crecientes de alginato a una solución de xantano del 1% en presencia de tres excipientes farmacéuticos comunes

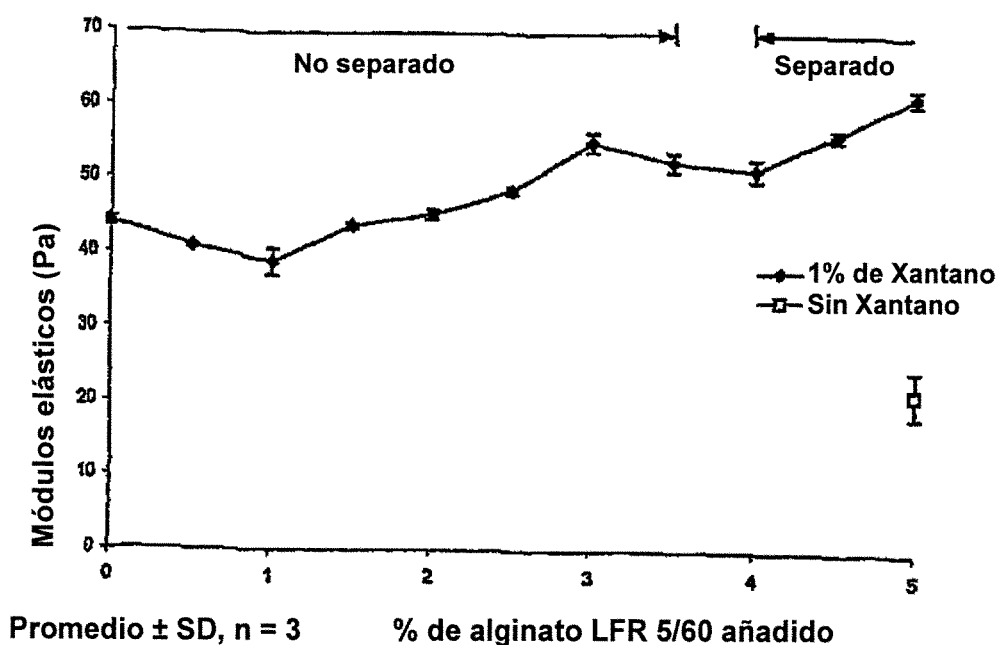


Figura 32 El efecto de añadir concentraciones crecientes de alginato a una solución de xantano del 1% en presencia de cloruro de magnesio del 0,771%

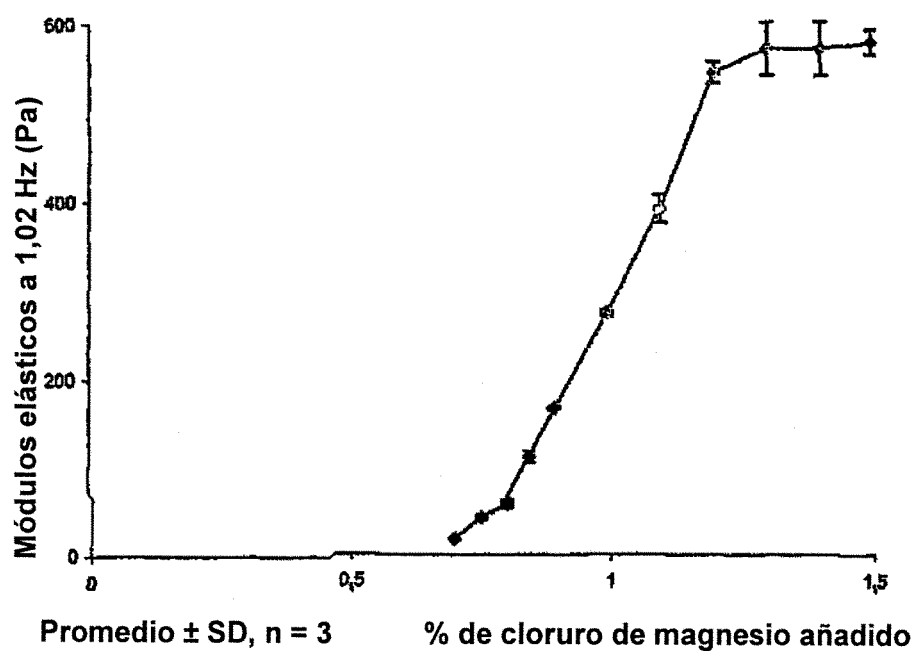


Figura 33 Los efectos de cloruro de magnesio en los módulos elásticos de LFR 5/60

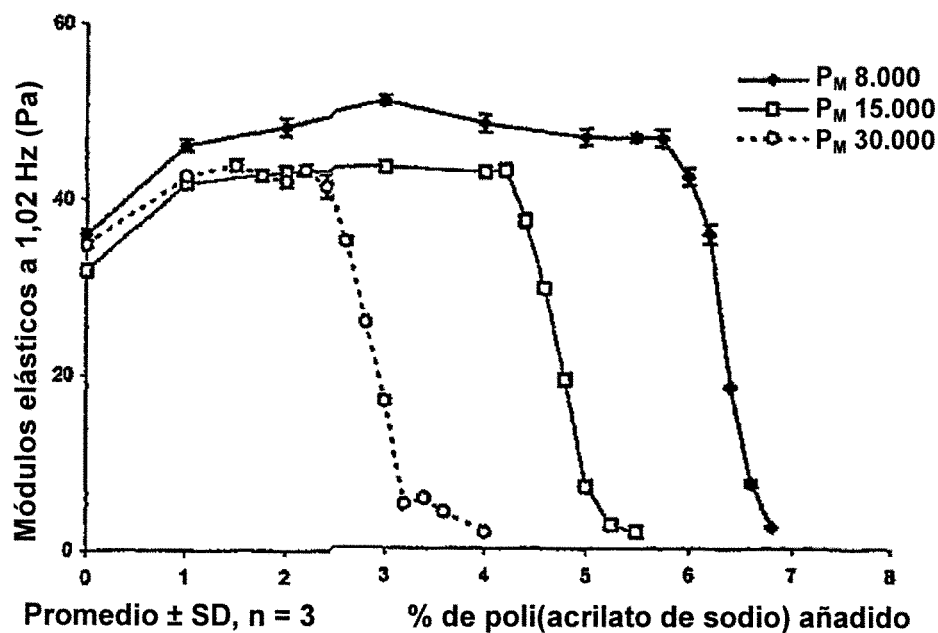


Figura 34 El efecto de añadir poli(ácido acrílico, sal de sodio) de varios pesos moleculares a xantano del 1%

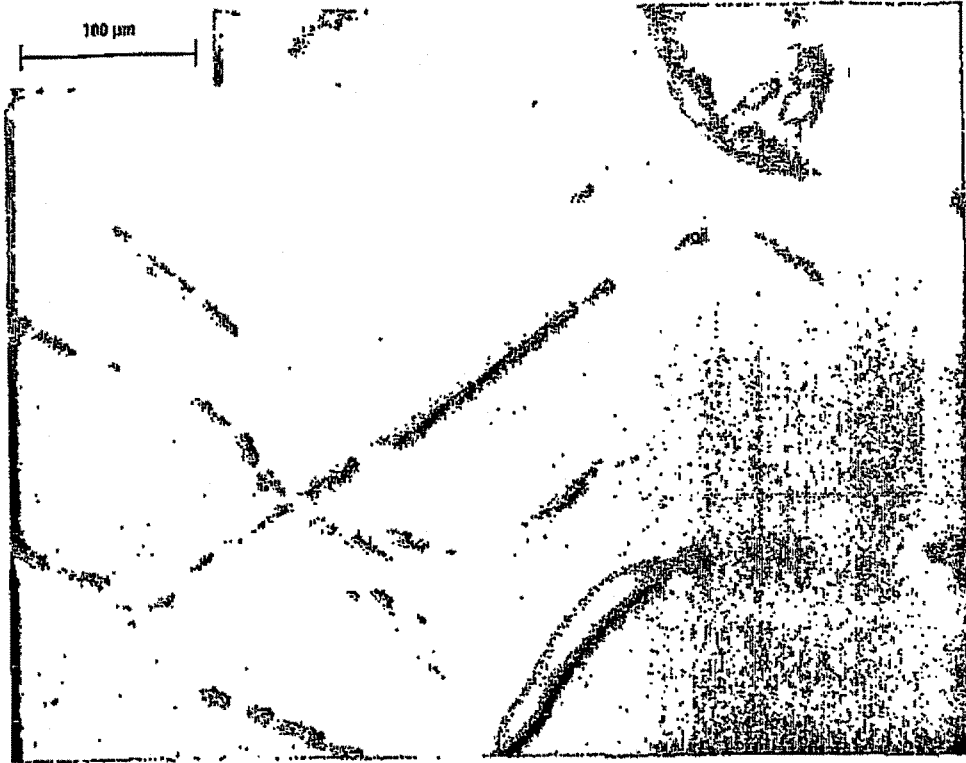


Figura 35 Imagen de microscopio polar cruzado de campo claro

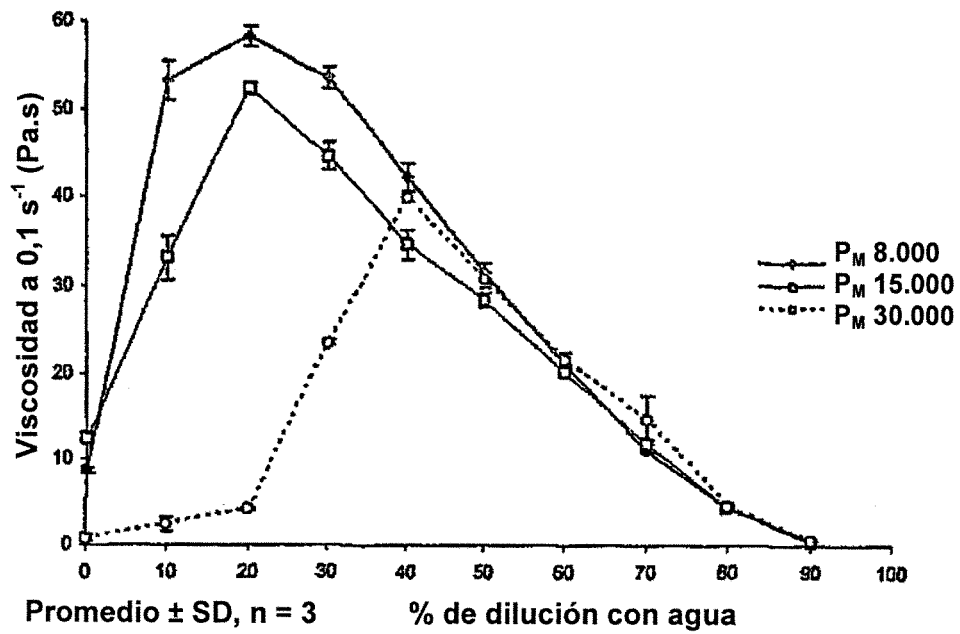


Figura 36 La viscosidad de un número de muestras de 1% de xantano y poli(ácidos acrílicos, sal de sodio) a $0,1 \text{ s}^{-1}$, cuando se sometieron a diferentes grados de dilución.

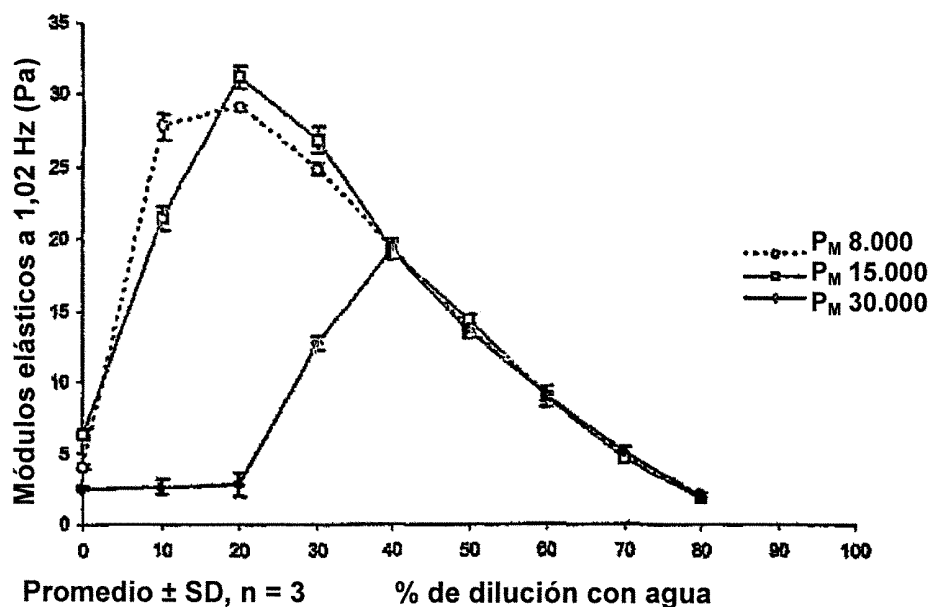


Figura 37 El módulo elástico de un número de muestras de xantano del 1% y poli(ácidos acrílicos, sal de sodio) a 1,02 Hz, cuando se sometieron a diferentes grados de dilución. El módulo elástico fue inmedible a una dilución del 90%.

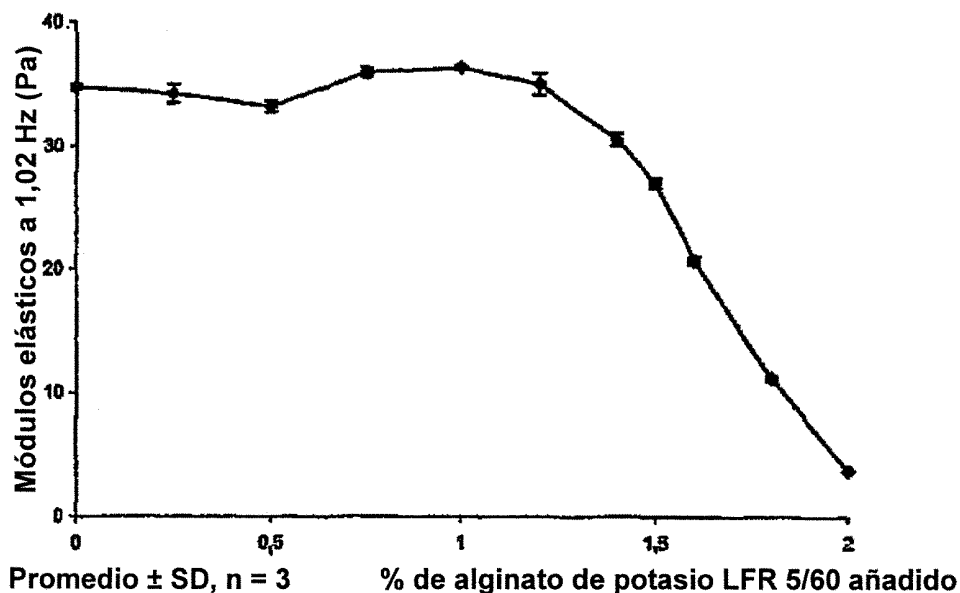


Figura 38 El efecto de añadir alginato de potasio a una solución de xantano del 1%

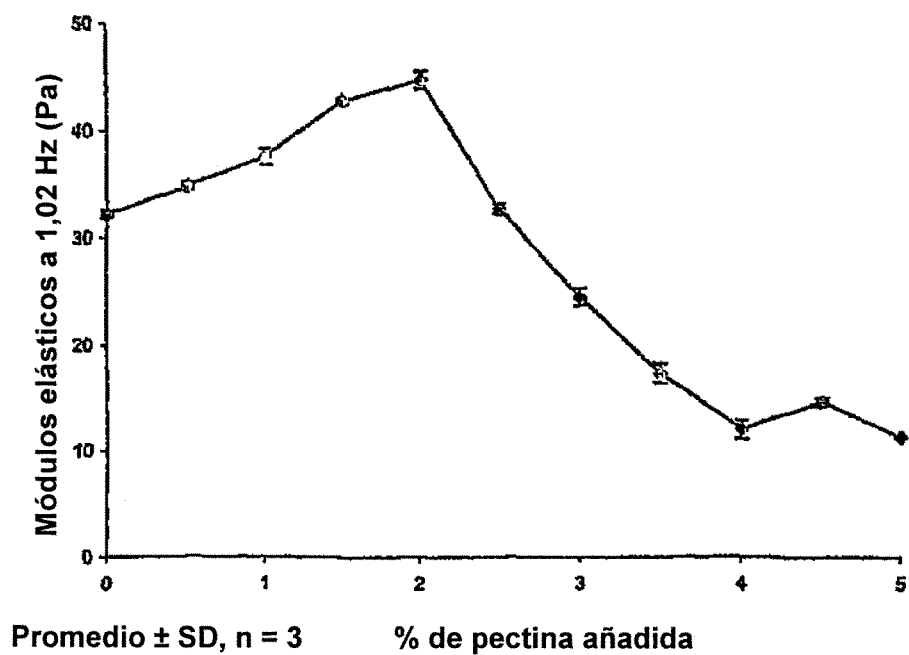


Figura 39 Los efectos de añadir una pectina amidada de metoxilo bajo de viscosidad media a una solución de xantano del 1%

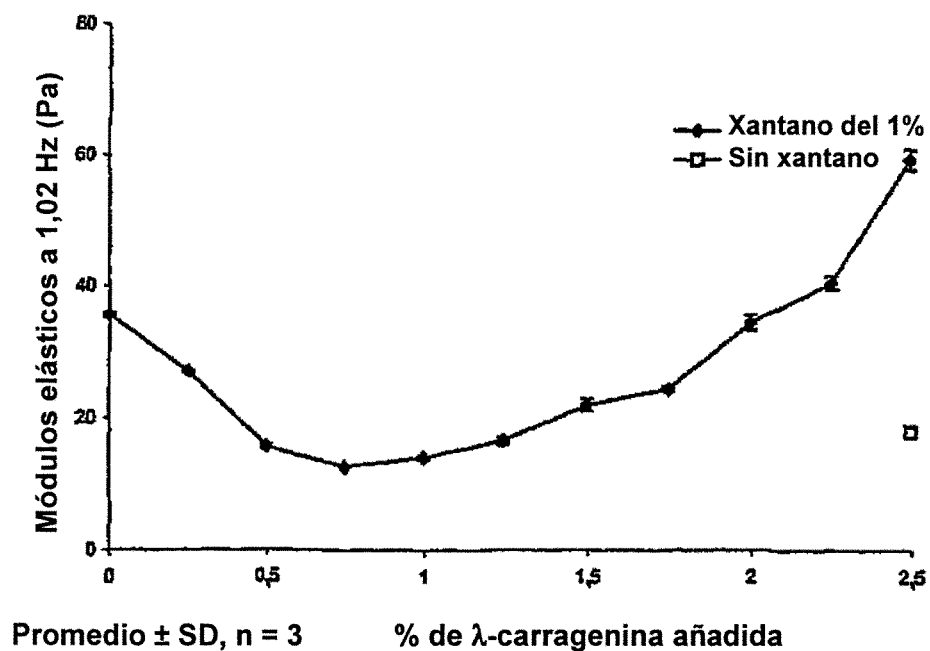


Figura 40 Los efectos de añadir una λ -carragenina de viscosidad baja/media a una solución de xantano del 1%

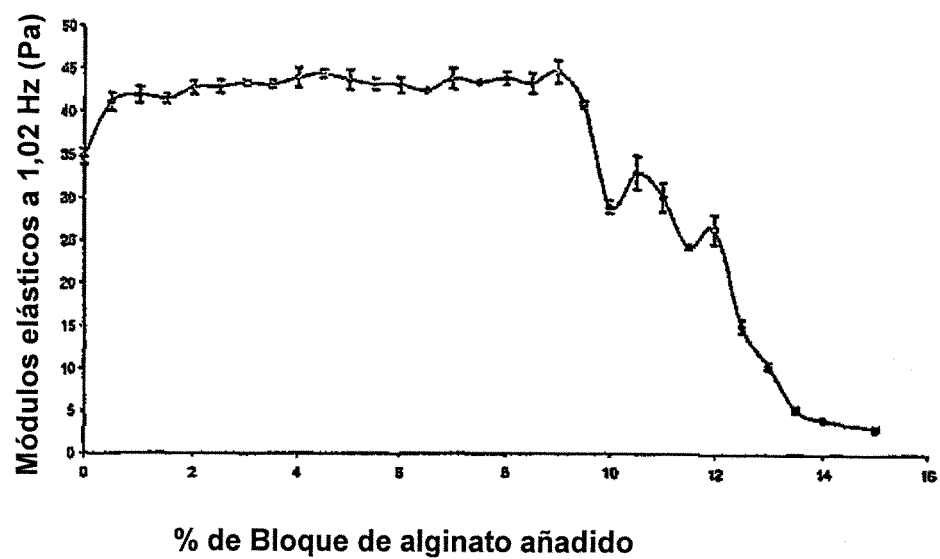


Figura 41 El efecto en el módulo elástico (G') a 1,02 Hz, de añadir “Bloque” de alginato de sodio a una mezcla de xantano del 1% (promedio $\pm$ SD, $n = 3$)