



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 890**

51 Int. Cl.:  
**A61L 15/28** (2006.01)  
**C08J 9/08** (2006.01)  
**A61L 27/20** (2006.01)  
**A23L 1/00** (2006.01)  
**A23L 1/05** (2006.01)  
**A61L 26/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04769256 .1**  
96 Fecha de presentación : **02.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1663326**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Espuma gelificada a base de biopolímero.**

30 Prioridad: **08.09.2003 US 501500 P**  
**09.10.2003 US 510063 P**  
**18.02.2004 US 545700 P**  
**30.06.2004 US 584357 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.08.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.08.2010**

73 Titular/es: **FMC Biopolymer AS.**  
**Tomtegt. 36**  
**3013 Drammen, NO**

72 Inventor/es: **Gaserod, Olav;**  
**Andersen, Peder, Oscar y**  
**Myrvold, Rolf**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 343 890 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Espuma gelificada a base de biopolímero.

**5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a espumas gelificadas de biopolímeros. En particular, esta invención se refiere a un método para producir espumas gelificadas secas de biopolímeros, a las espumas gelificadas secas resultantes y a los usos de las espumas gelificadas secas en, por ejemplo, aplicaciones biomédicas tales como apósitos para heridas, sistemas de transporte de liberación controlada, usos en las áreas de alimentos y cuidados personales, como cosméticos e higiene oral.

**Antecedentes de la invención**

15 Las espumas de biopolímeros, especialmente las espumas que contienen alginato gelificado, se han descrito en aplicaciones tales como apósitos para heridas, sistemas de transporte de liberación controlada, cultivo celular, medios barrera para prevenir la adherencia de tejidos e implantes bioabsorbibles. Sin embargo, estas espumas son frágiles, difíciles de manipular y/o difíciles de fabricar, siendo necesaria la utilización de equipos caros como liofilizadores.

20 Dos funciones importantes de los apósitos quirúrgicos o para heridas son la capacidad de absorber y contener líquidos y la capacidad de absorber y transferir las exudaciones de la herida fuera del lugar de la misma. Sin embargo, ya que la curación de la herida aumenta al mantener el lecho de la misma húmedo, un apósito para heridas deberá absorber y transferir las exudaciones lejos de la superficie de la herida sin desecar el lecho de la misma. Además, el apósito para la herida deberá separarse de la herida fácilmente para que su eliminación no dañe los tejidos recién formados.

Por ejemplo, Eagles, patente estadounidense n.º 5.80.777, y Bakis, patente estadounidense n.º 5.851.461, revelan métodos de producción de espumas gelificadas de polisacáridos que pueden usarse como apósitos para heridas. Sin embargo, se tiene poco o ningún control sobre el tamaño de la espuma y los productos resultantes son relativamente difíciles de manipular. También se han empleado espumas de poliuretanos como apósitos para heridas, pero estas espumas no contienen biomateriales y, en consecuencia, no son absorbibles cuando se emplean en implantes. Eccard, patente publicada estadounidense n.º 2003/0180242, revela espumas poliméricas sólidas, pero la preparación de la espuma requiere calentamiento y enfriamiento de la mezcla de reacción para formar la espuma.

35 En WO 94/17137 se describen esponjas (espumas) producidas con hidrocoloides mediante la expansión de geles de los mismos. Las espumas tienen propiedades que pueden modificarse, como la absorción de agua, biodegradabilidad, tamaño de poro y estructura. Pueden producirse productos comestibles que podrían contener un plastificante comestible, un azúcar o sustituto de azúcar y posiblemente también un agente saborizante o potenciador del sabor. Las esponjas se producen preparando un gel de un hidrocoloide, ya sea sellándolo en un recipiente cerrado con un líquido de composición similar, poniendo el recipiente bajo presión y liberando abruptamente la presión, seguido de liofilización, o mediante la incorporación a dicho gel de un microorganismo adecuado, como una levadura, induciendo la fermentación en presencia de un medio nutriente adecuado, de forma que el dióxido de carbono formado ocasione la expansión y formación de la espuma, que se procesa hasta obtener el producto final.

45 En consecuencia, existe la necesidad de una espuma gelificada que comprenda biomateriales, que tenga una alta absorbencia, sea fácil de fabricar y manipular, y no requiera un equipo caro (como por ejemplo liofilizadores) para su fabricación.

**Resumen de la invención**

50 En un aspecto, la invención es un método de formación de una espuma gelificada seca, como se describe en la reivindicación 1. Las espumas gelificadas secas son suaves y flexibles, pero poseen una alta absorbencia y resistencia en estado húmedo. El método puede producir una espuma con un pH fisiológico. El método permite el control de la velocidad de gelificación y produce una espuma gelificada seca mecánicamente homogénea. Además, el método no requiere equipos caros, del tipo de liofilizadores.

Según la presente invención, se ofrece un método para la formación de una espuma gelificada seca, que comprende los siguientes pasos:

60 a) formación de una dispersión acuosa que comprende los siguientes ingredientes: un polímero formador de geles seleccionado entre el grupo que comprende alginatos, sustancias pécticas, carragenanos, alginatos glicólicos, y mezclas de los mismos,

un agente gelificante;

65 un plastificante soluble en agua;

opcionalmente, un agente formador de espuma;

opcionalmente, un aditivo;

un modificador del pH;

5 agua;

en donde el polímero gelificante se disuelve en el agua, y el agente gelificante se dispersa en la misma;

10 b) formando una espuma a partir de la dispersión, y después de terminarse la formación de la espuma, formando una espuma gelificada; y

c) secando la espuma gelificada para formar la espuma gelificada seca;

15 en donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende más del 50% (p/p) del plastificante, y donde los sitios gelificantes de reacción del polímero gelificante están distribuidos homogéneamente a través de la fase sólida de la espuma gelificada.

20 Un polímero gelificante preferido es el alginato. Un agente gelificante preferido es el carbonato de calcio. Los plastificantes solubles en agua preferidos son glicerina, sorbitol y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los agentes formadores de espumas preferidos son agentes poliméricos formadores de espumas solubles en agua, más preferiblemente hidroxilpropilmetil celulosa. Un modificador del pH preferido es glucono delta lactona. El secado de la espuma gelificada puede hacerse a temperatura ambiente o a una temperatura mayor y no requiere liofilización.

25 La invención también incluye una espuma gelificada seca producida por un método de la invención.

30 En otro aspecto, la invención ofrece una espuma gelificada seca, como se describe en la reivindicación 38, que comprende un polímero gelificante seleccionado entre el grupo que comprende alginatos, sustancias pécticas, carragenanos, alginatos glicólicos, y mezclas de los mismos, reticulados con un catión polivalente y un plastificante soluble en agua, en donde la relación entre el plastificante y el alginato es 10:1 a 2:1, y donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende más del 50% (p/p) de plastificante y donde los sitios gelificantes de reacción del polímero gelificante están distribuidos homogéneamente a través de la fase sólida de la espuma gelificada.

35 Como se describe a continuación, las espumas gelificadas secas de la invención tienen muchas aplicaciones. Podrían usarse como apósitos para heridas. También podrían usarse en la higiene oral, en alimentos y cosméticos, y como sistemas de transporte de agentes benéficos. En el presente se describen otras aplicaciones.

40 En otra realización se ofrece un sistema de transporte que comprende una espuma gelificada seca de la invención.

En otra realización adicional, la invención ofrece un sistema de replicación de un cultivo celular que comprende una espuma seca de la invención y las células replicantes se encuentran en la espuma.

45 Una realización adicional de la invención ofrece un implante bioabsorbible que comprende una espuma gelificada seca de la invención y un agente benéfico, células replicantes, o una mezcla de los mismos en dicha espuma.

Otra realización de la invención ofrece un método de transporte de un agente cosmético a la piel humana, y el método comprende el paso de aplicación de una espuma gelificada seca de la invención a la piel humana y al menos la hidratación parcial de la espuma gelificada seca.

50 También según la invención se ofrece un método de preparación de un apósito para heridas que comprende el paso de preparación de una espuma gelificada seca mediante el método de la invención, y colocación de la espuma gelificada seca sobre un sustrato, en donde el sustrato es un artículo tejido o no tejido, una película u otra espuma gelificada seca.

## 55 **Breve descripción de los dibujos**

60 En la Figura 1 se muestra la absorbancia del fluido fisiológico modelo como función del tiempo por una espuma gelificada seca perforada y por una espuma gelificada seca no perforada.

En la Figura 2 se muestra la absorbancia de leche y agua por espumas gelificadas secas con o sin azúcares.

## **Descripción detallada de la invención**

65 En la especificación, ejemplos y reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes dados son porcentajes en peso. Excepto cuando así se indique en el contexto, términos tales como “polímero gelificante”, “biopolímero gelificante”, “agente de gelificación”, “plastificante soluble en agua”, “agente formador de espumas”, “modificador del pH”, “catión divalente”, “catión polivalente”, “co-aglutinante”, “aditivo”, “agente benéfico”, “agente

## ES 2 343 890 T3

cosmético”, “humectante” y términos similares, también se refieren a mezclas de dichos materiales. Todas las temperaturas se dan en °C (centígrados), a menos que se indique lo contrario.

En un aspecto, la invención es un método de formación de una espuma gelificada seca, como se describe en la reivindicación 1, usando un agente gelificante, un plastificante soluble en agua; opcionalmente, un agente formador de espumas; un modificador del pH; y un biopolímero gelificante seleccionado entre el grupo formado por alginatos, pectina, carragenanos, alginatos glicólicos, y mezclas de los mismos. La invención incluye también aplicaciones de estas espumas gelificadas secas como se revela aquí.

### 10 *Ingredientes*

#### *Polímero gelificante*

15 El polímero gelificante es un biopolímero soluble en agua seleccionado entre alginatos, sustancias pécticas, carragenanos, alginatos glicólicos y mezclas de los mismos.

20 Los alginatos son sales del ácido algínico. Dicho ácido, obtenido de las algas marinas, es un ácido poliurónico formado por dos ácidos urónicos: ácido D-manurónico y ácido L-gulurónico. La relación entre estos dos ácidos varía con factores tales como la especie de las algas marinas, la edad de la planta y la parte del alga marina (por ejemplo, tallo, hoja).

25 El ácido algínico es sustancialmente insoluble en agua. Forma sales solubles en agua con metales alcalinos, como sodio, potasio, y litio; magnesio, amonio, y los cationes amónicos sustituidos derivados de aminas inferiores, tales como metilamina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Las sales son solubles en medios acuosos con pH mayor de 4, pero se convierten al ácido algínico cuando el pH es inferior a 4. Se forma un alginato insoluble en agua si ciertos cationes polivalentes, especialmente calcio, bario, estroncio, zinc, cobre(+2), aluminio y mezclas de los mismos están presentes en el medio en concentraciones apropiadas.

30 Las sales de alginato insolubles en agua, donde el catión principal es calcio, se encuentran en las frondas y tallos de las algas marinas de la clase Phaeophyceae, ejemplos de la cual son *Fucus vesiculosus*, *Fucus spiralis*, *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*, *Alaria esculenta*, *Eclonia maxima*, *Lessonia nigrescens*, *Lessonia trabeculata*, *Laminaria japónica*, *Durvillea antarctica*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria longicuris*, *Laminaria digitata*, *Laminaria saccharina*, *Laminaria cloustoni* y *Saragassum sp.* Son muy conocidos los métodos de recuperación del ácido algínico y sus sales solubles en agua, especialmente el alginato de sodio, a partir de fuentes naturales, y se describen, por ejemplo, en Green, patente estadounidense n.º 2.036.934 y Le Gloahec, patente estadounidense n.º 2.128.551.

40 El alginato puede hacerse reaccionar con un óxido de alquileno, como óxido de etileno u óxido de propileno, para formar un alginato glicólico. El glicol se une al alginato a través de los grupos carboxílicos. Típicamente el alginato se hace reaccionar con óxido de propileno para formar alginato de propilenglicol (APG). La preparación del alginato de propilenglicol se revela en Strong, patente estadounidense n.º 3.948.881, Pettitt, patente estadounidense n.º 3.772.266 y Steiner, patente estadounidense n.º 2.426.125. Preferiblemente, el alginato de propilenglicol tendrá un índice de esterificación del 40% al 95%, y más preferiblemente del 70% al 95%. Podrán también emplearse mezclas de alginatos de propilenglicol con diferentes pesos moleculares para producir un mayor grado de estabilidad en la espuma húmeda.

45 Las sustancias pécticas incluyen pectinas y pectatos. La pectina es un polisacárido de ocurrencia natural que se encuentra en las raíces, tallos, hojas y frutos de diversas plantas, especialmente la cáscara de los cítricos como limas, limones, pomelos y naranjas. Las pectinas contienen unidades poliméricas derivadas del ácido D-galacturónico. Alrededor del 20% al 60% de las unidades derivadas del ácido D-galacturónico, dependiendo de la fuente de la pectina, están esterificadas con grupos metilo. Estas se conocen comercialmente como pectinas con alto contenido de grupos metoxi y pectinas con bajo contenido de grupos metoxi, y las últimas también incluyen las pectinas amidadas. El pectato (pectinato) es una pectina completamente esterificada con hasta un 20% de las unidades derivadas del ácido D-galacturónico.

55 Con el término carragenanos nos referimos a un grupo de galactanos sulfatados extraídos del alga marina roja. Los carragenanos son cadenas lineales de unidades de D-galactopiranosil unidas mediante enlaces (1 →3) α-D y (1 →4) β-D-glucosídicos alternados. En parte, los carragenanos pueden distinguirse mediante el grado y posición de la sulfatación. La mayoría de las unidades de azúcar tienen uno o dos grupos sulfato esterificados a un grupo hidroxilo en los carbonos C-2 o C-6. Existen tres tipos principales de carragenanos, kappa-carragenano, iota-carragenano y lambda-carragenano. Los kappa-carragenanos producen geles rígidos resistentes, mientras que los preparados con productos iota son flácidos y flexibles. Los lambda-carragenanos no forman geles en agua. Un carragenano preferido es el iota-carragenano. Éste posee una unidad repetida de D-galactosa-4-sulfato-3,6-anhidro-D-galactosa-2-sulfato que ofrece un contenido de éster sulfato del 25 al 34%.

65 Un polímero gelificante preferido es el alginato. Cuando se emplea alginato como el polímero gelificante, la dispersión acuosa típicamente comprende 0,5%p a 10%p, preferiblemente 1% p a 6% p, más preferiblemente 2% p a 4% p del alginato. Esto produce una espuma gelificada seca que comprende 3% p a 45% p, preferiblemente 6% p a 37% p, más preferiblemente 12% p a 25% p de alginato, excluyendo el agua y los aditivos. Los alginatos adecuados tienen

## ES 2 343 890 T3

un peso-peso molecular promedio de 20.000 Daltons a 500.000 Daltons. El peso-peso molecular promedio se calcula determinando inicialmente la viscosidad intrínseca, y después usando la ecuación de Mark-Houwink Sakurada, como en Martinsen *et al.*; “*Comparison of Different Methods for Determination of Molecular Weights and Molecular Weight Distribution of Alginates*” (*Carbohydr. Polym.*, 15, 171-193, 1991).

5 El intervalo preferido de pesos moleculares puede depender de la aplicación de la espuma gelificada seca. Al emplearse un alginato con peso molecular más elevado, tal como un peso molecular de 300.000 Daltons, la espuma resultante puede rehumedecerse o rehidratarse fácilmente después de secarse. En aplicaciones donde se desea que la espuma gelificada seca se desintegre y/o disuelva en agua o en un medio acuoso, como en ciertas aplicaciones ali-  
10 menticias o farmacéuticas, podrían desearse pesos moleculares más bajos, tales como entre 20.000 Daltons y 150.000 Daltons. En aplicaciones donde no se desea que la espuma gelificada seca se desintegre en agua u otro medio acuoso, como en el caso de apósitos para heridas, podrían desearse pesos moleculares más altos, tales como entre 150.000 Daltons y 500.000 Daltons.

15 El alginato forma soluciones viscosas en agua. Sin embargo, cuando se emplean concentraciones de alginato más elevadas para preparar las dispersiones acuosas, podría ser necesario emplear un alginato de peso molecular más bajo, por ejemplo un alginato con un peso molecular de 150.000 en lugar de uno con un peso molecular de 300.000, para producir una dispersión procesable. Deberá usarse el alginato con el peso molecular más alto que produzca una dispersión procesable para producir espumas gelificadas secas con la resistencia mecánica más alta. Sin embargo,  
20 como se ha señalado anteriormente, en ciertas aplicaciones podría desearse usar un alginato con un peso molecular más bajo para producir una espuma gelificada seca que, por ejemplo, se desintegre y/o disuelva en agua fácilmente.

### *Agente gelificante*

25 El agente gelificante comprende un catión polivalente, típicamente un catión divalente y/o un catión trivalente, o una mezcla de cationes polivalentes capaces de gelificar el polímero gelificante. Por ejemplo, los cationes polivalentes adecuados incluyen calcio(2+), bario(2+), estroncio(2+), hierro(2+), zinc(2+), cobre(2+) y aluminio(3+). Los cationes preferidos son los cationes metálicos divalentes, más preferiblemente el catión calcio(2+).

30 Podrán emplearse como agente gelificante una sal o combinación de sales que ofrecen el catión polivalente gelificante deseado o una mezcla de cationes polivalentes, siempre y cuando la composición resultante no pueda formar un gel hasta que se añada el modificador del pH. El agente gelificante puede ser insoluble en agua, pero liberará un ión capaz de formar un gel en solución ácida, típicamente a un pH de 3 o mayor. Alternativamente, el agente gelificante puede ser soluble en agua, pero el ión capaz de formar un gel forma parte de un complejo y sólo queda disponible en  
35 condiciones ácidas. Entre los agentes gelificantes útiles figuran sales como las siguientes, sus hidratos y sus mezclas: carbonato de calcio, edetato disódico de calcio, oxalato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, citrato tricálcico, carbonato de estroncio, carbonato de bario, carbonato cúprico, carbonato de zinc, oxalato de zinc y fosfato de zinc. El zinc podría resultar benéfico en la curación de heridas y podría usarse, por ejemplo, en combinación con otro catión polivalente como el calcio. En WO 00/19979 se revela que las espumas gelificadas que comprenden cobre y zinc son más resistentes a los efectos perjudiciales de la esterilización. El bario podría hacer que la espuma gelificada seca fuese sustancialmente más opaca a los rayos X, de forma que podría usarse como implante médico en la radiografía.

Los agentes gelificantes preferidos son aquellos que también producen un efecto de amortiguación y/o consu-  
45 men ácido al liberarse el catión polivalente. Por ejemplo, estos agentes incluyen bicarbonatos, carbonates y fosfatos, preferiblemente carbonates. Un agente gelificante preferido, especialmente para alginato, sustancias pécticas y iota-carragenano, es el carbonato de calcio. Dicha sustancia no sólo proporciona el catión necesario para la formación de geles, también podría proporcionar una espuma gelificada con un pH entre 4 y 8, que es deseable en ciertas aplicaciones, como la curación de heridas y el crecimiento celular. El ión aluminio es útil en los alginatos gelificantes de glicol, que típicamente no se gelifican con el ión calcio.

50 La concentración del agente gelificante podrá controlarse para que la espuma gelificada producida contenga sitios gelificantes que no hayan reaccionado con cationes divalentes; esto es, el catión polivalente o mezcla de cationes polivalentes está presente en una cantidad molar inferior a la requerida para saturar el 100% de los sitios gelificantes del polímero gelificante. Por ejemplo, cuando está presente un número suficiente de cationes polivalentes para hacer  
55 reaccionar todos los sitios gelificantes disponibles (unidades de ácido L-gulurónico en el caso del alginato, unidades de ácido D-galacturónico en el caso de sustancias pectínicas), se satura todo el polímero gelificante.

Por ejemplo, se considera que la cantidad de catión requerido para saturar completamente los sitios de gelificación del alginato es 1 mol de catión divalente por cada 2 moles de ácido L-gulurónico en el polímero gelificante o 1 mol de catión trivalente por cada 3 moles de ácido L-gulurónico en el alginato cuando sólo se emplea un catión divalente o un catión trivalente en la gelificación. Cuando se emplea una mezcla de catión o cationes divalentes y un catión o cationes trivalentes, las cantidades requeridas para saturar el alginato podrían determinarse ya que un catión divalente ocupa dos sitios de gelificación y un catión trivalente ocupa tres. Por lo tanto, cualquier cantidad menor que ésta se considera que es una cantidad menor que la requerida para saturar completamente los sitios gelificantes del alginato.  
65 Típicamente, el catión o cationes añadidos son suficientes para saturar del 10% al 200%.

La saturación podría depender de la aplicación de la espuma gelificada seca. En aquellas aplicaciones en donde se desea que la espuma gelificada seca se desintegre y/o se disuelva en agua o medio acuoso, tales como ciertas

## ES 2 343 890 T3

aplicaciones alimenticias o farmacéuticas, podría desearse una menor saturación, por ejemplo 10% a 60%, o 20% a 55%. En aquellas aplicaciones donde se desea que la espuma gelificada seca no se desintegre en agua u otro medio acuoso, tal como apósitos para heridas, podría desearse una mayor saturación, como por ejemplo 60% a 200%, o 65% a 200%.

En alginato, la resistencia de los geles formados mediante la reacción de alginato con cationes polivalentes está relacionada con el contenido del ácido gulurónico (“contenido G”) del alginato, así como el rearrreglo de los ácidos gulurónico y manurónico en la cadena polimérica. El contenido G del alginato es al menos 30%, preferiblemente entre 40% y 90%, y más preferiblemente 50% a 80%. Por ejemplo, el alginato derivado de *Lessonia trabeculata* y de los tallos de *Laminaria hyperborea* poseen el contenido G necesario y pueden usarse para formar las espumas gelificadas de la invención. Los alginatos completamente saturados con un alto contenido G producen espumas gelificadas secas con la resistencia mecánica más alta.

Puede calcularse la cantidad de catión divalente, como por ejemplo calcio, que se requiere para la reacción estequiométrica con estos bloques G para cada tipo de alginato considerando que se requieren dos unidades de ácido gulurónico más un catión divalente para crear una reticulación iónica. En la siguiente tabla se proporciona la cantidad requerida de calcio para la saturación estequiométrica de una solución de alginato al 1%:

Fuente del alga marina	%G	mM Ca
<i>Laminaria hyperborea</i> (tallo)	70	14-16
<i>Laminaria hyperborea</i> (hoja)	54%	11-13
<i>Lessonia trabeculata</i>	68%	13-15
<i>Macrocystis pyrifera</i>	39%	8-9

En Shapiro, patente estadounidense n.º 6.334.968, Tabla 1, columna 16, línea 49, a columna 17, línea 18, figura una lista de alginatos disponibles comercialmente, sus propiedades y sus fuentes. Podrán usarse como el polímero gelificante, mezclas o combinaciones de alginatos; por ejemplo, alginatos con pesos moleculares y/o contenido G diferentes.

La saturación completa (saturación al 100%) de los sitios de gelificación ocurre cuando la composición contiene 1 mol de catión divalente por cada 2 moles de unidades de ácido L-gulurónico. Por ejemplo, se requiere alrededor de 15 mM de solución de ión calcio para saturar al 100% una solución al 1% de alginato de sodio extraída de los tallos de *Laminaria hyperborea*, y alrededor de 12 mM de solución de calcio para saturar al 100% una solución al 1% de alginato de sodio extraída de las hojas (frondas) de *Laminaria hyperborea*, y alrededor de 14 mM de solución de iones calcio para saturar al 100% una solución al 1% de alginato de sodio extraído de *Lessonia trabeculata*. Así, cuando se emplea alginato como el polímero gelificante, la composición formadora de geles comprende preferiblemente 0,2 a 0,9 mM de catión divalente, preferiblemente ión calcio(+2), por cada 2 mM de unidades de ácido L-gulurónico presentes en el alginato. Puede controlarse el grado de reticulación controlando la cantidad de agente gelificante, por ejemplo, carbonato de calcio, y/o la cantidad de modificador del pH, por ejemplo, glucono delta-lactona, presente durante la formación del gel. También puede controlarse el grado de reticulación mediante el control del tiempo de secado. Al iniciar y terminar el secado antes de la liberación y reacción de todo el calcio con el alginato, se producirá una reticulación menor en comparación con un tiempo mayor de gelificación antes del proceso de secado.

Como será obvio para aquellos versados en el área, la resistencia mecánica es una función del peso molecular del alginato y el contenido G, así como del grado de saturación, tiempo de secado, y otras variables del proceso aquí descritas. Por lo tanto, las propiedades de la espuma gelificada seca pueden variarse y optimizarse para una aplicación particular mediante la variación de dichas variables. Más aún, podría ocurrir que varias combinaciones diferentes de estas variables produjesen espumas gelificadas secas con las propiedades deseadas.

Cuando todos los sitios en el polímero gelificante no se han saturado con los cationes polivalentes de reticulación, los sitios restantes están ocupados por cationes no reticulantes, típicamente cationes monovalentes. Podrán usarse cationes activos, como el catión Ag(+1), para ocupar algunos o todos los sitios restantes. Scherr, EE.UU. 2003/0021832 A1, revela que el alginato de plata podría usarse en el tratamiento de quemaduras, heridas, lesiones ulceradas y estados patológicos relacionados.

También pueden añadirse aglutinantes complementarios (“co-aglutinantes”), como quitosano y sus derivados, alginatos con alto contenido M, hialuronato, carboximetil celulosa, almidón, almidón modificado, alginatos modificados, como alginatos reticulados y alginatos glicólicos, como alginato glicólico de propileno. Estos co-aglutinantes solubles en agua no forman por sí mismos geles en agua bajo las condiciones en las que ocurre la formación del gel. Por ejemplo, los alginatos glicólicos y lambda-carragenanos pueden usarse como co-aglutinantes cuando se emplea el ión calcio para formar el gel en agua, ya que estos materiales no forman geles en agua con iones calcio. El término

## ES 2 343 890 T3

“almidón modificado” se refiere a almidón que ha sido modificado químicamente, como mediante la reacción con un anhídrido cíclico, especialmente un anhídrido cíclico que contiene un grupo sustituyente que comprende entre 5 y 18 átomos de carbono, preferiblemente anhídrido 1-octenilsuccínico (“almidón OSAN”, conocido ocasionalmente como “almidón lipofílico”). Se considera que la cantidad aproximada de sustitución es del 2% al 3%. El almidón modificado y los procesos para su preparación se revelan en Caldwell, patente estadounidense n.º 2.661.349. El hialuronano es un glucosaminoglicano no sulfatado, cuyo peso molecular varía entre 300 kDa y 2000 kDa, dependiendo de la fuente de la cual se aísla.

Aunque estos co-aglutinantes solubles en agua no forman geles en agua por sí mismos bajo las condiciones a las cuales ocurre la formación del gel, pueden añadirse para impartir ciertas propiedades benéficas a la espuma gelificada seca, como resistencia, adhesión, bioactividad, etc. Por ejemplo, el hialuronano también proporciona efectos cosméticos. Podría usarse un alginato gelificante con un alto contenido G como el agente gelificante en combinación con un alginato con un alto contenido de ácido manurónico (alto contenido M), alrededor de 70% a 100% M, como un co-aglutinante añadido. Aunque los alginatos con un alto contenido M no se gelifican, tienen propiedades bioactivas benéficas e impartirían estas propiedades benéficas a la espuma gelificada seca obtenida.

### *Plastificantes solubles en agua*

La dispersión acuosa comprende un plastificante soluble en agua. Un plastificante proporciona flexibilidad y suavidad a la espuma gelificada, de forma que la espuma gelificada seca resultante será suave y flexible. Además, el plastificante mejora la reabsorción de agua por parte de la espuma gelificada seca.

Los plastificantes típicos son alcoholes polihídricos, como glicerina, sorbitol, etilenglicol, propilenglicol y polietilenglicol. Preferiblemente, el plastificante no es tóxico y no afecta la solubilidad del polímero gelificante. Los plastificantes tales como etilenglicol y polietilenglicol afectan la solubilidad del alginato. Esto afecta adversamente el secado de la espuma, produciendo una espuma frágil. Los plastificantes preferidos incluyen el sorbitol y la glicerina. La glicerina y el sorbitol son biocompatibles y no afectan la solubilidad del alginato.

La relación entre plastificante y polímero gelificante es tal que la espuma gelificada resultante, excluyendo el agua y aditivos, consiste predominantemente en el plastificante. La relación de plastificante a alginato en la dispersión acuosa es adecuadamente 10:1 a 2:1, típicamente 9:1 a 2,5:1, más típicamente 8,1 a 3,1, y aún más típicamente 6,1 a 4,1. Las espumas gelificadas secas con una alta concentración de plastificante son suaves y flexibles, como se requiere, por ejemplo, en los apósitos para heridas. Una alta concentración de plastificante podría también ocasionar una superficie pegajosa en la espuma gelificada seca, pero la disminución de la concentración del plastificante podría hacer que la espuma gelificada seca fuese más dura. Preferiblemente la espuma gelificada seca, excluyendo agua y aditivos, comprenderá principalmente el plastificante. Típicamente, el plastificante comprende más del 50% p, más típicamente más del 55% p, de la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, tales como sílice.

Ya que el plastificante es el ingrediente predominante en la espuma gelificada seca (excluyendo el agua y aditivos), la absorbencia calculada (peso de la espuma después de la absorción/peso seco de la espuma gelificada seca) de la espuma gelificada seca aumenta al disminuir la concentración del plastificante. Se observa una absorbencia de 10 a 17 gramos de líquido, típicamente un líquido acuoso, por gramo de espuma gelificada seca. Típicamente, las espumas gelificadas secas absorben entre 50 y 60 g de líquido por 100 cm<sup>2</sup> de espuma gelificada seca con 5 mm de espesor. Sin embargo, se han preparado espumas que pueden absorber hasta 65 g de líquido por 100 cm<sup>2</sup> de espuma con un espesor de 5 mm.

### *Agente formador de espumas*

Puede incluirse un agente formador de espumas en la dispersión acuosa para ayudar en la formación de la espuma. Cuando está presente, el agente formador de espuma deberá producir una espuma que persista hasta que ocurra la gelificación. Este tiempo dependerá de las condiciones seleccionadas para la formación de la espuma, pero típicamente será media hora o menos a temperatura ambiente. El agente formador de espuma podrá ser un material único o una mezcla de materiales que ayuden a la formación de espuma. Dependiendo de la aplicación de la espuma gelificada seca, el agente formador de espumas podría ser un agente formador de espumas poliméricas, un tensoactivo, o una mezcla de los mismos.

Generalmente, se prefieren los agentes formadores de espumas poliméricas, tales como hidrocoloides tensoactivos en la mayoría de las aplicaciones, ya que su lixiviación de la espuma gelificada es más difícil que la de los tensoactivos. Los ejemplos de hidrocoloides tensoactivos incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC) y alginatos glicólicos, como alginato de propilenglicol. En algunas aplicaciones, podría ser ventajoso añadir un polisacárido adicional, por ejemplo un derivado de la celulosa como carboximetil celulosa, además del agente formador de espumas.

El agente formador de espumas poliméricas es preferiblemente soluble en agua, de forma que produce una espuma gelificada homogénea. Un agente formador de espumas soluble en agua preferido es hidroxipropilmetil celulosa. Ésta produce pequeñas burbujas que persisten hasta que se produce la gelificación.

## ES 2 343 890 T3

5 Cuando se remojan en agua, la estructura de la espuma en las espumas gelificadas secas que contienen altos niveles de calcio no se rompe debido al alto nivel de reticulación de la espuma. Sin embargo, los componentes solubles en la espuma, incluyendo los agentes formadores de espuma solubles en agua como hidroxipropilmetil celulosa, escapan de la espuma. Esta pérdida del agente formador de espuma puede prevenirse, por ejemplo, en aplicaciones de apósitos para heridas, mediante el empleo de un agente formador de espumas que no es soluble bajo las condiciones de empleo. Algunos agentes formadores de espumas forman geles a temperatura corporal, por ejemplo la metilcelulosa forma geles a más de 35°C. Al emplear una espuma que comprende metilcelulosa como el agente formador de espumas en una aplicación en la que la espuma está a temperatura corporal, la metilcelulosa continuará en estado gelificado y permanecerá en la espuma, contribuyendo a la resistencia en estado húmedo de la espuma.

10 Cuando se emplea un agente formador de espumas poliméricas, como hidroxipropilmetil celulosa, la concentración de dicho agente en la dispersión acuosa es típicamente 0,5% p a 6% p, preferiblemente 1% p a 4% p, más preferiblemente 1,5% a 2% p. Esto produce una espuma gelificada seca que comprende alrededor de 3% p a 37% p, preferiblemente 6% p a 25% p, más preferiblemente 6% a 12,5% p, del agente formador de espumas poliméricas, excluyendo el agua y cualquier aditivo o aditivos que pudiesen estar presentes en la espuma.

En determinadas aplicaciones podrá usarse como agente formador de espumas un tensoactivo, con o sin un agente formador de espumas poliméricas añadido. Las personas versadas en este campo reconocen los tensoactivos y se describen, por ejemplo, en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers*, y Laughlin, patente estadounidense n.º 3.929.678. Los tensoactivos no iónicos son típicamente productos de condensación de un compuesto alifático orgánico o alquilo aromático hidrofóbico y óxido de etileno y/u óxido de propileno hidrofílico. La longitud de la cadena de poliéter producida puede ajustarse para obtener el equilibrio deseado entre las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas. Los tensoactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, etoxilatos de alquilfenoles, que contienen entre 8 y 18 átomos de carbono en un grupo alquilo con cadena recta o ramificada, como *t*-octil fenol y *t*-nonil fenol con unos 5 a 30 moles de óxido de etileno, por ejemplo, nonil fenol condensado con unas 9,5 moles de óxido de etileno, dinonil fenol condensado con unas 12 moles de óxido de etileno; alcoholes etoxilados o propoxilados, especialmente alcoholes C<sub>10-20</sub>, con 2 a 100 moles de óxido de etileno y/u óxido de propileno por mol de alcohol, especialmente etoxilatos de alcoholes primarios que contienen entre 8 y 18 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada con 5 a 30 moles de óxido de etileno; por ejemplo, los etoxilatos de alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol laurílico o alcohol miristílico; etoxilatos de alcoholes alifáticos secundarios que contienen 8 a 18 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada con 5 a 30 moles de óxido de etileno; condensación de alcoholes alifáticos que contienen entre 8 y 20 átomos de carbono con óxido de etileno y óxido de propileno; polietilenglicol y óxido de polietileno; aceite de ricino etoxilado (CREMOPHOR® CO 40); aceite de ricino hidrogenado etoxilado; aceite de coco etoxilado; lanolina etoxilada; resina líquida etoxilada; alcohol de sebo etoxilado; y etoxilatos de ésteres de sorbitán tales como monolaurato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 20), monopalmitato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 40), monoestearato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 60), monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 80), y trioleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 85). En aplicaciones físicas tales como apósitos para heridas, cuando se incluye un tensoactivo en la espuma gelificada seca, se prefieren los tensoactivos no iónicos, como los etoxilatos de ésteres de sorbitán. Ejemplos de tensoactivos amónicos son el estearato de sodio, cetil sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de amonio, lauril sulfato de trietanolamina, miristil sulfato de sodio y estearil sulfato de sodio, dodecil bencensulfonato de trietanolamina, dodecil bencensulfonato de sodio, polioxietileno-lauril-éter sulfato de sodio y polioxietileno-lauril-éter sulfato de amonio. Un tensoactivo amónico preferido es el laurilsulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio). Entre los tensoactivos catiónicos figuran, por ejemplo, las sales cuaternarias de amonio, como el bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruros de alquilbencilmetilamonio, bromuros de alquilbencildimetilamonio, bromuro de cetilpiridinio y sales haluro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas. También pueden emplearse tensoactivos zwitteriónicos.

55 Cuando se emplea el tensoactivo con un agente formador de espumas poliméricas, un tensoactivo útil es un éster de sorbitán, como el tensoactivo TWEEN® 20. Cuando se emplea un tensoactivo, como TWEEN® 20, con un agente formador de espumas poliméricas, la espuma gelificada seca podrá comprender 0,05% p a 1,0% p, típicamente 0,1% p a 0,5% p del tensoactivo. Sin embargo, en ciertas aplicaciones, como las de cuidados orales en donde se emplea un tensoactivo; por ejemplo, laurilsulfato de sodio, sin un agente formador de espumas poliméricas, la espuma gelificada seca puede comprender 0,5% p a 5,0% p, típicamente 1,5% p a 3,0% p, del tensoactivo, excluyendo agua y cualquier aditivo o aditivos, como sílice u otros agentes abrasivos o de pulido, que pudiesen estar presentes en la espuma.

### Modificador del pH

60 Se añade el modificador del pH durante la preparación de la espuma para liberar el catión polivalente del agente gelificante. Típicamente, el modificador del pH disminuye el pH de la dispersión acuosa. Al disminuirse el pH de la composición, el catión polivalente queda disponible. Ese catión polivalente reacciona con los sitios gelificantes del polímero formados de geles, y se produce la gelificación.

65 Pueden emplearse diversos materiales como el modificador del pH, especialmente aquellos que generan lentamente un ácido orgánico que amortigua la composición formadora del gel. Preferiblemente, el pH se disminuye lentamente durante la formación del gel. Por lo tanto, se prefiere un modificador del pH que disminuye lentamente el pH. Pueden emplearse como modificador del pH los ácidos que proporcionan una acción amortiguadora y/o los materiales que generan lentamente ácidos, como los anhídridos, ésteres, amidas, lactonas y lactamos, que generan lentamente ácidos mediante una reacción química. Por ejemplo, se incluyen entre ellos la lactona del ácido láctico, lactona del ácido

## ES 2 343 890 T3

glicólico y la glucono-delta-lactona. Pueden usarse combinaciones de materiales, en donde uno genera lentamente el ácido y el otro ofrece un efecto amortiguante.

Un modificador del pH preferido es glucono-delta-lactona ( $\delta$ -lactona del ácido glucónico), pero también pueden usarse otros modificadores del pH que disminuyen lentamente el pH además o en lugar de glucono-delta-lactona. Este material (GDL) reduce lentamente el pH, permitiendo que ocurra la gelificación de manera muy controlada, ayudando a la formación de una espuma mecánicamente homogénea con una resistencia óptima. Si ocurre la formación del gel antes de terminarse la agitación y formación de la espuma, se destruirá el gel formado durante este período, de manera que la espuma producida tendrá una resistencia menor a la óptima.

Se empleará preferiblemente una relación de modificador del pH a agente de gelificación que producirá una espuma gelificada seca con un pH entre 4 y 8. Esta relación es típicamente de alrededor de 1 equivalente del modificador del pH a 1 equivalente del agente de gelificación, o mayor.

### *Otros ingredientes o aditivos*

Como se describe a continuación, pueden incluirse otros ingredientes, conocidos como aditivos, tales como abrasivos, alimentos y/o agentes benéficos como principios activos farmacéuticos (“activos”) y/o agentes cosméticos, en la espuma gelificada seca para aplicaciones específicas. Así, los “aditivos” pueden incluir ingredientes diferentes al polímero formador de espumas, agente gelificante, plastificante, agente formador de espumas, co-aglutinante, modificador del pH y componentes derivados de los mismos, como iones calcio derivados del agente de gelificación. Muchos de estos aditivos pueden añadirse a la dispersión acuosa durante la formación de la espuma de manera que se forme una espuma gelificada seca que contenga el aditivo o aditivos deseados. Los aditivos sólidos, como sílice, pueden añadirse de esta manera.

Además, la espuma gelificada seca puede absorber tanto líquidos hidrofílicos como lipofílicos, de forma que muchos aditivos pueden añadirse después de formarse la espuma. Los líquidos que no hidratan la espuma gelificada seca se absorben en la espuma mediante una acción capilar, de manera que pueden añadirse a la espuma aditivos adicionales después de que se ha secado. De esta manera, se evita la degradación y pérdida de materiales volátiles durante la formación de la espuma y el secado, y pueden añadirse materiales que podrían afectar adversamente la formación de la espuma después de secarse la misma. Algunos ejemplos de estos materiales incluyen sabores y fragancias, y soluciones o suspensiones de materiales activos, como los descritos a continuación, en líquidos lipofílicos como alcoholes, aceites, polietilenglicol u otros disolventes que no hidratan la espuma gelificada seca. Mediante esta técnica pueden añadirse polímeros adicionales, como quitosano, iota-carragenano, kappa-carragenano, lambda-carragenano y mezclas de los mismos, a la superficie de la espuma gelificada seca. Aunque los carragenanos pueden emplearse como el polímero gelificante, también pueden usarse como aditivo, al añadirse a la espuma gelificada seca después de la formación del gel. El quitosano, que ocasionalmente se considera como un derivado de la celulosa en donde los grupos C-2 hidroxilo se han reemplazado con grupos amino, se enlaza fuertemente al alginato gracias a las interacciones electrostáticas.

También pueden añadirse componentes solubles en agua que contienen agua, como colorantes solubles en agua o sales de plata solubles en agua, a la espuma gelificada seca en pequeñas cantidades, pero la hidratación de la espuma gelificada seca podría modificar su apariencia y actuación después de evaporarse el agua.

### *Preparación de una espuma gelificada*

La estructura de una espuma gelificada está formada por la reticulación iónica de los sitios de gelificación de las cadenas poliméricas del polímero gelificante. Cada reticulación iónica se forma mediante una reacción iónica entre un catión polivalente y los sitios de gelificación que se encuentran en diferentes cadenas poliméricas. La reacción iónica para enlazar cadenas poliméricas no es la misma que la reticulación en donde se forma un enlace químico, por ejemplo, un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-azufre, entre dos cadenas poliméricas, y no deberá confundirse con ella.

Al preparar la espuma gelificada, los ingredientes que forman dicha espuma se disuelven o dispersan inicialmente en agua. El agua usada para formar la dispersión acuosa no deberá contener iones, como calcio, que pudiesen reticular el polímero gelificante. Ya que los cationes polivalentes de reticulación, como calcio, de cualquier fuente, incluyendo el agua usada para formar la dispersión, pueden reticular el polímero gelificante, se prefiere el agua desionizada o destilada en la formación de la dispersión acuosa.

Aunque estos ingredientes pueden añadirse en cualquier orden, un método consiste en formar primero una dispersión acuosa que contiene el polímero gelificante, el plastificante y el agente gelificante. Se agita la dispersión para disolver el polímero gelificante y el plastificante y para dispersar el agente gelificante. Después de que el polímero gelificante se ha disuelto y el agente de gelificación se ha dispersado, se añaden el agente formador de espumas y el modificador del pH. Si se emplea un agente formador de espumas, podrá añadirse después que se hayan disuelto el polímero gelificante y el plastificante y que se haya dispersado el agente gelificante, de manera que no se forme la espuma hasta que estos materiales se hayan distribuido uniformemente en la dispersión acuosa.

## ES 2 343 890 T3

Alternativamente, el agente formador de espumas podrá añadirse a la dispersión acuosa que contiene el polímero gelificante, el plastificante y el agente gelificante. Después, el polímero gelificante, el plastificante y el agente gelificante se dispersan o disuelven usando un bajo esfuerzo cortante para que no se forme una espuma. Después de disolver o dispersar el polímero gelificante, el plastificante y el agente gelificante, se aumenta el esfuerzo cortante para formar la espuma.

Si se añade el modificador del pH antes que el alginato se haya disuelto por completo, podría resultar difícil formar una espuma homogénea. Antes de añadir el modificador del pH a una dispersión acuosa que contiene un agente gelificante, el catión polivalente del agente gelificante no está disponible para reticular el polímero gelificante. En consecuencia, la dispersión acuosa no se gelificará en ausencia de un modificador del pH. Por esta razón, para evitar la formación prematura de la espuma o pregelificación, es ventajoso añadir el modificador del pH después de que se hayan disuelto el polímero gelificante y el plastificante y que se haya dispersado el agente gelificante en la dispersión acuosa.

Podrá añadirse el modificador del pH antes o después de la formación de la espuma. En un método, se forma una espuma a partir de una dispersión acuosa que comprende todos los ingredientes, excepto el modificador del pH, mediante la agitación de la dispersión acuosa durante varios minutos. Se añade el modificador del pH, y se continúa la agitación durante varios minutos más. El modificador del pH puede añadirse en la forma de polvo o en solución. Una solución preferida contiene entre 5 y 25% de glucono-delta-lactona (GDL) en agua. Ya que el agua convierte lentamente el glucono-delta-lactona al ácido glucónico, se emplea preferiblemente la solución de glucono-delta-lactona a los 15 minutos de la preparación, más preferiblemente en menos de 5 minutos. Cuando se añade el modificador del pH a una dispersión acuosa que contiene un agente gelificante, el catión polivalente se disuelve o se vuelve disponible de alguna forma para reaccionar con los sitios gelificantes gracias a la disminución del pH causada por el modificador del pH. Preferiblemente, el modificador del pH disminuye lentamente el pH de la composición formadora de geles. Esta liberación lenta de los cationes polivalentes proporciona una espuma gelificada que es mecánicamente homogénea.

El tiempo de gelificación de la espuma puede controlarse variando el tamaño de las partículas del agente gelificante. Si las partículas son muy grandes, el tiempo de gelificación podría ser inaceptablemente largo para la mayoría de las aplicaciones. Cuando se emplean partículas pequeñas del agente gelificante, las partículas más pequeñas tienen un área superficial mayor para la reacción y, consecuentemente, el catión polivalente se libera más rápidamente. De esta manera, la formación del gel ocurre relativamente más rápido que cuando se usan partículas más grandes del agente gelificante. Cuando las partículas son en promedio  $0,28 \mu\text{m}$  o menos, el tiempo inicial de gelificación es inferior a 3 min. Por lo tanto, cuando se usan partículas pequeñas, el modificador del pH deberá añadirse inmediatamente antes de darle forma a la espuma para el producto final, por ejemplo antes del vertido en un molde. Cuando las partículas son en promedio  $3,3 \mu\text{m}$ , el tiempo inicial de gelificación es de unos 20 min a temperatura ambiente. Cuando las partículas son en promedio  $21 \mu\text{m}$ , el tiempo inicial de gelificación es de unos 30 min a temperatura ambiente. El tiempo para alcanzar la gelificación máxima puede variarse entre 2,5 horas a más de 16 horas mediante el control del tamaño de partícula del agente gelificante. Como será aparente para aquellos versados en el campo, puede obtenerse una alta velocidad inicial de reticulación, seguida de una velocidad más lenta de reticulación, mediante el empleo de una mezcla de partículas grandes y pequeñas.

Se forma una espuma en la dispersión acuosa. La formación de la espuma puede hacerse mediante los métodos reconocidos. La espuma puede producirse batiendo, agitando, o agitando mecánicamente de alguna forma la dispersión. Pueden hacerse tanto el mezclado discontinuo como continuo y la formación de la espuma. La formación de espuma puede implicar la introducción de un gas, como aire, a la dispersión acuosa, y el cizallamiento de la dispersión acuosa para crear un efecto de mezclado, que podría producir una dispersión muy fina de las burbujas del gas en la dispersión. En las etapas iniciales de formación de la espuma, cuando la cantidad total de gas atrapado en la dispersión es pequeña, las burbujas de gas tendrán principalmente una forma esférica. Conforme aumenta el volumen total del gas atrapado en la dispersión, la forma de las burbujas de gas podría cambiar a una forma poliédrica, con la dispersión distribuida en membranas delgadas entre burbujas de gas adyacentes y en surcos o rayos cuando varias burbujas de gas están muy cerca unas de otras. El resultado es una espuma que contiene un gas disperso en una estructura celular.

Pueden variarse la densidad, absorbencia y suavidad de la espuma gelificada seca variando el tiempo de mezclado. Tiempos cortos de mezclado proporcionan espumas más compactas con densidades húmedas más altas que las espumas más suaves y esponjosas obtenidas después de períodos de aeración más largos. Las espumas producidas con tiempos de aeración más cortos tienen mejores propiedades de flujo, que son útiles cuando la espuma gelificada se va a verter en un molde. Sin embargo, las espumas gelificadas con densidades menores, producidas con tiempos de aeración más largos, absorben líquidos más rápidamente. Dependiendo de la cantidad de agitación, pueden producirse espumas húmedas con una densidad por peso de 0,1 g/ml a 0,4 g/ml, que después del secado pueden producir espumas gelificadas secas con densidades de 0,04 g/ml a 0,09 g/ml. Alternativamente, la espuma puede producirse usando otros métodos reconocidos en el campo. Por ejemplo, la espuma podría producirse haciendo pasar un gas a través de la solución, aplicando un vacío a la solución, o mediante la extrusión de la dispersión acuosa a través de un troquel bajo presión.

La espuma gelificada húmeda puede moldearse como una capa o como un artículo con forma. Por ejemplo, la espuma puede moldearse como una capa sobre un substrato, que puede ser un artículo fibroso tejido o no tejido, una película u otra espuma gelificada seca. El substrato puede comprender, por ejemplo, una serie de fibras o hilos, como algodón, lino, seda, nylon, poliéster, rayón, polisacárido como alginato, poliláctido, y mezclas de los mismos, un ma-

## ES 2 343 890 T3

terial no tejido como TYVEK®, un polietileno ligado térmicamente, o un material como papel o película polimérica. La espuma gelificada puede moldearse como una capa delgada de espuma con un espesor de hasta 1 mm. Alternativamente, la espuma gelificada puede moldearse como una capa gruesa de espuma con un espesor de hasta 30 mm. Un espesor conveniente en seco para un apósito para heridas es 2 mm a 10 mm, típicamente 5 mm. Alternativamente la espuma gelificada húmeda puede aplicarse, por ejemplo, a la piel, formarse, y dejarse secar *in situ*.

La espuma gelificada se seca después de su formación. La espuma gelificada puede secarse a temperatura ambiente, o con un ligero calentamiento, por ejemplo, entre 40°C y 100°C, colocando la espuma gelificada en un horno o haciendo pasar aire caliente sobre ella. Alternativamente, la espuma seca puede secarse mediante calentamiento infrarrojo. El secado puede hacerse mediante un proceso discontinuo o continuo. No es necesario liofilizar la espuma gelificada. Una ventaja de esta invención es que no es necesario, ni se prefiere, hacer la liofilización de la espuma gelificada. Para aumentar la resistencia a la tracción en húmedo de la espuma gelificada seca después de la rehidratación y minimizar el tiempo de secado, es ventajoso secar inicialmente la espuma a temperatura ambiente o ligeramente por encima de ella, y después aumentar la temperatura de secado. Por ejemplo, la espuma podría secarse a 40°C durante 1 h, después a 60°C durante 2 h, y finalmente a 80°C durante 1 h.

Al formarse una espuma gelificada mediante el tratamiento de una espuma preformada con ácido, la espuma gelificada producida no es homogénea mecánicamente ya que la difusión del ácido necesariamente libera los cationes polivalentes del agente gelificante y gelifica la espuma. Sin embargo, el método de la invención produce espumas gelificadas que son mecánicamente homogéneas. La homogeneidad mecánica significa que los sitios gelificantes reaccionados del polímero gelificante están distribuidos homogéneamente a través de la fase sólida de la espuma gelificada.

Podrían formarse perlas de espuma gelificada mediante la adición de pedazos de la espuma húmeda a un líquido orgánico, típicamente un líquido orgánico que es miscible con agua o en el cual el agua es parcialmente soluble, por ejemplo, un alcohol inferior, como metanol o etanol, o una cetona como la acetona. Típicamente, el baño también contendrá parte del plastificante para impedir la lixiviación causada por el líquido orgánico del plastificante fuera de la espuma. Ya que el disolvente orgánico precipita el alginato e impide su reticulación por el ión calcio, la cantidad de reticulación por el ión calcio puede controlarse mediante la longitud del tiempo entre la formación de la espuma y la adición de la misma al líquido orgánico y la longitud del tiempo en que se permite que la espuma permanezca en el líquido orgánico.

En aplicaciones biomédicas, la espuma gelificada seca típicamente estará esterilizada y empacada en un envase estéril. La espuma gelificada seca podría esterilizarse usando las técnicas de esterilización reconocidas en el campo, como radiación gama, esterilización al vapor y por calentamiento, haces de electrones o esterilización química, como la hecha con óxido de etileno.

Puede comprimirse la espuma gelificada seca con el fin de facilitar el embalaje, transporte y almacenamiento. Las espumas gelificadas secas pueden comprimirse fácilmente hasta aproximadamente una sexta parte de su volumen presionándolas con un peso. Las espumas gelificadas secas comprimidas tienen la misma absorbencia que las no comprimidas, lo que indica que la compresión de dichas espumas no modifica su absorbencia.

Las espumas gelificadas secas pueden perforarse para aumentar la velocidad de absorción de un líquido. Las espumas gelificadas secas perforadas absorben líquidos más rápidamente que las espumas no perforadas, pero el volumen de líquido absorbido es igual.

Pueden laminarse juntas dos o más capas de espuma con las mismas y/o diferentes propiedades físicas (tales como diferentes principios activos, colores, etc.) para crear espumas multicapas que poseen diversos beneficios, tal como el transporte simultáneo de agentes benéficos no compatibles. Esta técnica puede usarse para introducir características deseadas de liberación de los agentes benéficos, textura deseada, perfiles de absorbencia y apariencia deseada. Esto puede lograrse uniendo dos o más capas de láminas secas de espuma. Alternativamente, puede moldearse una segunda capa de una espuma húmeda sobre una primera capa de espuma húmeda o seca. Durante la preparación de espumas con varias capas es posible añadir un artículo colorido, figuras, películas o formas que pueden atraparse entre las capas. Estas figuras no serán visibles en una espuma seca, pero aparecerán cuando la espuma absorbe líquido y se vuelve transparente.

La masa de la espuma en ciertos estados de la gelificación y secado puede ser extrudida en formas diversas que al secarse más podrían producir diversos cuerpos de “espuma” con varias formas. Este proceso podría ser especialmente útil en la creación de objetos con forma esférica para aplicaciones en las áreas de cuidados personales y orales.

### 60 **Aplicabilidad industrial**

Las propiedades de alta absorbencia de la espuma gelificada seca hacen que resulte útil en muchas aplicaciones, como por ejemplo en pañales y productos sanitarios, y en productos para absorber los derrames y desechos líquidos, incluyendo los residuos peligrosos. En algunas de estas aplicaciones, es beneficioso que los materiales no sean tóxicos, se toleren bien y sean biodegradables, lo que significa que el material absorbente no dañará los procesos de tratamiento de las aguas residuales y que podrá desecharse fácilmente usando los procesos normales de desecho de dichas aguas. Podrán añadirse diversos ingredientes a la espuma gelificada seca para aplicaciones específicas. Por ejemplo, podrá añadirse carbón activado en polvo o gránulos con el fin de absorber compuestos indeseados en el aire, como olores.

## ES 2 343 890 T3

La espuma gelificada seca es útil como apósito para heridas. En dichos apósitos se combinan muchas de las propiedades deseables en los apósitos, incluyendo por ejemplo: alta absorbencia, alta flexibilidad, absorción vertical, no adherencia a la herida, alta resistencia en seco, alta resistencia en húmedo, donación de calcio y una matriz sin desca-mación. Más aún, pueden incorporarse al apósito agentes antimicrobianos, como plata, sales de plata y/o quitosano.

Los apósitos para heridas son apósitos primarios que se colocan en contacto directo con la herida, o tan cerca de ella como sea práctico. Los apósitos para heridas pueden usarse sobre tejidos lesionados y para el drenaje de fluidos corporales cuando se desea obtener el control y gestión de fluidos y secreciones. Si fuese necesario, los apósitos podrían asegurarse mediante cualquier apósito para heridas secundario adecuado, como una venda, cinta, gasa o compresa. Sin embargo, los apósitos son temporales y no se incorporan a los tejidos sanados. En aplicaciones como apósitos para heridas, la espuma típicamente tendrá un pH comprendido entre 6,0 y 8,0, más típicamente entre 6,0 y 7,0.

El apósito para heridas puede comprender una capa de la espuma sobre un sustrato que, como se describe anterior-mente, puede ser un artículo fibroso tejido o no tejido, una película u otra espuma gelificada seca. Alternativamente, la espuma gelificada seca puede usarse como un apósito para heridas sin un soporte. Alternativamente, la espuma puede moldearse alrededor de una herida en estado no gelificado, dejándose gelificar en el sitio deseado.

El apósito podrá contener además una capa absorbente entre la espuma gelificada y el sustrato. La capa absorbente proporciona absorbencia, y lo que es más importante, hace que la humedad pase del lado cercano a la herida a la parte trasera de apósito, donde escapa del apósito a través de un respaldo permeable. Deberá poseer buenas propiedades de absorción para que la humedad pueda extenderse sobre un área superficial tan grande como sea posible, aumentando así la evaporación. El efecto general de esta capa es absorber la humedad de la espuma gelificada, disminuyendo la probabilidad de maceración de la herida, y aumentar la evaporación a través del respaldo del apósito. Si se desea, la capa absorbente podrá estar formada de varias capas (que pueden ser iguales o no), pero se prefiere que el espesor total de la capa absorbente no exceda 1 mm. Entre los materiales adecuados para la capa absorbente figuran textiles no tejidos, tejidos e hilados. Se prefieren los textiles de viscosa no tejida como los empleados convencionalmente en la fabricación de hisopos quirúrgicos no tejidos, pero pueden emplearse en lugar de los mismos muchos textiles alternativos, especialmente otros textiles de celulosa.

Podría incorporarse una hormona de crecimiento o un factor polipeptídico de crecimiento en la espuma gelificada seca durante o después de la formación del gel para ayudar a la curación de heridas. También pueden incorporarse a la espuma gelificada seca antes, durante o después de la formación de la espuma materiales bacteriostáticos y bactericidas, como plata, sales de plata y clorhexidina; antibióticos como penicilina; vitaminas como ácido ascórbico; enzimas como pepsina y tripsina; agentes para aliviar el dolor; y materiales como tumbina y fibrinógeno.

La espuma gelificada seca es útil como un medio de replicación de cultivos celulares. Las células que van a replicarse pueden distribuirse entre los poros de la espuma. El medio de replicación del cultivo celular puede constituir un implante, típicamente un implante bioabsorbible. Las células cultivadas, tales como células mamíferas, pueden distribuirse en los poros del implante, que puede entonces implantarse quirúrgicamente en un cuerpo humano o animal. El implante puede promover el crecimiento de tejidos en y alrededor del implante *in vivo*.

La espuma gelificada seca puede servir como un medio barrera bioabsorbible que puede implantarse para prevenir la adherencia tisular postquirúrgica.

La espuma gelificada seca puede usarse como un sistema de transporte de liberación controlada, o como un sistema de transporte para agentes benéficos, tales como, por ejemplo, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antifún-gicos, antisépticos, antiinflamatorios, agentes para el tratamiento del cáncer, agentes nutritivos, células vivas, etc. Las espumas gelificadas hidratadas presentan una baja barrera de difusión para las moléculas solubles en agua, de manera que los agentes benéficos solubles en agua se escaparán rápidamente de la espuma hidratada por difusión. El sistema de transporte puede tomarse directamente. O el sistema de transporte puede prehidratarse en agua o un líquido acuoso, como leche o una bebida, o disolverse parcial o completamente en agua o en un líquido acuoso que se pone en la cavidad oral.

El agente benéfico puede ser un fármaco o principio farmacéuticamente activo, que puede administrarse transdér-micamente a un paciente. El agente benéfico puede incluirse en la dispersión acuosa antes o durante la formación de la espuma. Alternativamente, el agente benéfico puede incorporarse en la espuma gelificada, por ejemplo mediante la inmersión o aspersión de la espuma gelificada con un líquido, como agua, que contiene el agente benéfico. Los agentes benéficos incluyen, por ejemplo, principios farmacéuticamente activos como agentes antimicrobianos, agen-tes antiinflamatorios no esteroides, antitusígenos, descongestionantes, antihistamínicos, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas del receptor de la histamina H<sub>2</sub>, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (bloqueadores), antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para el sistema nervioso central, analgésicos, fármacos antiparkinsonismo, analgésicos narcóticos, analgésicos-antipiréticos, agentes antifúngicos, fármacos psicofarmacológicos y mezclas de los mismos.

Las microesferas que contienen enzimas pueden incorporarse a las espumas gelificadas secas añadiendo dichas microesferas antes o durante la formación de la espuma. El empleo de microesferas, como se revela en Prud'homme, patente estadounidense n.º 6.268.191, permite la liberación controlada de agentes que de otra manera no serían ade-cuados para la incorporación a las espumas gelificadas secas.

## ES 2 343 890 T3

Pueden emplearse diferentes formatos de espumas en las áreas de alimentos, farmacéutica y cuidados personales. En general, la espuma puede ser un producto en sí mismo, listo para usarse, aplicarse o comerse, o puede ser una “versión seca” de un producto que después de la rehidratación rápida se transforma en el producto. Como ejemplo, un pedazo de espuma que contiene tensoactivos, aroma y otros activos adecuados puede volverse un champú líquido después de su rehidratación rápida en la mano o en el cabello del consumidor. O un pedazo de espuma seca que contiene ingredientes alimenticios comestibles puede convertirse en un pedazo gelificado de alimento reestructurado después de la rehidratación en agua caliente o fría.

Las espumas gelificadas secas comestibles pueden usarse como transporte de agentes benéficos, por ejemplo, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y micronutrientes, agentes refrescantes del aliento, y vitaminas como la vitamina A, minerales como hierro, y otros suplementos alimenticios. En el caso de las espumas gelificadas secas para el consumo humano, pueden añadirse color, sabor, edulcorantes como azúcar, y otros ingredientes, antes, durante o después de la formación de la espuma gelificada.

Una espuma preparada con un alto contenido de calcio (saturación al 60-200%), que contiene fármaco o principios farmacéuticamente activos, puede funcionar como una forma de dosificación farmacéutica que no se disuelve. Estas pueden hidratarse en la cavidad oral o prehidratarse en agua antes de ingerirlas. De cualquier forma, la espuma gelificada seca puede hidratarse como un gel o gelatina. Ésta puede tragarse con o sin masticar. La textura de tipo gel podría ser benéfica en individuos o animales que tienen problemas para ingerir formas secas de dosificación oral, como grageas, cápsulas o similares, como los niños, ancianos, individuos con secreciones reducidas de saliva, o animales como animales domésticos, por ejemplo gatos, o animales de granja.

La espuma gelificada seca puede emplearse para encapsular alimentos frescos o secos, como nueces, frutas, verduras y proteínas. Típicamente, los alimentos estarán divididos finamente, de manera que la espuma gelificada seca producida parezca un material homogéneo. Los alimentos que se venden como materiales deshidratados son especialmente útiles en esta aplicación. Los alimentos pueden cocinarse antes de incorporarse a la espuma. Los alimentos frescos pueden secarse durante el proceso de secado. Típicamente, los alimentos incluyen, por ejemplo, frutos de cáscara, como nueces, pacanas y almendras; verduras, como zanahorias, guisantes, remolachas, tomates, apio, judías verdes, maíz, nabos, patatas, cebollas y pimientos; frutas, como manzanas, melocotones, peras, ciruelas, albaricoques, piña, cerezas, arándanos, pasas y frutos cítricos, como naranjas, pomelos, limones, limas, mandarinas y quinotos; y proteínas, como proteína de soja y caseína. Pueden usarse mezclas de varias frutas. Para las espumas gelificadas secas diseñadas para el consumo humano, pueden también añadirse colores, sabores, edulcorantes como azúcar, y otros ingredientes, antes, durante o después de la formación de la espuma gelificada. La espuma gelificada seca puede comprender hasta un 80% p del alimento, en base al peso de la espuma gelificada seca que contiene el alimento. Aunque no existe un límite inferior para la cantidad de alimento que pudiese estar presente, cuando dichos alimentos están presentes, la espuma gelificada seca comprenderá típicamente al menos un 5% p, más típicamente al menos 10% p del alimento. El pH de una espuma gelificada seca que contiene un alimento puede variar entre casi neutro (alrededor de 7,0) hasta 2,0, y típicamente hasta 3,0.

Como un ingrediente alimenticio, las espumas gelificadas secas pueden usarse como inclusiones en cereales para el desayuno. Al hidratarse las piezas de la espuma gelificada seca alcanzan una forma predeterminada y pueden actuar como figuras que saltan del tipo de anillos, cubos, estrellas y corazones, y figuras más sofisticadas, como animales y caricaturas. También puede usarse una espuma gelificada comestible como crutones artificiales y pedazos de pan para sopas, ingredientes en mezclas alimenticias secas, como bayas artificiales y pedazos de fruta, como figuras de confitería, y tiras y láminas de confitería o productos de tipo malvavisco.

Otras aplicaciones alimenticias de las espumas podrían ser en productos parecidos al pan, crutones o galletas, espuma como formato de mezclas de alimentos secos que se vuelven funcionales al hidratarse y, opcionalmente, al mezclarse. Pueden incluirse espumas opcionalmente aromatizadas o coloreadas en productos de panadería, lácteos, helados, bebidas y productos de confitería. Cuando se le da a una espuma propiedades estructurales y de compatibilidad, tiene potencial en los productos bajos en carbohidratos. Ya que las espumas no son tóxicas, son comestibles y tienen interesantes propiedades de expansión en agua, son adecuadas como juguetes para niños. Los juguetes pueden o no ser comestibles y, opcionalmente, pueden incluir sabores, colores, aromas o ingredientes que modifican la textura o propiedades de expansión. Las espumas con los ingredientes adecuados pueden funcionar como una bebida instantánea. Se añade una dosis de espuma al líquido caliente o frío y al agitarse se hidratará, dispersará o disolverá, liberando sabores, colores, modificando la textura u otros ingredientes que componen la bebida deseada.

Una espuma hecha con bajos niveles de calcio (saturación del 10-60%) puede funcionar como una forma de dosificación de desintegración o disolución rápida para el transporte de agentes benéficos y/o principios farmacéuticamente activos a sitios húmedos en el cuerpo, como la cavidad oral, tracto gastrointestinal, nariz y ojos. Para aumentar la velocidad de disolución, se recomienda emplear alginatos con bajo peso molecular; esto es, menos de 150.000. Las sustancias útiles en la higiene dental que pueden ser transportadas incluyen, por ejemplo, fluoruros, como monofosfato de sodio, fluoruro de sodio y fluoruro estañoso; sales de cationes activos, tales como sales de plata, zinc y potasio; clorhexidina; triclosán; timol; cloroxilenol; hexaclorofeno; agentes generadores de oxígeno naciente, como peróxido de calcio; agentes desensibilizantes, como nitrato de potasio; y abrasivos, como sílice precipitado. También pueden agregarse colores, sabores, edulcorantes como sacarina, y otros ingredientes.

## ES 2 343 890 T3

Las espumas gelificadas secas se hidratan rápidamente al introducirse a la boca y son adecuadas para permanecer en ella durante largos períodos de tiempo como apoyo a dentaduras postizas o para administrar agentes benéficos a los dientes y cavidad oral como los descritos anteriormente, durante tiempos diversos, incluyendo toda la noche. Alternativamente, si el polímero gelificante tiene una saturación inferior al 100%, por ejemplo, una saturación del 10-60%, pueden prepararse espumas gelificadas secas que se desintegran al introducirse a la boca.

La espuma gelificada seca puede usarse para formar una barrera física y prevenir el reflujo al esófago. Se emplea una cantidad predeterminada de la espuma gelificada seca, o “dosis”. En un método, la cantidad predeterminada de la espuma gelificada seca se administra oralmente para servir como barrera física o “masa flotante gástrica” con el fin de prevenir que los fluidos gástricos y/o ácidos biliares entren a la parte inferior del esófago.

En otro método, una cantidad predeterminada de espuma de alginato con una saturación intermedia (10-60%) se pone en la boca, donde se hidrata y se disuelve parcialmente y se desintegra parcialmente antes de tragarse. En la boca, las espumas con una saturación intermedia son menos pegajosas o rellenan menos los dientes que las espumas de alginato que sólo contienen alginato de sodio (sin calcio, sin reticulación) y no resecan la boca como lo hacen frecuentemente estas espumas. Sin embargo, el alginato disuelto y desintegrado sigue teniendo la capacidad de gelificarse. Por ejemplo, cuando se vierte esta solución a una solución de cloruro de calcio, se forman perlas de gel. Cuando el alginato desintegrado o parcial o completamente disuelto entra al estómago, el ácido convierte el alginato a un gel ácido. Si la composición contiene un agente de gelificación activado con ácido, por ejemplo una fuente de calcio como carbonato de calcio, el ión de gelificación se liberará en el estómago y creará un gel de alginato reticulado en el estómago. Las sales de carbonato producirán gas en el gel formando una masa flotante de gel o “masa flotante gástrica”, que puede servir como barrera física para prevenir el reflujo al esófago.

Puede incorporarse carbonato de calcio a la espuma gelificada seca durante la formación de la forma mediante el uso de un exceso de carbonato de calcio y una cantidad limitada de modificador del pH, por ejemplo, glucono-delta-lactona (GDL), de manera que sólo parte del carbonato de calcio presente reaccione con el modificador de pH. Tanto la cantidad de reticulación del calcio y el grado al que el carbonato de calcio presente durante la formación del gel reacciona puede controlarse controlando la cantidad de modificador del pH presente durante la formación del gel. Así, es posible preparar espumas que contengan una cantidad predeterminada de carbonato de calcio, las cuales reaccionan en el estómago. También pueden incorporarse a la espuma gelificada seca cantidades predeterminadas de otros ingredientes, tal como antagonistas del  $H_2$  como cimetidina (TAGAMET®), famotidina (PEPCIDINE®), nizatidina (AXID®), y/o ranitidina (ZANTAC®), y/o inhibidores de la bomba de hidrógeno, como rabeprazol (ACIPHEX®), lansoprazol (PREVACID®), omeprazol (PRILOSEC®) y/o pantoprazol (PROTONIX®), usando los métodos descritos en el presente, de forma que pueda producirse una dosis única que comprenda tanto la masa flotante gástrica como el medicamento apropiado.

En determinadas aplicaciones de cuidados orales puede incorporarse un agente abrasivo o pulidor, incluyendo materiales en polvo insolubles en agua finamente divididos que tienen muy baja o ninguna solubilidad en agua, típicamente con un tamaño de partícula de  $1 \times 10^{-6}$  m a  $4 \times 10^{-5}$  m (1 a 40 micras) en diámetro, más típicamente  $2 \times 10^{-6}$  m a  $2 \times 10^{-5}$  m (2 a 20 micras) en diámetro, con distribuciones normales del tamaño de partícula y que no afectan la formación de la espuma gelificada seca. Estos materiales tienen actividad de pulido, sin ser demasiado abrasivos. Los abrasivos típicos incluyen: agentes de pulido con calcio, como fosfato dicálcico dihidrato (conocido generalmente como fosfato dicálcico), fosfato tricálcico, pirofosfato de calcio, silicato de calcio y aluminato de calcio; metafosfato de sodio; sílice amorfa; sílice cristalina; sílice precipitada; aluminosilicato complejo; hidróxido de aluminio; aluminosilicatos; bentonita, talco, óxido de aluminio, xerogeles de sílice y mezclas de los mismos. Un abrasivo adecuado es la sílice no coloidal, como ZEODENT® 113 (J.M. Huber Co., Havre de Grace, Maryland, EE.UU.). Puede emplearse carbonato de calcio como abrasivo. Puede incorporarse en la espuma gelificada seca durante la formación de la espuma mediante el uso de un exceso de carbonato de calcio y una cantidad limitada de modificador del pH, de manera que sólo parte del carbonato de calcio presente reaccione con el modificador del pH. También pueden añadirse sabores, aromas y/o colorantes.

Además de los cuidados orales e higiene dental, las espumas gelificadas secas son útiles en otras aplicaciones de cuidado personal, como la aplicación de agentes benéficos, por ejemplo los agentes cosméticos para el cabello y/o la piel. Se emplean espumas gelificadas secas dispersables en agua que son suaves y flexibles antes o durante la aplicación. Estas proporcionan una entrega sostenida de los ingredientes al lugar deseado de aplicación, por ejemplo, durante el baño o la ducha, ofreciendo simultáneamente un substrato que se desintegra lentamente y entrega mecánicamente el ingrediente al cabello o la piel y que se desintegra parcial o totalmente y se elimina por lavado durante la aplicación.

La espuma gelificada seca puede emplearse como un sistema de transporte de un agente cosmético, es decir, un agente benéfico que produce un efecto cosmético al aplicarse a la piel y/o cabello humano. Entre los agentes cosméticos figuran, por ejemplo, agua, emolientes; agentes oclusivos; hidratantes; humectantes; agentes de protección solar; agentes de auto-bronceado como dihidroxiacetona; agentes que eliminan el vello (depilatorios), como mercaptanos, especialmente sales del ácido tioglicólico, como tioglicolato de calcio; agentes exfoliadores, por ejemplo, alfa y beta-hidroxiácidos, como ácido láctico y ácido glicólico, peróxido de benzoilo, resorcinol, enzimas proteolíticas, retinol y otros compuestos similares que pueden causar la descamación de las capas externas de la piel, celulosa microcristalina; y similares. Los agentes oclusivos, como aceite mineral, impiden o reducen físicamente la pérdida de humedad por parte de la piel mediante la formación de una barrera impermeable al agua sobre el estrato córneo. Los humectantes e hidratantes atraen y retienen el agua en la superficie externa y capas superiores del estrato córneo (el estrato

córneo se refiere a la capa exterior expuesta de la epidermis). Los emolientes poseen un efecto suavizante o calmante sobre la superficie de la piel y ayudan a controlar la velocidad de evaporación del agua y la naturaleza pegajosa de la composición.

5 Típicamente, el plastificante o plastificantes solubles en agua en la espuma gelificada seca, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol y PEG-4, son humectantes adecuados. Los emolientes típicos son, por ejemplo, hialuronano; aceite de lanolina; aceite de coco; crema de cacao; aceite de oliva; aceites de jojoba; aceite de ricino; ésteres como el adipato de diisopropilo, ésteres de hidrobenczoato como benzoato C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>, alquilbenzoato C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>, adipato de *iso*-nonil *iso*-nanoato diocilo, estearato de octilo, laurato de hexilo, caprilato de coco, isononanoato de  
10 cetarilo, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, neopentanoato de octildodecilo y acetato de propilenglicol isoceteth-3, oleato de decilo y triglicéridos caprílico/cáprico; ciclometicona; dimeticona; feniltrimeticona; aléanos tales como aceite mineral, siliconas como polisiloxano de dimetilo, y éteres como éter dicaprílico, éteres polioxipropileno-butilo y éteres polioxipropilencetilo.

15 Otros agentes cosméticos que podrían transportarse incluyen, por ejemplo, pigmentos coloridos y pigmentos que reflejan, dispersan y/o absorben radiación ultravioleta, ocasionalmente conocidos como agentes físicos de protección solar o protectores solares inorgánicos, como dióxido de titanio microfino tratado superficialmente y óxido de zinc microfino tratado y sin tratar superficialmente. El dióxido de titanio puede contener anatasa, rutilo o una estructura amorfa, preferiblemente tiene un tamaño de partícula primaria medio de 5 nm a 150 nm, preferiblemente entre 10  
20 nm y 100 nm, y más preferiblemente entre 15 nm y 75 nm. El óxido de zinc preferiblemente tiene un tamaño de partícula primaria medio de 5 nm a 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm, y más preferiblemente entre 15 nm y 75 nm. Los materiales orgánicos que absorben radiación ultravioleta, conocidos como agentes orgánicos de protección solar, que pueden transportarse a la piel mediante una espuma gelificada seca incluyen, por ejemplo, ácido *p*-aminobenzoico (PABA); benzofenona-1 (2,4-dihidroxibenzofenona); benzofenona-2 (2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona); benzofenona-3 (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona); benzofenona-4 (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-ácido sulfónico); benzofenona-6 (2,2'-dihidroxi-4,4,-dimetoxibenzofenona); benzofenona-8 (2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona); benzofenona-12 (2-hidroxi-4-*n*-octoxi-benzofenona); metoxicinamato; etil dihidroxipropil-PABA; gliceril PABA; homosalato (homomentil salicilato); meradimato (mentil antranilato); octocrileno (2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato); octildimetil PABA; octinoxato (octil metoxicinamato); octilsalato (octilsalicilato); avobenzona (4-*t*-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano); ensulizona (2-fenilbencimidazol-5-ácido sulfónico); trolaminsalicilato (salicilato de trietanolamina); 3-(4-metilbencilideno)-alcanfor; vaselina roja y mezclas de los mismos.

También pueden aplicarse de esta manera otros agentes cosméticos, tales como agentes impermeabilizantes, conservadores, antioxidantes, perfumes, colorantes, extractos vegetales, absorbentes, acondicionadores, agentes antimicrobianos, insecticidas, ajustadores del pH, conservadores y fragancias. Los agentes de impermeabilización incluyen, por ejemplo, compuestos que forman películas poliméricas como el copolímero olefina/maleato de isopropilo/MA C<sub>30</sub>-C<sub>38</sub>, fosfato de copoliol de dimeticona, siloxisilicato de diisostearyl trimetilolpropano, quitosano, dimeticona, polietileno, PVP y poli(vinilpirrolidón/acetato de vinilo), etc. Un conservador impide la contaminación y/u oxidación microbiana. Los conservadores/antioxidantes típicos son, por ejemplo, diazolidinilurea, butilcarbamató de yodopropinilo, vitamina E (alfa-tocoferol) y sus derivados, incluyendo el acetato de la vitamina E (acetato de alfa-tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), metilparaben, etilparaben, *n*-propilparaben y mezclas de los mismos. Los adjuntos cosméticos incluyen, por ejemplo, perfumes; y extractos vegetales como *Aloe vera*, hamamelis, pepino, etc. Los tensoactivos, como los enumerados anteriormente, pueden usarse para ayudar a eliminar el maquillaje, como, por ejemplo, el maquillaje teatral. Un tensoactivo útil para esto es  
45 el lauril sulfato de sodio. El agua, que puede considerarse como un activo que tiene efectos refrescantes, calmantes e hidratantes sobre la piel, puede transportarse a la piel mediante la aplicación de un paño húmedo a piel húmeda o seca, aplicando una espuma seca a la piel húmeda, o aplicando una espuma seca a la piel seca e hidratando la espuma después de la aplicación a la piel.

50 Una forma conveniente de aplicar el agente o agentes cosméticos a la cara es usando una mascarilla facial de espuma gelificada seca. La mascarilla facial podría comprender una espuma gelificada seca de disolución rápida que pueda lavarse después de un tiempo predeterminado. Esto podría ofrecer una limpieza a fondo, pero los agentes cosméticos podrían eliminarse de la piel al lavarse la mascarilla. Si no fuese deseable eliminar los agentes cosméticos de la piel, podría usarse una espuma gelificada seca de disolución más lenta. Entonces, la mascarilla facial quedará  
55 intacta y podrá desprenderse o eliminarse, preferiblemente, en una sola pieza. La mascarilla podría aplicarse a la cara humedecida. Esto ofrecerá el efecto benéfico deseado además de tener un efecto calmante y refrescante. Para simplificar la adición de la mascarilla podría cortarse en pedazos más pequeños (uno para la nariz, otro para la barbilla, etc.). Las espumas más resistentes podrían humedecerse antes de la aplicación. Esto facilita la hidratación completa de la mascarilla. Las densidades adecuadas de la espuma para usarse en una mascarilla facial son de 0,15-0,30 g/cm<sup>3</sup>.

60 Como se describe en el presente, la integridad húmeda de la espuma gelificada seca puede controlarse mediante el control de la saturación del calcio (reticulación), el tiempo de aeración durante la preparación de la espuma gelificada seca, el tipo de alginato usado para preparar la espuma gelificada seca (véase, por ejemplo, la tabla dada anteriormente), el peso molecular del alginato usado para preparar la espuma gelificada seca y el espesor de la espuma gelificada seca.  
65 La integridad también depende del tamaño del poro. Las espumas hechas con un tamaño de partícula más pequeño de carbonato de calcio gelifican más lentamente, poseen menos coalescencia y tienen poros más pequeños. Generalmente, son más resistentes que las espumas producidas con carbonato de calcio con tamaño de partícula más grande y mayor tamaño de poro. La flexibilidad de la espuma gelificada seca también dependerá del peso molecular.

## ES 2 343 890 T3

La espuma también podrá tener otras aplicaciones cosméticas tales como paños faciales o corporales que contienen agentes cosméticos u otros agentes benéficos para la eliminación del maquillaje u otros objetivos de limpieza. Típicamente estas espumas serán integrales o se desintegrarán lentamente al hidratarse. Al desintegrarse, el producto final podrá desecharse con el agua sucia. Una espuma que contiene abrasivos, un disolvente y opcionalmente un hidratante también podrá usarse como quitaesmalte de uñas. Un pedazo de espuma que contenga los activos adecuados podría funcionar como una dosis única de productos tales como champú, gel estilizante para el cabello o baño de espuma. Normalmente, estos productos son acuosos y se venden en tubos o botellas. Un formato de espuma sería fácil de dosificar, más ligero, y más adecuado para el transporte y viajes, y no se correría el riesgo de escapes. Los colorantes, esto es, colorantes y/o pigmentos, depositados sobre la superficie de la espuma podrían transferirse a la piel/cuerpo al humedecerse para crear un "tatuaje temporal". El parche de espuma puede disolverse adicionalmente para la limpieza o para proporcionar otros beneficios cosméticos. Alternativamente, los colorantes depositados sobre la superficie de la espuma podrían no ser transferibles y usarse como, por ejemplo, un indicador o identificador, como el logotipo de marca o el código de barras. Los colorantes aniónicos que están unidos electrostáticamente a la espuma resultan especialmente útiles. Las espumas también pueden usarse para limpiar o despintar los muebles.

Pueden observarse las propiedades ventajosas de esta invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que ilustran pero no limitan la invención.

### Ejemplos

#### Glosario

Carbonato de calcio	Eskal 500 (tamaño de partícula, 5,2 $\mu\text{m}$ ), Eskal 300 (tamaño de partícula, 1,9 $\mu\text{m}$ ), Eskal 50 (tamaño de partícula, 3,3 $\mu\text{m}$ ) y Eskal 20 (KSL Staubtechnik, Launing, Alemania)
Carbonato de calcio	SOCAL® P2 (tamaño de partícula, 0,28 $\mu\text{m}$ ), SOCAL® 31 (tamaño de partícula, 0,07 $\mu\text{m}$ ), SOCAL® 90A (tamaño de partícula, 0,24 $\mu\text{m}$ ) (Solvay, Salin de Giraud, Francia)
Carbonato de calcio	Pureza mínima 99% (tamaño de partícula, 21,1 $\mu\text{m}$ ) (Merck, Darmstadt, Alemania)
Carragenano	VISCARIN® TP-206 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
Carragenano, iota	Iota-carragenano precipitado con alcohol, viscosidad (solución acuosa 1%p a 20 °C) = 153 mPs
Quitano	Clorhidrato de quitano, $F_A = 0,05$ , 240 mPas (20 °C, solución al 1%) (FMC Biopolymer, Noruega)
CMC	Carboximetilcelulosa de sodio, viscosidad (4% sólidos, 25 °C) = 10 a 55 mPas (Aldrich, Milwaukee, WI, EE.UU.)
CRT 15000PPA CMC	Waoelcel CRT 15000PPA (Wolff Cellulosics, Walsrode, Alemania)
Fructosa	Fructosa CORNSWEET (Archer Daniels Midland Corn, Processing Division, Decatur, IL, EE.UU.)
GDL	LYSACTONE® glucono-delta-lactona; $\delta$ -lactona del ácido glucónico (Roquette, Alessandria, Italia)
Glicerina	Glicerina ANALAR® (BDH Laboratories Supplies, Poole, Inglaterra)

## ES 2 343 890 T3

5	HPMC	PHARMACOAT® 603; hidroxipropilmetil celulosa, viscosidad (solución acuosa al 2%p a 20 °C = 3 mPs) (Shin Etsu Chemical, Tokio, Japón)
10	Hialuronano	Hialuronato de sodio, $M_w$ 2000 kDa (Kibun Food Chemifa CO., Ltd, Tokio, Japón)
15	MCC	AVICEL® PH-101, celulosa microcristalina no coloidal en polvo con un tamaño de partícula promedio de 50 a 100 micras (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
20	Metilcelulosa	Metolose SM4 (Shin-Etsu Chemical, Tokio, Japón)
25	Fluido fisiológico modelo	Solución acuosa de 142 mM NaCl y 2,5 mM CaCl <sub>2</sub> , pH = 6,9)
30	Pectina	Genu LM102AS (Copenhagen Pectin Factory Ltd., Lille Skensved, Dinamarca)
35	PROTANAL® LFR 5/60	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 3,7 mPs, pH = 6,95 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
40	PROTANAL® LF 10/60	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 33,4 mPs, pH = 6,12 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
45	PROTANAL® LF 20/40	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 140 mPs, pH = 6,32 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
50	PROTANAL® LF 200S	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 302 mPs, pH = 6,63 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
55	PROTANAL® SF 120	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 424 mPs, pH = 6,79 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)

55

60

65

## ES 2 343 890 T3

5	PROTANAL® SF 200	Alginato de sodio, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 316 mPs, pH = 6,43 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
10	PROTANAL® TA-250	Alginato de trietanolamina, viscosidad (solución acuosa al 1%p a 20 °C) = 197 mPs, pH = 5,79 (FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)
15	PVA	Alcohol de polivinilo, Mw = 30.000-70.000 g/mol (Sigma, St. Louis, EE.UU.)
20	PVP	Polivinilpirrolidona K15, Mw ~ 10 000 g/mol (Aldrich Chemie, Steinberg, Alemania)
25	Sacarina	Sacarina sódica SYNCAL® (PMC Specialties Group, Cincinnati, OH, EE.UU.)
30	Sílice	Sílice ZEODENT® 113 (J.M. Huber, Havre de Grace, MD, EE.UU.)
35	SLS	Laurilsulfato de sodio TAXAPON® CP-P95 (Henkel Mexicana, Dehydag, México)
40	Sorbitol A-625	Solución de sorbitol no cristalizante, NF, solución de poliol acuoso, 70% sorbitol (SPI Polyols, New Castle, Delaware, EE.UU.)
45	Sabor tutti frutti	Sabor tipo tutti frutti natural y artificial (Symrise, Teterboro, NJ, EE.UU.)
50	TWEEN® 20	Polisorbato 20; polioxietilen sorbitan monolaurato (Fluka Chemie GmbH, Steinheim, Suiza)
55	XL-CMC	AC-DI-SOL®, croscarmelosa de sodio, NF, Ph.Eur. FMC, Filadelfia, PA, EE.UU.)

### *Preparación de la muestra y métodos de prueba*

#### *Preparación de la muestra*

55 Las muestras se prepararon usando el siguiente procedimiento estándar, excepto cuando se indique lo contrario. Se preparó una solución acuosa del alginato. Se añadieron a la solución de alginato el plastificante, carbonato de calcio y el agente formador de espuma y se mezclaron durante aproximadamente un minuto a velocidad media con un mezclador Hobart para asegurar su homogeneidad. Se añadió a la mezcla una solución acuosa recién preparada del modificador del pH y la composición resultante se mezcló nuevamente a una velocidad alta para incorporar aire durante uno a 4 min dependiendo de la plasticidad deseada y el contenido de aire de la espuma producida. Se formaron aproximadamente 400-450 cm<sup>3</sup> de 200 g de la espuma húmeda. La espuma húmeda se transfirió a los moldes recubiertos con resina TEFLON® (23 cm x 23 cm x 0,8 cm) y se nivelaron en la parte superior del molde usando un borde plano para obtener un espesor uniforme de la espuma. Se dejó solidificar la espuma destapada durante unos 30 min a temperatura ambiente. Después, los moldes se colocaron en un horno de secado de aire a presión a 40°C y se dejaron secar toda la noche (16 h). Las espumas secas tuvieron aproximadamente 5 mm de altura.

## ES 2 343 890 T3

### Densidad

La densidad de la espuma húmeda se determinó mediante el peso de la espuma húmeda requerido para llenar un recipiente de 100 ml. Se determinó la densidad de la espuma seca a partir del peso y volumen de un cuadrado de espuma seca con un tamaño aproximado de 5 cm x 5 cm.

### Absorbencia

Excepto cuando así se indique, se cortó una muestra de 5 cm x 5 cm de la espuma seca y se acondicionó durante al menos 16 horas a 20°C y a una humedad relativa del 66%. Se pesó la espuma (peso de la espuma seca) y se colocó entonces en una placa abierta que contenía al menos 40 veces el peso de la espuma de un fluido fisiológico modelo a 37°C. Después de 30 ± 1 min en contacto con el fluido a 37°C, la muestra de espuma se tomó usando pinzas, se sacó del fluido, se dejó drenar durante 30 ± 1 s, y se pesó (peso de la espuma húmeda). La absorbencia (g/g) se calcula como el peso de la espuma húmeda dividido por el peso de la espuma seca. Con el fin de comparar, se ha calculado la absorbencia como el peso del fluido absorbido por una muestra de espuma gelificada seca con un área de 100 cm<sup>2</sup> y un espesor de 5 mm.

### Integridad

La integridad es una medida de la resistencia húmeda de la espuma gelificada. Se determinó la integridad tomando la esquina de la espuma húmeda con pinzas y sacándola del fluido después de la prueba de absorbencia. La integridad se clasificó usando una escala del 0 al 4, donde 4 es la más alta. La espuma gelificada se calificó como 0, cuando se rompió al sacarse con las pinzas.

### Flexibilidad

La flexibilidad es una medida de la capacidad de la espuma gelificada seca de deformarse sin agrietarse o romperse. Se determinó subjetivamente la flexibilidad doblando la espuma gelificada seca sobre sí misma. La flexibilidad se clasificó usando una escala del 0 al 4, siendo 4 la más flexible. Cuando la espuma gelificada seca se clasificó como 0, era frágil y se rompió al doblarse.

### Ejemplo 1

En este ejemplo se ilustra la preparación de espumas de diferentes densidades, flexibilidad, y absorbencia variando el tiempo de mezclado a alta velocidad.

Siguiendo el procedimiento general, las espumas gelificadas contenían 2% alginato PROTANAL® SF 200, 10% de glicerina, 0,3% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 2% de HPMC, 1,06% GDL, y el resto de agua desionizada. Se varió el tiempo de aeración como se indica en la Tabla 1. Durante la preparación, se añadió aproximadamente una tercera parte del agua con la mezcla de GDL. No se preacondicionaron las espumas gelificadas secas. En la Tabla 1 se proporcionan las propiedades de las espumas.

TABLA 1

*Densidad de la espuma gelificada y absorbencia como función del tiempo de mezclado*

Tiempo de mezclado a alta velocidad (min)	Densidad de la espuma húmeda (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad de la espuma seca (g/cm <sup>3</sup> )	Peso de la espuma seca (g)	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100 cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>
1,5	0,32	0,086	1,51	10,9	42
2,0	0,25	0,078	1,37	13,4	48
2,5	0,21	0,069	1,12	12,5	39
3,0	0,17	0,055	1,03	10,5	26
3,5	0,16	0,046	0,87	9,8	21

<sup>a</sup>Cantidad de fluido absorbido por 100 cm<sup>2</sup> de espuma gelificada seca con un espesor de 5 mm.

## ES 2 343 890 T3

La absorbencia de las espumas se controló en gran medida mediante el tiempo de mezclado y el grado de aeración. Un tiempo corto de mezclado produce espumas más compactas que las más suaves y esponjosas obtenidas después de un tiempo de aeración más largo. La solución menos aireada tiene las mejores propiedades relacionadas con el flujo (esto es, la capacidad de verter la solución espumada al molde, así como la homogeneidad de la superficie de la espuma después de secar).

La fuerza requerida para comprimir las espumas gelificadas secas disminuye conforme la densidad de la espuma disminuye. Las espumas gelificadas secas con menor densidad absorben el líquido más rápidamente, mientras que aquellas que tienen densidades aún más bajas no retienen tan bien los fluidos, presentando un mayor drenaje de fluidos de la espuma al sacarse de dicho fluido. Aunque las espumas gelificadas secas con densidades ligeramente más altas tienen una velocidad de absorción más lenta, sus capacidades de enlace al fluido, indicadas como absorbencia, son mejores. Todas las espumas tienen una integridad aceptable con poca o ninguna diferencia. Las espumas que tienen las densidades más bajas fueron más transparentes que las espumas más compactas, las que contuvieron algunas burbujas de aire visibles después de la absorción del fluido.

### Ejemplo 2

En este ejemplo se ilustra la modificación de la integridad de la espuma al ajustar los niveles y relación entre el calcio y el alginato. Siguiendo el procedimiento general, se prepararon espumas gelificadas con 2% alginato PROTANAL® SF 200, 10% de glicerina, 0,6% de TWEEN® 20 y 2% de HPMC, usando diferentes concentraciones de calcio con una relación constante de GDL y CaCO<sub>3</sub> (Merck). Se usó un mezclador Silverson en lugar del mezclador Hobart. En el procedimiento se empleó el mismo orden de adición de los ingredientes que el usado al emplearse el mezclador Hobart, pero con 4 min de mezclado de alta velocidad. El primer minuto de mezclado de alta velocidad después de la adición de GDL fue sin la adición del aire. Para disminuir la densidad de la espuma húmeda, se añadió aire usando una corriente subsuperficial de aire durante 3 min durante el mezclado. Las espumas gelificadas secas no se preconditionaron antes de la determinación de la absorbencia.

Se usó una prueba alternativa de absorbencia en donde se remojaron discos de la espuma gelificada de aproximadamente 1,2 cm de diámetro en solución salina a temperatura ambiente. En la Tabla 2 se indican los resultados.

TABLA 2

*Espumas gelificadas con relaciones diferentes de calcio y alginato*

35

<i>Muestra</i>	<i>2-A</i>	<i>2-B</i>	<i>2-C</i>	<i>2-D</i>	<i>2-E</i>
CaCO <sub>3</sub>	0,60%	0,30%	0,23%	0,23%	0,15%
GDL	2,12%	1,05%	0,80%	0,80%	0,53%
% saturación	200%	100%	75%	75%	50%
TWEEN® 20	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Densidad en húmedo (g/cm <sup>3</sup> )	0,39	0,36	0,35	0,32	0,33
Homogeneidad	4	4	3-4	3-4	1
Densidad en seco (g/cm <sup>3</sup> )	0,09	0,09	0,10	0,05 a 0,09	0,02
Flexibilidad	2	3	4	3	ND <sup>a</sup>
Absorbencia (g/g)					
5 min	7,77	8,32	11,20	4,62	8,11
30 min	7,45	10,45	10,87	11,64	8,29
Integridad	4	3-4	3	3-4	1

65

<sup>a</sup>ND = no determinada.

## ES 2 343 890 T3

Se descubrió que una saturación del 100% de calcio produce espumas gelificadas resistentes y las mejores propiedades de absorción. La integridad empeora al reducirse la saturación del calcio al 75%. Sin embargo, se observó una velocidad de absorción más alta con la espuma saturada al 75%. El uso de una saturación al 200% produjo espumas compactas más frágiles con peor capacidad de absorción.

5

Las espumas gelificadas preparadas con un contenido de calcio al 100% poseen propiedades de tipo esponja y mantienen las mismas propiedades aún después de mantenerse en un líquido durante varias semanas.

Las espumas gelificadas preparadas con una saturación de calcio del 50% usando la técnica del mezclador Silverson no fueron homogéneas. Sin embargo, se obtuvieron espumas gelificadas uniformes con una saturación de calcio al 50% usando la técnica del mezclador Hobart.

10

### Ejemplo 3

15

En este ejemplo se ilustra la preparación de espumas gelificadas con un contenido de sólidos más alto usando un alginato de peso molecular más pequeño. Las espumas gelificadas se prepararon como en el Ejemplo 2. La formulación usada fue 3,6% alginato PROTANAL® LF20/40, 10% de glicerina, 0,6% de TWEEN® 20, 2% de HPMC, 0,41% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 1,44% GDL con agua desionizada al 100%. Las espumas moldeadas a partir de la espuma húmeda con una densidad de 0,36 g/ml produjeron espumas gelificadas secas con una densidad de 0,08 g/cm<sup>3</sup>.

20

Las espumas gelificadas secas no se preacondicionaron. Se usó la prueba alternativa de absorción en donde los discos de espuma gelificada con un diámetro de aproximadamente 1,2 cm se sumergieron en solución salina a temperatura ambiente. La absorción fue 11,30 g/g después de 30 s y 12,07 g/g después de 5 min. Las espumas gelificadas tienen una integridad excelente con una clasificación de 4.

25

### Ejemplo 4

30

Usando el procedimiento general, se prepararon espumas gelificadas usando un mezclador Hobart y una formulación básica de 2% alginato PROTANAL® SF120, 0,3% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 1,06% GDL. Se determinó la absorción de las espumas indicadas en la Tabla 3 sin preacondicionamiento, excepto en el Ejemplo 4-3. Se calculó la “absorción (g/100 cm<sup>2</sup>)” para una muestra con un espesor de 5 mm de espuma gelificada seca.

35

TABLA 3

40

	<u>4-1</u>	<u>4-2</u>	<u>4-3</u>	<u>4-4<sup>a</sup></u>	<u>4-5</u>	<u>4-6</u>
TWEEN® 20	0,6%	0,6%	0,5%	0,3%	0	0
SF-120	2,0%	2,0%	0	0	0	0
45 LF40/60	0	0	4,0%	4,0%	0	0
TA-120	0	0	0	0	2,0%	2,0%
50 HPMC	1,5%	1,0%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Densidad en húmedo	0,23	0,28	0,23	0,22	0,20	0,27
Absorción (g/g)	9,5	11,2	11,0	11,3	10,9	13,3
55 Absorción (g/100 cm <sup>2</sup> )	44	55	67	63	44	71
60 Pegajosa	Sí	Sí	Sí	No	No	NO <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Preacondicionada

65

<sup>b</sup>La espuma gelificada tiene una resistencia en húmedo ligeramente inferior.

## ES 2 343 890 T3

5 Varias espumas secas que se prepararon usando TWEEN® 20 tienen una superficie pegajosa al tacto. El ejemplo 4-4 que se preparó con un nivel menor de TWEEN® 20 no era pegajoso. Las espumas preparadas con TWEEN® 20 tienen poros más grandes, lo que proporciona una absorbencia rápida pero menor retención. Las espumas hechas con alginato PROTANAL® TA-250, un alginato de trietanolamina, como en los Ejemplos 4-5 y 4-6, tienen una resistencia en húmedo ligeramente menor.

### Ejemplo 5

10 En este ejemplo se ilustra la estabilización de la estructura de la espuma húmeda con HPMC. Las espumas se prepararon usando el mezclador de Hobart como en el Ejemplo 1, excepto en que la cantidad de HPMC se varió entre 0,5% y 3,0%. En la Tabla 4 se indican la densidad y la absorbencia.

15 TABLA 4

*Efecto del contenido de HPMC*

% HPMC	Densidad- espuma húmeda (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad- espuma seca (g/cm <sup>3</sup> )	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100 cm <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>
0,5% <sup>a</sup>	0,23	0,100	12,3	59
1,0% <sup>a</sup>	0,33	0,100	10,3	46
	0,26	0,092	12,4	52
	0,22	0,075	11,9	41
	0,21	0,066	12,2	37
	0,18	0,062	10,4	29
1,5% <sup>b</sup>	0,29	0,091	12,1	50
	0,25	0,072	13,3	45
	0,21	0,071	11,6	38
	0,20	0,059	10,1	27
	0,17	0,053	9,9	23
2,0% <sup>b</sup>	0,32	0,086	10,9	42
	0,25	0,078	13,4	48
	0,21	0,069	12,5	39
	0,17	0,055	10,5	26
	0,16	0,046	9,8	21
3,0% <sup>a</sup>	0,28	0,079	11,4	41

<sup>a</sup>Preacondicionada.

<sup>b</sup>No preacondicionada.

<sup>c</sup>Calculada con una muestra con un espesor de 5 mm.

## ES 2 343 890 T3

Las espumas que contienen 0,5% HPMC muestran una contracción ligeramente mayor durante el secado que las preparadas con concentraciones más altas de HPMC. La espuma gelificada seca que contiene 0,5% HPMC fue tan flexible como las preparadas con niveles más altos de HPMC (1,0%, 1,5%, 2,0% y 2,5%), pero no recuperó completamente la misma forma después de doblarse o comprimirse. La espuma gelificada seca preparada con 3,0% HPMC requirió ligeramente mayor fuerza para comprimirse. La absorbencia de la espuma gelificada seca sólo dependió ligeramente de la cantidad de HPMC.

### Ejemplo 6

En este ejemplo se ilustra el pH cuando se añade el modificador del pH.

El pH de una composición que contiene alginato PROTANAL® SF120 (100,0 g, solución acuosa al 4%), glicerina (16,0 g), agua desionizada (50,0 g), HPMC (3,0 g), CaCO<sub>3</sub> (0,6 g) Merck) fue 8,6. Se añadió una solución recién preparada de 2,12 g de GDL y 28,3 g de agua desionizada. La composición producida se mezcló con el mezclador Hobart para producir una espuma húmeda. Antes de la gelificación, la espuma húmeda tenía un pH de 6,3.

### Ejemplo 7

En este ejemplo se ilustra que la variación en concentración del plastificante afecta la flexibilidad y absorbencia de la espuma gelificada seca.

Usando el procedimiento general, se prepararon espumas gelificadas secas a partir de composiciones que contenían 2% de PROTANAL® SF200, 0,3% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 1,06% GDL, 1,5% HPMC, la cantidad de glicerina indicada en la Tabla 5, y el resto de agua desionizada. El tiempo de mezclado a alta velocidad con el mezclador Hobart fue 2,5 min para todas las espumas. Las espumas gelificadas se secaron durante toda la noche a 40°C.

Algunas muestras de espuma gelificada seca se probaron el mismo día que se sacaron del horno sin preacondicionamiento a una humedad relativa del 66%. Las muestras restantes de espumas gelificadas secas se sellaron en una bolsa de polietileno de baja densidad MIMIGRIP®. Estas espumas poseen la misma absorbencia cinco días después que las estudiadas el primer día.

La absorbencia aumenta al disminuirse la concentración del plastificante. La flexibilidad de las espumas fue aceptable. Al disminuirse el plastificante se producen espumas más duras y menos flexibles, y se requiere una fuerza mayor para doblarlas. Una concentración alta de glicerina, como del 15%, podría producir una superficie pegajosa.

TABLA 5

*Absorbencia como función de la concentración de glicerina*

Glicerina (%)	Densidad de la espuma húmeda (g/ml)	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100 cm <sup>2</sup> )
7,0	0,25	16,6	48
8,5	0,26	15,3	51
10,0	0,25	13,3	45

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 8

En este ejemplo se ilustra que la variación de la concentración del plastificante y la adición de un polímero adicional afecta la absorbencia de la espuma gelificada seca. Las espumas gelificadas secas se prepararon usando una formulación de 2% del alginato indicado en la Tabla 6, 0,3% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 1,06% GDL y 1,5% HPMC. Se añadieron a la formulación los materiales indicados en la Tabla 6.

TABLA 6

10

Materiales añadidos	Alginato	Densidad de la espuma húmeda (g/ml)	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100 cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>
0,5% CMC	SF 200	0,21	12,2	42
	SF 200	0,24	13,7	48
	SF 200	0,28	14,6 <sup>b</sup>	68
1,0% CMC 10,0% glicerina	SF 200	0,25	13,5	53
	SF 200	0,30	13,6 <sup>b</sup>	59
1,0% CMC 8,0% glicerina	SF 120	0,22	13,6	47
	SF 120	0,25	14,5	61
	SF 120	0,27	14,6	59
0,5% XL- CMC	SF 200	0,24	13,4	49
	SF 200	0,28	13,9 <sup>b</sup>	49
1,0% XL- CMC 10,0% glicerina	SF 200	0,26	13,4	58
	SF 200	0,29	13,9 <sup>b</sup>	65
1,0% XL- CMC 8,0% glicerina	SF 120	0,26	14,7	67
0,5% CMC 0,5% XL- CMC 10,0% glicerina	SF 200	0,26	13,1	61
0,5% CMC 0,5% XL- CMC	SF 120	0,26	14,1	59
	SF 120	0,27	15,0	62

65

## ES 2 343 890 T3

	8,0% glicerina				
5	1,0% CMC 1,0% XL- CMC 10% glicerina	SF 120	0,26	13,1	63
10	7,0% glicerina	SF 200	0,26	16,6 <sup>b</sup>	48
	8,5% glicerina	SF 200	0,25	15,3 <sup>b</sup>	51
15	8,0% glicerina	SF 120	0,21	12,6	38
		SF 120	0,23	14,0	45
		SF 120	0,23	13,1	49
		SF 120	0,26	13,5	51
20	10,0% glicerina	SF 200	0,21	11,6 <sup>b</sup>	38
		SF 120	0,22	10,4	43
25		SF 200	0,25	13,3 <sup>b</sup>	45
		SF 200	0,29	12,1 <sup>b</sup>	50

<sup>a</sup> Calculada para una muestra con un espesor de 5 mm.

<sup>b</sup> No preconditionada.

### Ejemplo 9

En este ejemplo se ilustra que al variarse el tamaño de las partículas de CaCO<sub>3</sub> se cambia el tiempo de gelificación y el grado de coalescencia de las burbujas de aire. Las partículas más pequeñas tienen un área superficial mayor y, por lo tanto, liberan más rápidamente el ión calcio.

Se prepararon las espumas gelificadas secas usando una composición que contenía 2% PROTANAL® SF200, 2% HPMC, 10% glicerina, 0,6% TWEEN® 20 y 0,3% de carbonato de calcio usando el mezclador Silverson. Se prepararon espumas usando cinco tamaños de partícula desde un tamaño de partícula medio de 0,7 micras a 21,1 micras.

La distribución del tamaño de partícula de las partículas de carbonato de calcio de 3,3 μm y de las partículas de carbonato de calcio de 21,1 μm se determinó usando un instrumento de difracción láser Beckman Coulter LS 130 con el módulo de fluidos nocivos. La mezcla de partículas en alcohol etílico se sometió a ultrasonido durante 8 s para asegurar la dispersión de las partículas antes de la medición. Se determinó la distribución del volumen del tamaño de las partículas y se calculó el tamaño de partícula medio. Se empleó el tamaño de partícula suministrado por el proveedor para las demás partículas de carbonato de calcio.

El tiempo inicial de gelificación osciló entre menos de 3 min y unos 30 min después de la adición de GDL, determinado mediante la agitación del molde o tocando la espuma con cuidado. El tiempo hasta la gelificación máxima osciló entre 2,5 horas y más de 16 horas, determinado con las composiciones de gel (no la espuma) a 20°C usando un reómetro StressTech con una muestra de 2,35 g entre placas serradas con una separación de 1 mm a una frecuencia de 1 Hz y tensión de 0,005.

ES 2 343 890 T3

TABLA 7

Tamaño de partícula (µm)	Tiempo inicial de gelificación	Tiempo a 20° C hasta la gelificación máxima
0,07 <sup>a</sup>	< 3 min después de la adición de GDL	unas 2,5 h
0,24 <sup>b</sup>	< 3 min después de la adición de GDL	unas 3,5 h
0,28 <sup>c</sup>	< 3 min después de la adición de GDL	unas 3,5 h
3,3 <sup>d</sup>	unos 20 min después de la adición de GDL	unas 10 h
21,1 <sup>e</sup>	unos 30 min después de la adición de GDL	> 16 h

<sup>a</sup>SOCAL<sup>®</sup> 31, Solvay, Salin de Giraud, Francia

<sup>b</sup>SOCAL<sup>®</sup> 90A, Solvay, Salin de Giraud, Francia

<sup>c</sup>SOCAL<sup>®</sup> P2, Salin de Giraud, Francia

<sup>d</sup>Eskal 50, KSL Staubtechnik, Launing, Alemania

<sup>e</sup>Merck, Darmstadt, Alemania, pureza mínima 99,0%

Ejemplo 10

Se prepararon las espumas usando dos carbonates de calcio con diferente tamaño de partícula por separado y en mezclas. En la Tabla 8 se muestran las composiciones.

Cuando se emplean partículas finas de carbonato de calcio (por ejemplo, un tamaño de partícula medio inferior a 1 micra), se añadió el carbonato de calcio fino y se mezcló durante unos 3,5 min a velocidad media antes de agregar GDL. Las espumas preparadas usando CaCO<sub>3</sub> con tamaños de partículas más finos tuvieron poros más pequeños en la espuma gelificada, y la absorbencia disminuyó con el tamaño del poro. En la Tabla 8 se indican las propiedades. Se determinó la absorbencia usando la prueba descrita en el Ejemplo 2.

TABLA 8

	Ex 9-1	Ex 9-2	Ex 9-3	Ex 9-4
Alginato SF 200	2%	2%	2%	2%
Glicerina	10%	10%	10%	10%
TWEEN <sup>®</sup> 20	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
HPMC	2%	2%	2%	2%
CaCO <sub>3</sub> (0,28 µm)	0,3%	0,15%	0,10%	0
CaCO <sub>3</sub> (21,1 µm)	0	0,15%	0,20%	0,3%
GDL	1,06%	1,06%	1,06%	1,06%
<b>PROPIEDADES</b>				
Densidad húmeda (g/cm <sup>3</sup> )	0,35	0,38	0,32	0,28
Densidad seca (g/cm <sup>3</sup> )	0,057	0,06	0,05	0,05
Tamaño del poro	Pequeño	Pequeño-mediano	Mediano	Grande
Homogeneidad del poro	3	3	3	3
Suavidad/ flexibilidad	1-2 / 2	1-2 / 2	3 / 2	3 / 3
Absorbencia después de 0,5 min	2,9 g/g	1,5 g/g	4,2 g/g	9,0 g/g
Absorbencia después de 5 min	4,4 g/g	2,3 g/g	5,7 g/g	10,0 g/g
Absorbencia después de 30 min	5,6 g/g	2,8 g/g	8,8 g/g	12,0 g/g
Integridad después de la solución salina	4	4	4	3

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 11

En este ejemplo se ilustra la absorbencia del fluido fisiológico modelo como función del tiempo para una espuma gelificada seca perforada y no perforada.

5

La espuma gelificada seca se preparó como en el Ejemplo 1 excepto en que se usaron 8% de glicerina y 1,5% de HPMC. Después de un tiempo de mezclado de 1 minuto y 35 segundos se obtuvo una espuma húmeda con una densidad de 0,30 g/ml.

10

La espuma gelificada seca se cortó en dos muestras de 5 cm x 5 cm con una densidad seca de 0,08 g/ml y un espesor de 6,5 mm. Usando una aguja, se perforó una de las espumas con 150 orificios distribuidos uniformemente. Cada una de las espumas se remojó en el fluido fisiológico modelo. Durante el período de expansión, las espumas se sacaron regularmente del baño del fluido fisiológico modelo, se pesaron, y se volvieron a sumergir en el baño. Antes de pesarse, se sacaron del baño con pinzas y se dejaron drenar durante 15 s. En la Figura 1 se muestra que la espuma perforada posee una absorbencia inicial más alta que la no perforada.

15

La espuma seca se saturó con la solución fisiológica modelo y se cortó con una navaja a lo largo, formando un "sobre". Se puso un electrodo de pH en este sobre y se determinó que el pH, sin aire presente, fuera de 6,2.

20

Con unas tijeras se cortó una muestra seca de la misma espuma en pequeños pedazos (aproximadamente 5-10 mm x 1-2 mm) y se pesaron. La absorbencia fue aproximadamente 14 g de la solución fisiológica modelo por g de la espuma gelificada seca. Después de un período corto, casi todo el líquido fue absorbido y el pH de la mezcla fue 6,2.

### 25 Ejemplo 12

En este ejemplo se demuestra que la compresión de la espuma gelificada seca no reduce su absorbencia.

30

Se preparó la espuma gelificada seca como en el Ejemplo 11 (densidad húmeda 0,27 g/ml). Se cortaron ocho pedazos 5 cm x 5 cm. Se comprimieron cuatro pedazos poniendo el pedazo de espuma sobre la mesa de laboratorio y poniendo un peso de 5,0 kg encima de los pedazos individuales durante 15 s. En la siguiente tabla se comparan los datos de espesor y absorbencia de las espumas comprimida y sin comprimir.

TABLA 9

35

*Absorbencia de las espumas comprimidas y sin comprimir*

40

Tipo de espuma	Espesor en seco (mm)	Espesor al expandirse (mm)	Absorbencia (g/g)
Sin comprimir	6,0 - 6,5	7,0-7,5	14,6 ± 0,4
Comprimida	1-1,5	7,0-7,5	14,4 ± 0,2

45

### Ejemplo 13

En este ejemplo se muestra el empleo de la espuma gelificada seca en aplicaciones orales.

50

Se preparó una espuma siguiendo el Ejemplo 1, excepto en que se usó 1,5% de HPMC. La espuma húmeda, con una densidad de la espuma húmeda de 0,15 g/ml, se transfirió a un molde con un espesor de 6 mm. La espuma gelificada seca tenía un espesor de 3 mm.

55

Se cortaron muestras de la espuma de 1,5 cm por 5 cm y se pusieron bajo el labio cubriendo los dientes y encías. La espuma se adhirió y después de 3 a 5 min se había hidratado completamente. La espuma presentó una buena integridad y no mostró señal de desintegración o disolución. La preparación de la espuma es adecuada para dejarse en la boca durante períodos prolongados como soporte de la dentadura postiza o para llevar activos a los dientes y cavidad oral, por ejemplo, durante varios tiempos, incluyendo toda la noche.

60

### Ejemplo 14

65

Se preparó una espuma gelificada seca como en el Ejemplo 13, excepto en que se usó la mitad de la cantidad de CaCO<sub>3</sub> y GDL, correspondiente a una saturación del 50% de los sitios de gelificación del alginato. Se cortó un pedazo de 1,5 cm x 2,5 cm de la espuma con un espesor de 3 mm y se aplicó a la mucosa del paladar en la cavidad oral usando la punta de los dedos. La espuma se adhirió inmediatamente. Durante un período de 30-60 s, al hidratarse, la espuma empezó a desintegrarse y finalmente se separó de la mucosa. El producto continuó desintendiéndose y pudo tragarse,

## ES 2 343 890 T3

expulsarse tosiendo o enjuagarse de la boca. Pueden añadirse a la espuma ingredientes como sabores, edulcorantes, activos, abrasivos, agentes formadores de espuma, etc. para el transporte oral o para la limpieza.

### 5 Ejemplo 15

Se preparó la espuma gelificada seca como en el Ejemplo 1, excepto en que se usaron 0,5% de HPMC y 8% de glicerina. Se expandió en el fluido fisiológico modelo una muestra de 5 cm x 5 cm de la espuma, que tenía un espesor de 7 a 7,5 mm. Se unieron dos clips o ganchos de retracción (Connect, espesor de 31 mm) a los extremos opuestos de la espuma. Se unió una bolsa de plástico a uno de los clips. Se llenó la bolsa de plástico con agua hasta que la espuma empezó a desintegrarse alrededor del clip. La bolsa de plástico y el clip se pusieron en una balanza. El peso fue 440 g. Esto indica que después de la expansión, estas espumas son muy resistentes y tienen resistencias a la tracción de al menos 440 g.

### 15 Ejemplos 16 y 17

Se preparó una espuma gelificada seca usando los siguientes ingredientes. Todos los ingredientes fueron de grado alimenticio y/o farmacéutico. 100 g de una solución al 4% de PROTANAL® SF 120 en agua, 30 g de sorbitol A-625, 5 g de HPMC, 0,45 g de partículas de CaCO<sub>3</sub> (SOCAL® P2); 1,59 g de GDL; 1 g de aromatizante de tutti frutti; 2,1 g de una solución al 2% de sacarina y 59,9 g de agua desionizada. El ión de calcio en la espuma gelificada seca producida es suficiente para saturar 75% del alginato.

Todos los ingredientes excepto el GDL y una tercera parte del agua se mezclan usando un ULTRA TURRAX® T25 básico (IKA-Werke) con un rotor-estator S25N-25G durante 5 min a 11000 rpm y durante 5 min más a 16000 rpm para dispersar el carbonato de calcio. La dispersión resultante se mezcló durante 10 min más a alta velocidad usando el mezclador Hobart para airear. Se añadió entonces GDL recién mezclado en el agua restante y se continuó mezclando durante 15 s. Después, se transfirió la espuma húmeda a un molde con una profundidad de 4 mm. El molde se mantuvo a temperatura ambiente durante unos 30 min y después se puso en un horno de secado de aire a presión a 40°C durante 5 h.

Usando el mismo procedimiento, se preparó una espuma gelificada seca con los siguientes ingredientes: 100 g de una solución al 4% de alginato PROTANAL® SF120 en agua; 30 g de sorbitos A-625; 5 g de HPMC; 0,6 g de partículas de CaCO<sub>3</sub> (SOCAL® P2); 2,12 g de GDL; 1 g de aromatizante de tutti frutti; 2,1 g de una solución al 2% de sacarina; y 59,2 g de agua desionizada. La espuma húmeda empezó a solidificarse a los 3 min. El ión calcio en esta espuma gelificada seca es suficiente para saturar 100% del alginato.

Las dos espumas gelificadas secas tienen buena flexibilidad e integridad. Estas espumas gelificadas secas se adhieren a los dientes durante períodos prolongados sin que se observe desintegración o disolución.

### Ejemplo 18

Se preparó una espuma gelificada seca con los siguientes ingredientes. Todos los ingredientes fueron de grado alimenticio y/o farmacéutico. 100 g de una solución al 4% de alginato PROTANAL® SF 120 en agua, 30 g de sorbitol A-635, 5 g HPMC, 0,18 g de partículas de CaCO<sub>3</sub> (SOCAL® P2); 0,64 g GDL; 1 g de aromatizante de tutti frutti; 2,1 g de una solución al 2% de sacarina; 1,4 g de sílice precipitada y 59,7 g de agua desionizada. El ión de calcio en la espuma gelificada seca producida es suficiente para saturar 30% del alginato. La espuma gelificada seca se preparó como en el Ejemplo 16, excepto en que el tiempo de mezclado con el mezclador Hobart fue 10 min antes de la adición del GDL y 20 s más después de la adición del GDL antes de transferirse la espuma húmeda al molde. El ión calcio en esta espuma es suficiente para saturar 30% del alginato.

La sílice precipitada empleada en este ejemplo tiene un tamaño de partícula de 13,0 μm, determinado con un instrumento de difracción láser Beckman Coulter LS 130 con el módulo de líquidos nocivos. Antes de la medición, se sometió a ultrasonido durante 8 s la mezcla de partículas de sílice en alcohol etílico con el fin de asegurar la dispersión de las partículas.

La densidad de la espuma húmeda fue de 0,33 g/cm<sup>3</sup>. La espuma gelificada seca tuvo una altura de 1-2 mm. Presentó buena flexibilidad y una densidad de la espuma seca de aprox. 0,13 g/cm<sup>3</sup>. La espuma gelificada seca tiene una resistencia más alta que la espuma más porosa producida en el Ejemplo 14. Esta espuma gelificada seca se disuelve rápidamente en agua. Un pedazo de 1,5 cm por 1,5 cm de la espuma gelificada seca se disuelve en unos 30 a 60 s cuando se emplea como limpiador de lengua. Un pedazo similar de la espuma gelificada seca se desintegrará parcialmente en menos de 8 min al ponerse sobre el paladar.

65

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 19

Se preparó una espuma gelificada seca de alginato usando los siguientes ingredientes: 100 g de una solución al 4% de alginato PROTANAL® LF 20/40 en agua desionizada, 14,3 g de sorbitol SP, 3,0 g HPMC, 0,18 g de carbonato de calcio (Eskal 300); 0,64 g de GDL; 1,17 g de una solución acuosa al 8% de sacarina; 2,0 g de sílice precipitada; 2,0 g de glicerina y 76,7 g de agua desionizada. El calcio es suficiente para saturar 30% del alginato. Se mezclaron todos los ingredientes excepto el GDL y 10,0 g del agua desionizada usando un mezclador Silverson durante 2 min para dispersar el carbonato de calcio y la sílice y producir una dispersión homogénea. Después, se disolvió el GDL en el resto del agua y se añadió inmediatamente. La mezcla de reacción producida se mezcló durante 1,5 min más usando el mezclador Hobart a alta velocidad para airear. La espuma húmeda, con una densidad de 0,24 g/cm<sup>3</sup>, se transfirió a un molde con una profundidad de 4 mm. Se mantuvo el molde a temperatura ambiente durante unos 30 min y después se colocó en un horno de secado de aire a presión a 40°C durante toda la noche. La espuma gelificada seca producida tuvo un espesor de 2 mm.

Se estimó que el contenido de humedad de la espuma gelificada seca a humedad ambiente era del 10%. Como se indica en el Ejemplo 20, cuando se equilibra una espuma gelificada seca en una cámara de alta humedad, posee un contenido de humedad del 11,6%. Bajo condiciones ambiente, el contenido de humedad será ligeramente menor que este valor. El contenido de la espuma es: alginato, 16,5%; HPMC, 12,3%; sacarina, 0,3%; sorbitol, 41,1%; glicerina, 8,2%; sílice, 8,2%; GDL/Ca, 3,4%; y agua, 10,0% (estimada, bajo condiciones ambiente). El aromatizante líquido de tutti frutti (0,8 g) se pulverizó usando un pulverizador de bomba sobre una de las superficies de un pedazo de 566 cm<sup>2</sup> de una espuma gelificada seca con un espesor de 5 mm. El líquido penetra rápidamente a la espuma gelificada seca, y la superficie se ve nuevamente seca.

### Ejemplo 20

Se prepararon espumas de alginato como se describe en el Ejemplo 19, excepto en que se usó alginato PROTANAL® LF 10/60 y el tiempo de mezclado con la mezcla Silverson antes de la adición del GDL fue de 3 min. La mezcla de reacción producida se aireó con el mezclador Hobart durante 35 s. La espuma gelificada húmeda se transfirió a un molde con una profundidad de 6 mm y un área de 566 cm<sup>2</sup> e inmediatamente, sin hacer la gelificación, se secó en un horno de secado de aire a presión a 40°C. En la Tabla 10 se da la composición de las espumas húmeda y seca. Se estimó un contenido de humedad del 10%.

TABLA 10

*Composición antes y después del secado*

Ingrediente	Gramos		%	
	- espuma húmeda	- espuma húmeda	- espuma seca	- espuma seca
Alginato	4,0	2,29	4,00	5,25
SLS	1,41	0,81	1,41	1,86
Sílice	22,64	12,94	22,64	29,73
Sacarina	0,85	0,49	0,85	1,12
Sorbitol SP	28,30	16,17	28,30	37,17
Glicerina	10,5	6,00	10,50	13,79
CaCO <sub>3</sub>	0,18	0,10		
GDL	0,64	0,37	0,82	1,08
Agua del sorbitol	12,13	6,93	-	-
Agua	94,35	53,92	7,61	10,00 <sup>a</sup>
Total	175,00	100,00	76,13	100,00

<sup>a</sup>Estimado bajo condiciones ambiente.

Se pulverizaron unos 0,8 g de aromatizante de tutti frutti sobre la espuma seca y se absorbió.

Para determinar el contenido de humedad de la espuma, se cortó en pedazos de aprox. 1 cm por 2 cm un pedazo de la espuma con la misma composición. Los pedazos se pusieron en una cámara de humedad durante unas 16 horas a

## ES 2 343 890 T3

una humedad relativa del 66% y se pesaron. Se secaron después a 105°C durante 20 horas y se pesaron. El contenido de humedad calculado fue 11,8%.

### 5 Ejemplo 21

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca que contiene carboximetil celulosa como co-aglutinante. Se repitió el procedimiento dado en el Ejemplo 20, excepto en que la sílice se dispersó inicialmente en agua que contenía la sacarina y en que se empleó carboximetil celulosa como co-aglutinante. Se disolvieron el alginato y la carboximetil celulosa (Waalcel CRT 15000 PPA, Wolff Cellulosics) en esta suspensión usando un mezclador de paletas. A la mezcla producida se añadieron sorbitol, glicerol, carbonato de calcio (Eskal 20) y SLS, y se mezcló la mezcla resultante durante 1 minuto a velocidad media con el mezclador Hobart. Se añadió una solución recién preparada de GDL. Se continuó la aeración a alta velocidad durante 55 s. La espuma húmeda producida se vertió en un molde con un espesor de 6 mm y un volumen de 340 cm<sup>3</sup> y se secó en un horno de secado de aire a presión a 80°C durante 5 horas. El espesor sin comprimir de la espuma gelificada seca producida fue 0,5 cm. En la Tabla 12 se da la composición de las espumas seca y húmeda.

TABLA 12

*Composición antes y después del secado*

Ingrediente	Gramos		%	
	- espuma húmeda	- espuma húmeda	- espuma seca	- espuma seca
Alginato	4,0	2,29	4,00	5,11
CMC	0,5	0,29	0,50	0,64
SLS	1,41	0,81	1,41	1,81
Sílice	22,64	12,94	22,64	28,94
Sacarina	0,42	0,24	0,42	0,54
Sorbitol	28,30	16,17	28,30	36,18
Glicerina	12,3	7,03	12,3	15,73
CaCO <sub>3</sub>	0,18	0,10		
GDL	0,64	0,37	0,82	1,05
Agua del sorbitol	12,13	6,93	0,00	0,00
Agua	92,48	52,85	7,82	10,00 <sup>a</sup>
Total	175,00	100,00	78,21	100,00

<sup>a</sup>Estimado, bajo condiciones ambiente.

La espuma gelificada del Ejemplo 21 es más flexible y resistente que la espuma gelificada producida en el Ejemplo 20. Las dos espumas se desintegran similarmente en menos de 1 minuto al remojarse en agua. Las espumas pueden comprimirse a menos de la mitad de su espesor sin comprimir, mientras que retienen las mismas propiedades de resistencia, flexibilidad y desintegración en agua.

### Ejemplo 22

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca que contiene carragenano como co-aglutinante. Se repitió el procedimiento indicado en el Ejemplo 21, excepto en que se empleó carragenano (VISCARIN<sup>®</sup> TP-206) en lugar de carboximetil celulosa y sólo la mitad de la sacarina. Con el fin de incorporar la mayor cantidad posible de aire, el tiempo de mezclado con el mezclador Hobart después de la adición de GDL fue 1 min y 15 s. No fueron aparentes diferencias significativas entre la espuma gelificada seca producida en este ejemplo y la espuma gelificada seca producida en el Ejemplo 21.

### Ejemplo 23

Se repitió el procedimiento dado en el Ejemplo 21, excepto en que antes de la adición de la solución acuosa recién preparada de GDL se mezcló la mezcla de reacción a alta velocidad durante 2,5 min con un mezclador Silverson. Después, se añadió la solución acuosa recién preparada de GDL y se continuó mezclando durante 0,5 min. Los poros

## ES 2 343 890 T3

de la espuma gelificada seca producida fueron más pequeños que los de la espuma gelificada seca producida en el Ejemplo 21. La velocidad de hidratación en los dientes fue aproximadamente la misma que la de la espuma producida en el Ejemplo 21, pero la espuma absorbió saliva más lentamente que la espuma producida en el Ejemplo 21.

### 5 Ejemplo 24

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca que contiene metilcelulosa. Las espumas gelificadas secas se prepararon siguiendo el procedimiento estándar usando alginato PROTANAL® SF 120 al 2%, 8% de glicerina, 1,5%  
10 de metilcelulosa, 0,3% de carbonato de calcio (Merck) y 1,06% de GDL en agua. En la Tabla 13 se dan las propiedades de la espuma gelificada seca producida.

15 TABLA 13

*Propiedades de las espumas gelificadas que contienen metilcelulosa*

Densidad – espuma húmeda (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad – espuma seca (g/cm <sup>3</sup> )	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100cm <sup>2</sup> )
0,19	0,088	11,7	47
0,24	0,093	11,6	49

Las espumas gelificadas secas tienen densidades en seco más altas que las espumas gelificadas secas preparadas con hidroxipropilmetil celulosa. La espuma con una densidad en húmedo de 0,24 g/ml no se había hidratado completamente después de 30 min en el fluido fisiológico modelo. Además de una velocidad de absorbencia más lenta, la espuma gelificada seca no recuperó su forma original después de la compresión también como las espumas preparadas con hidroxipropilmetil celulosa.

### 35 Ejemplo 25

En este ejemplo se ilustra la preparación de una espuma gelificada seca que contiene hialuronano. Las espumas gelificadas secas se prepararon en la forma descrita en el procedimiento estándar usando alginato PROTANAL® SF120 al 2%, solución al 1% de hialuronano (añadido al final antes de la adición de GDL); 1,5% de HPMC; 8% de glicerina, 0,3% de carbonato de calcio (Merck) y 1,06% de GDL. La concentración de hialuronano en la espuma gelificada seca fue 0,25%. En la Tabla 14 se indican las propiedades de las espumas gelificadas secas producidas.

45 TABLA 14

*Propiedades de las espumas gelificadas que continen hialuronano*

Densidad – espuma húmeda (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad – espuma seca (g/cm <sup>3</sup> )	Absorbencia (g/g)	Absorbencia (g/100cm <sup>2</sup> )
0,17	0,046	13,9	30
0,28	0,073	15,6	54

Estas espumas se contraen menos durante el secado que las que no contienen hialuronano. Las espumas gelificadas secas que contienen hialuronano fueron ligeramente más suaves al tacto que las espumas preparadas sin hialuronano. Cuando se remojan en fluido fisiológico, las espumas hidratadas que contienen hialuronano fueron “resbaladizas” debido a la liberación de hialuronano disuelto.

65

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 26

5 En este ejemplo se ilustra la adición de una capa de quitosano a la espuma. Se preparó la espuma como en el Ejemplo 11, excepto en que se empleó PROPANAL<sup>®</sup> SF120 como el alginato y se usó una cantidad tres veces mayor de GDL.

10 Se vertió una solución con 2% de quitosano y 5% de glicerina sobre la espuma gelificada antes de secarse. La capa de solución fue de 0,5-1 mm y no se absorbió en la espuma. Después de secarse la espuma a 40°C durante toda la noche, la película de quitosano seguía siendo visible sobre la superficie, la cual también se sentía pegajosa. Sin embargo, la capa delgada de quitosano no afecta la resistencia en húmedo de la espuma. La película de quitosano sigue siendo visible después de poner la espuma en agua.

### Ejemplo 27

15 Se preparó una espuma gelificada seca siguiendo el procedimiento dado en el Ejemplo 11, excepto en que se usó alginato PROTANAL<sup>®</sup> LF200S. La densidad en húmedo de la espuma después del mezclado a alta velocidad durante 2 min con el mezclador Hobart fue 0,25 g/cm<sup>3</sup>. La espuma húmeda se vertió en un molde con un espesor de unos 2 mm. Como se ilustra a continuación, la espuma seca se cortó en la forma de una cara con orificios para los ojos, boca

20 y nariz. Tuvo un espesor de 1,5 mm y pesó alrededor de 0,013 g/cm<sup>2</sup>.

25 Se humedeció la piel de rostro y se aplicó la mascarilla. Se añadió más agua a temperatura ambiente hasta que la mascarilla estuvo completamente hidratada. Al hidratarse, la apariencia de la mascarilla cambió de blanca a transparente. Se dejó la mascarilla sobre el rostro durante unos 10 min y entonces pudo eliminarse completamente en una sola pieza. Después de eliminarse la mascarilla, la piel se sintió más suave gracias a la liberación de la glicerina de la espuma.

### Ejemplo 28

30 En este ejemplo se ilustra una mascarilla que contenía hialuronano. Se preparó la mascarilla siguiendo el Ejemplo 27, excepto en que se añadió 0,2% de hialuronano a la composición. Después de mezclarse a alta velocidad usando el mezclador Hobart durante 1 min se obtuvo una espuma con una densidad en húmedo de 0,30 g/cm<sup>3</sup>. Después de secarse, la espuma gelificada seca tuvo un espesor de unos 1,5 mm y un peso de 0,013 g/cm<sup>2</sup>.

35 Se colocó la mascarilla sobre el rostro como en el Ejemplo 27 y se dejó durante 10 min. La mascarilla no pudo eliminarse en una sola pieza, pero pudo quitarse en varios pedazos más pequeños o eliminarse por lavado. Quedó una solución viscosa de hialuronano sobre la piel y pudo absorberse por la piel con masaje después de eliminarse la mascarilla. La piel se sintió hidratada y suave después de este tratamiento.

40

### Ejemplo 29

45 En este ejemplo se ilustra una mascarilla que contiene celulosa microcristalina. Se preparó una mascarilla como en el Ejemplo 27, excepto en que se usó 7,5% de MCC en lugar de parte del agua y el alginato se saturó al 30%. Después de que se mezcló la mezcla de reacción a alta velocidad con el mezclador Hobart durante 2,7 min, se produjo una espuma húmeda con una densidad de 0,28 g/cm<sup>3</sup>. Después de secarse, la espuma gelificada húmeda producida tenía un espesor de aproximadamente 1,5 mm y un peso de 0,025 g/cm<sup>2</sup>.

50 Se preparó una mascarilla y se colocó sobre la piel como se hizo en el Ejemplo 27. Después de 5 min, la piel absorbió con masaje la espuma disuelta. La celulosa microcristalina actuó como un agente de peeling. Se eliminó el residuo con agua. La piel se sintió hidratada y suave después de este tratamiento.

### Ejemplo 30

55 En este ejemplo se ilustra la formación de un gel cuando se añade espuma parcialmente desintegrada a una solución acuosa que contiene iones de calcio. Se disolvieron parcialmente 140 g de espuma gelificada seca en la que el alginato estaba saturado al 30% y se dispersó parcialmente en 2 g de agua desionizada. Usando una pipeta, se goteó la suspensión sobre una solución de CaCl<sub>2</sub> 0,1M. Se formaron perlas del gel inmediatamente.

60

65 Se repitió el experimento con 190 mg de espuma gelificada seca saturada al 50% con calcio. Se preparó la suspensión con 4 g de agua desionizada y se goteó en la misma solución de CaCl<sub>2</sub>. Se formaron inmediatamente perlas de gel. Sin embargo, las perlas de gel formadas a partir de la espuma saturada al 30% con calcio fueron más resistentes.

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 31

En este ejemplo se demuestra la expansión de las espumas en agua y leche. Las espumas gelificadas secas que contienen azúcar pueden usarse en varias aplicaciones alimenticias, como inclusiones y agentes edulcorantes en cereales para el desayuno. También pueden usarse en bebidas, como café y té.

(1) Se preparó una espuma gelificada seca como se describe en el Ejemplo 11, excepto en que se usó alginato PROTANAL® SF120. El tiempo de mezclado a alta velocidad con el mezclador Hobart fue 1 min y 40 s, produciendo una densidad en húmedo de 0,27 g/cm<sup>3</sup>. La espuma gelificada seca producida tuvo un espesor de 0,65 cm y una densidad en seco de 0,071 g/cm<sup>3</sup>. Esta espuma es adecuada para el empleo como apósito para heridas.

(2) Siguiendo el procedimiento general, se produjo una espuma gelificada seca que contenía alginato PROTANAL® LF200S, 8% de glicerina, 0,45% de CaCO<sub>3</sub>, 2% de HPMC, 1,59% de GDL, 0,22% de sacarina, 3,9% de fructosa, 11,7% de sacarosa, 4,55% de glucosa y el resto agua desionizada. El calcio fue suficiente para saturar 150% del alginato.

Se añadieron todos los azúcares juntos con el HPMC y el CaCO<sub>3</sub> antes del mezclado. El mezclado a alta velocidad durante 2,25 min produjo una espuma con una densidad en húmedo de 0,24 g/cm<sup>3</sup>. Se pregelificó la espuma durante 30 min a temperatura ambiente antes de secarse durante toda la noche a 40°C. La espuma gelificada seca tuvo una altura de 0,80 cm con una densidad en seco de 0,12 g/cm<sup>3</sup>.

(3) Después de la expansión de las espumas gelificadas secas en agua y leche, se cortaron y pesaron pedazos de cada espuma de 2,0 cm por 2,5 cm. Un pedazo de cada espuma se remojó en agua y otro en leche. Durante el período de expansión, se sacaron regularmente los pedazos del líquido, se pesaron, y se volvieron a poner en el líquido. Antes de pesarse, cada pedazo se sacó del líquido con pinzas y se dejó drenar durante 15 s.

En la Figura 2 se muestra que la espuma gelificada seca sin azúcares absorbió más de cada líquido que la espuma gelificada seca con el alto contenido de azúcares. Cada una de las espumas absorbió más agua que leche. La espuma sin azúcar se expandió en agua hasta un espesor de 1,0 cm. El espesor de las otras espumas no aumentó.

Las dos espumas absorben la misma cantidad de líquido al comprimirse (no se muestran los datos), pero la espuma con azúcar tiene una velocidad de absorción más lenta. La textura de las espumas expandidas en leche es más frágil y se tiene que usar más fuerza para masticarla. La fragilidad/textura puede variarse mediante la velocidad de gelificación variando el tamaño de partícula del CaCO<sub>3</sub> y aumentando la saturación del calcio.

Se preparó una espuma con 20% de azúcar en la forma indicada antes, usando una cantidad suficiente de calcio para saturar 100% del alginato. Sin embargo, la espuma se disolvió en agua. También era ligeramente más débil que la espuma con una saturación con calcio del 150% al expandirse en leche.

### Ejemplo 32

En este ejemplo se demuestra la absorbencia de las espumas gelificadas secas con y sin TWEEN® 20. Siguiendo el procedimiento estándar, se prepararon dos espumas gelificadas secas que contenían 2,5% de PROTANAL® LF200S, 4% de glicerina, 9% de sorbitol (70%), 1,5% de HPMC, 0,38% de CaCO<sub>3</sub> (Merck), 1,33% de GDL y el resto agua desionizada. Una espuma comprendió 0,33% de TWEEN® 20 y la otra no. El TWEEN® 20 produce una mayor coalescencia. Las espumas gelificadas secas tuvieron un espesor de aproximadamente 3 mm y, como en el Ejemplo 4, se observaron poros más grandes en las espumas gelificadas secas que contenían TWEEN® 20 que aquellas que no lo contenían.

Para determinar la velocidad de absorción, se añadió 1 ml de solución fisiológica modelo a la superficie de las espumas gelificadas secas usando una pipeta, y se midió el tiempo en que tarda en absorber todo el líquido. El tiempo de absorción en cualquiera de las superficies de la espuma que contenía TWEEN® 20 fue inferior a 1 segundo. En el caso de las espumas preparadas sin TWEEN® 20, pero típicamente con la misma composición y densidad en húmedo, se obtuvo un tiempo de absorción de 6 a 12 s para la superficie superior y 12 a 17 s para la superficie inferior (la referencia a la orientación de la superficie es la de posición en el molde).

El examen microscópico de las espumas sin TWEEN® 20 demostró que todas las células en la superficie de la espuma están normalmente cerradas, produciendo una película completa. Sin embargo, en el caso de las espumas que contienen TWEEN® 20, algunas de las células están abiertas, de manera que la espuma no posee una película superficial continua.

### Ejemplo 33

En este ejemplo se demuestra que pueden incorporarse sales de plata a la espuma gelificada seca y liberarse ofreciendo efectos antibacterianos. Se prepararon las espumas gelificadas secas con TWEEN® 20, como en el Ejemplo 32, excepto en que se añadieron diversas concentraciones de nitrato de plata (Merck Darmstadt, Alemania) o acetato

## ES 2 343 890 T3

de plata (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Suiza). Se disolvieron las sales de plata en agua desionizada y se añadieron antes del paso de mezclado.

Las espumas gelificadas secas cambiaron a un color marrón al exponerse a la luz después del secado. La intensidad de color aumentó al aumentar la concentración de plata, y el color siempre estuvo distribuido homogéneamente. Para determinar la cantidad de plata iónica liberada por la espuma al hidratarse, se conectó un electrodo iónico selectivo a un ionómetro Orion EA 940 (Thermo Orion, Beverly, MA, y EE.UU.). Se preparó una curva estándar con soluciones de concentraciones conocidas de  $\text{AgNO}_3$ . Se pesaron dos pedazos de espuma, aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm, y se añadieron a una mezcla de 100,0 g de agua desionizada y 2,0 ml de ISA (Ion Strength Adjustor/Ajustador de Fuerza Iónica 94011, solución acuosa de  $\text{NaNO}_3$ ) con agitación continua. En la Tabla 15 se muestra la cantidad de plata liberada al hidratarse la espuma como función de las concentraciones de plata en dicha espuma. Los cálculos de concentración de plata en la espuma se basan en la suposición de un contenido de humedad del 16% en las espumas secas.

TABLA 15

*Liberación de plata iónica en espumas gelificadas secas después de la rehidratación*

Fuente de la plata usada en la preparación de la espuma	Plata añadida, [%] (húmedo)	Plata añadida, [%] (seco)	Plata medida, [%]	Plata liberada, [%]
$\text{AgNO}_3^*$	0,08	0,28	0,110	$33 \pm 1$
$\text{AgNO}_3$	0,04	0,14	0,026	19
$\text{AgNO}_3$	0,02	0,07	0,022	31
$\text{AgC}_2\text{H}_3\text{O}_2$	0,02	0,07	0,029	42

\*Promedio de tres determinaciones. Otros valores provienen de una sola determinación.

Con el fin de confirmar el efecto antimicrobiano y la liberación de plata iónica, se usó la conocida bacteria que aparece en heridas, *Staphylococcus aureus*. Se usaron 100  $\mu\text{l}$  de esta bacteria suspendida en solución salina y se colocaron en una placa que contenía medio de agar de triptona soja (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Inglaterra).

Después, se colocó un pedazo de espuma de 1 cm x 1 cm en la placa, que entonces se cubrió e incubó a 30°C. Al día siguiente, pudo observarse una zona obvia de crecimiento inhibido alrededor de la espuma. En la misma placa se colocó como control un pedazo de espuma preparada como en el Ejemplo 32, que no contenía plata. No se observó inhibición del crecimiento bacteriano alrededor o debajo de la espuma.

### Ejemplo 34

En este ejemplo se demuestra la incorporación a la espuma gelificada seca de quitosano. Se prepararon espumas gelificadas secas con TWEEN® 20 como en el Ejemplo 32, excepto en que se añadió 0,5% de quitosano ( $F_A = 0,47$ ) como una solución al 8% en agua desionizada. ( $F_A$  es la fracción molar de grupos amino acetilados). Se añadió la solución durante el mezclado a alta velocidad, 45 s después de la adición de GDL. Se continuó mezclando durante 2,5 min más, produciéndose una espuma con una densidad en húmedo de 0,26 g/ml. La espuma pareció ser relativamente homogénea a esta baja concentración de quitosano y presentó las mismas propiedades de resistencia en húmedo y absorbencia que las espumas que no contienen quitosano.

También pueden prepararse las espumas añadiendo 1,0% de quitosano, pero los precipitados de quitosano-alginato eran visibles en la espuma seca, y no fue posible incorporar la cantidad normal de aire. Se obtuvo una densidad de la espuma en húmedo de 0,38 g/ml después de 3 min de mezclado a alta velocidad.

### Ejemplo 35

En este ejemplo se demuestra que las espumas con quitosano poseen propiedades antibacterianas. Como en el Ejemplo 33, se evaluaron las propiedades antibacterianas de un pedazo de la espuma producida en el Ejemplo 34, excepto en que la espuma se remojó en solución salina antes de ponerse en la placa de agar. Después de incubarse durante un día a 30°C, no fue visible el crecimiento de bacterias entre el pedazo de espuma y el agar.

## ES 2 343 890 T3

Se recubrió una espuma gelificada seca con cloruro de quitosano como se describe en el Ejemplo 26, excepto en que la solución de quitosano empleada en el recubrimiento de la espuma era una solución de cloruro de quitosano al 4% ( $F_A = 0,47$ ) con 5% de glicerina. El pedazo de espuma seca se puso en una placa de agar con 300  $\mu\text{l}$  de una suspensión de bacterias para aumentar la hidratación de la espuma. Después de un día de incubación a 30°C no se observó crecimiento bacteriano entre el pedazo de espuma y el agar. Aunque la espuma tuvo efectos bacteriostáticos obvios en el área que estaba en contacto directo con la espuma, no se observó un área alrededor de la muestra de prueba completamente libre de bacterias. El quitosano está enlazado estrechamente al alginato y no se libera de la espuma. Siguiendo el Ejemplo 32, se preparó una espuma sin quitosano y se puso en la misma placa como control. No se observó inhibición del crecimiento bacteriano alrededor o debajo de la espuma. Se dejó caer una gota de la solución al 8% del mismo quitosano sobre la placa de agar, confirmando el efecto antibacteriano general del quitosano.

### Ejemplo 36

En este ejemplo se empleó espuma secada usando secado infrarrojo. La espuma húmeda se preparó como en el Ejemplo 32, pero se moldeó en bandejas hechas para un aparato de secado al infrarrojo Mettler Toledo HR73 Halogen Moisture Analyzer (diámetro: 9,5 cm, altura: 0,5 cm). Se colocaron láminas de TEFLÓN® (BYTAC®) en el fondo de las bandejas. Después de 10 min de secado a 100°C, se había evaporado 20% de la humedad de la espuma moldeada, y dicha espuma poseía una integridad suficiente para voltearse y secar la otra superficie. Después de 5 min más de secado, se eliminó un 20% adicional de humedad. La resistencia de la espuma fue suficiente para secarse aún más, por ejemplo, sobre rodillos calientes como en el secado de papel.

### Ejemplo 37

En este ejemplo se demuestra la forma en que la temperatura de secado y el perfil de temperatura afectan la resistencia en húmedo resultante de la espuma al determinarse mediante mediciones de la resistencia a la tracción. Se deseaba minimizar el tiempo de procesamiento manteniendo simultáneamente la resistencia en húmedo.

Se prepararon tres muestras de espuma con una densidad en húmedo (0,19 g/ml) y altura como las descritas en el procedimiento estándar. La composición usada fue 2,5% de PROTANAL® LF200S, 8,0% de glicerina, 1,5% de HPMC, 0,38% de  $\text{CaCO}_3$  (Merck), 1,33% de GDL y el resto agua desionizada. Las espumas moldeadas se dejaron reposar durante 30 min a temperatura ambiente en la mesa de laboratorio antes de secarse con aire caliente. Una espuma se secó a 40°C, otra a 60°C y la última a 80°C.

Se determinó la integridad en húmedo de cada espuma usando un Analizador de Textura SMS y pinzas de tracción A/TG. Se estableció la velocidad de la prueba en 0,5 mm/s. Las espumas secas se remojaron en la solución fisiológica modelo y se mantuvieron en la solución hasta que se hidrataron por completo. Antes de estudiarse la espuma, se eliminó la mayoría de la solución exprimiendo cuidadosamente la espuma entre unas cuantas hojas de papel presionando ligeramente con las manos. La espuma húmeda tuvo un espesor de unos 2-3 mm. Se usó un bisturí para cortar la espuma en forma de hueso y el pedazo se unió a las pinzas de tracción del analizador. Los pedazos tenían una longitud de 5 cm, ancho en los extremos de 3,4 cm y ancho en el centro de 2,4 cm. Se cortó la espuma en esta forma para asegurar la ruptura en la parte media de la espuma y no en el área de unión con las pinzas. Se empleó aproximadamente 0,5 cm de cada extremo de la espuma para unirla a las pinzas.

La fuerza empleada para estirar la espuma se determinó como función del tiempo, y el valor máximo antes de que ocurrir la ruptura. En la Tabla 16 se dan los valores máximos de resistencia a la tracción ( $\pm 1$  desviación estándar de la media para las cinco muestras estudiadas) para las tres espumas. El análisis estadístico basándose en la prueba t suponiendo variancias iguales (intervalo de confianza = 99%) indica que las espumas poseen diferentes resistencias en húmedo.

TABLA 16

*Resistencia máxima a la tracción en húmedo con espumas secadas a diferentes temperaturas*

Temperatura de secado (°C)	Resistencia a la tracción en húmedo (g)
40	281 $\pm$ 17
60	220 $\pm$ 21
80	175 $\pm$ 13

## ES 2 343 890 T3

Se prepararon otras espumas gelificadas secas con la misma composición pero con una densidad en húmedo de 0,25 g/ml y se procesaron usando diferentes condiciones de tiempo y temperatura para el secado. Al combinarse con temperaturas altas en la etapa final de secado, una hora a 40°C fue suficiente para obtener un tiempo de secado más rápido, manteniendo al mismo tiempo la resistencia a la tracción en húmedo máxima deseada de la espuma final. En la Tabla 17 se da esta información. El análisis estadístico basándose en la prueba t suponiendo variancias iguales (intervalo de confianza = 99%) indica que estas espumas no poseen diferentes resistencias en húmedo.

TABLA 17

*Resistencia a la tracción en húmedo de la espuma con diferentes perfiles de temperatura*

	Temperatura de secado			Resistencia a la tracción (g)
	40°C	60°C	80°C	
Espuma 1	4 horas	2 horas	1 hora	331 ± 25
Espuma 2	3 horas	2 horas	1 hora	354 ± 22
Espuma 3	2 horas	2 horas	1 hora	371 ± 20
Espuma 4	1 hora	2 horas	1 hora	352 ± 31

### Ejemplo 38

En este ejemplo se muestran espumas adecuadas para el empleo como dentífrico. Se preparó una espuma gelificada seca con los siguientes ingredientes: 50 g de una solución al 8% de PROTANAL® LFR 5/60, 12,3 g de glicerina, 40,3 g de sorbitol SP, 0,5% de HPMC, 0,18 g de CaCO<sub>3</sub>, 0,64 g de GDL, 1,5 g de CRT 15000PPA CMC, 2,06 g de una solución acuosa de sacarina al 8%, 22,64 g de sílice, 0,8 g de PVP, 1,41 g de SLS y 42,7 g de agua desionizada. El calcio añadido fue suficiente para saturar 30% del alginato. Se mezclaron todos los ingredientes con el mezclador Silverson durante 4 min y se llenó un molde de 340 cm<sup>3</sup>. Se secó inmediatamente la espuma a 60°C durante toda la noche. Se aplicó con un pincel 7,5 mg de aromatizante de sandía natural y artificial (Symrise, Teterboro, NJ, EE.UU.) (por dosis, 4 cm por 0,5 cm de espuma) y se secó. Se adhirió bien a los dientes un pedazo de espuma resistente y flexible de 4 cm por 0,5 cm. Después de 30 s se había hidratado completamente con saliva y pudo iniciarse el cepillado. Se preparó una segunda espuma gelificada seca usando la misma composición, excepto en que se reemplazó el PVP con PVA, el carbonato de calcio añadido fue suficiente para saturar 20% del alginato, y se añadió 0,3 g de una solución acuosa con 0,005 g/ml de colorante rojo (color K7057 D&C RED #33, LCW Inc., South Plainfield, NJ, EE.UU.) antes de mezclar. La espuma producida tuvo color rosa. Las demás propiedades y actuación de esta espuma fueron iguales a las del primer dentífrico.

### Ejemplo 39

En este ejemplo se muestra una espuma gelificada seca de dilución oral rápida, que da una sensación oral agradable sin ser pegajosa o tener una viscosidad excesiva en la boca.

Se preparó una espuma gelificada seca usando 50 g de una solución acuosa al 4% de PROTANAL® LFR5/60, 25 g de sorbitol SP, 2,0 g de XL-CMC, 3,0 g de HPMC, 0,18 g de CaCO<sub>3</sub> (Eskal 300), 0,64 g de GDL, 2,0 g de CRT 15000PPA CMC y 117,2 g de agua desionizada. El calcio añadido fue suficiente para saturar 30% del alginato. Se mezcló la solución hasta homogeneidad, unos 3 min, con un mezclador Silverson. La espuma se mezcló durante 1 min más usando un mezclador Hobart, produciéndose una densidad en húmedo de 0,18 g/ml. Se dividió la espuma entre dos moldes que tenían una altura de 3 mm, y se secaron durante toda la noche, una a 40°C y la otra a 60°C. Los poros de la espuma secada a 40°C fueron más grandes que los de la espuma secada a 60°C. Las dos espumas fueron resistentes aunque ligeramente frágiles.

### Ejemplo 40

En este ejemplo se demuestra la formación de perlas de espuma mediante la precipitación del alginato en alcohol. Se preparó la espuma húmeda como se describe en el Ejemplo 32. La espuma húmeda se puso en una bolsa de plástico, y se cortó la esquina inferior formando un orificio con un diámetro de aproximadamente 1 cm. La espuma húmeda se forzó a través del orificio y se cortó en pedazos con una longitud de 1,0 a 1,5 cm. Los pedazos se dejaron caer en un baño con agitación que contenía 4% de glicerina y 9% de sorbitol en etanol. Se formaron perlas redondas. Las perlas secas, que permanecieron en el baño más tiempo antes de sacarse, fueron más solubles en agua, debido a la precipitación del alginato y no a la formación de enlaces entre las moléculas de alginato.

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 41

En este ejemplo se da un método para preparar una forma de dosificación reconstituible en espuma. Se incorporó un activo modelo (dióxido de titanio) a la espuma gelificada seca, la cual con agitación moderada se hidratará y dispersará, suspendiendo el activo modelo en un líquido fluido que puede beberse.

Se preparó una espuma gelificada seca que contenía 100,0 g de una solución acuosa al 4% de PROTANAL® LF200S, 28,0 g de sorbitol SP, 12,0 g de glicerina, 3,0 g de HPMC, 0,18 g de CaCO<sub>3</sub>, 0,64 g de GDL, 31,4 g de dióxido de titanio, 0,04 g de TWEEN® 20 y 24,7 g de agua desionizada. El calcio añadido fue suficiente para saturar 30% del alginato. Se mezclaron todos los ingredientes a velocidad media con un mezclador Hobart durante 1 min y después a alta velocidad durante 2,5 min. La espuma producida tuvo un volumen de 340 cm<sup>3</sup>, y se secó inmediatamente durante toda la noche a 50°C. La espuma gelificada seca producida fue resistente, suave y flexible con un contenido de humedad del 8%. Se dispersaron dos pedazos de espuma de 1,5 cm por 3 cm al ponerse en 100 ml de agua desionizada y agitarse durante 1 min hasta obtener una suspensión de 0,5 g de dióxido de titanio/100 ml. La suspensión permaneció estable durante al menos 5 min sin sedimentarse.

### Ejemplo 42

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca de alginato de dos capas. Las espumas se prepararon con y sin TWEEN® 20, como se describe en el Ejemplo 32. La espuma sin TWEEN® 20 incluyó 0,15% de una solución acuosa de 0,005 g/ml de colorante, añadido antes de formar la espuma. La espuma sin TWEEN® 20 se moldeó y secó. La espuma húmeda que contenía TWEEN® 20 se vertió directamente en el molde encima de la espuma gelificada seca sin TWEEN® 20 y se secó. Las dos capas de espuma en la estructura de la espuma gelificada seca estaban unidas sólidamente y permanecieron unidas después de guardarse durante 1 día en agua del grifo. Con el paso del tiempo, el colorante soluble en agua fue liberado por la espuma pasando al agua. El tamaño del poro y la estructura de las superficies de la espuma gelificada seca fueron visiblemente diferentes, y las propiedades de absorción de las capas individuales permanecieron siendo distintas. La capa que contiene el TWEEN® 20 absorbe agua inmediatamente cuando se pone agua sobre su superficie. La capa sin TWEEN® 20 tarda unos 5 s en absorber una gota de agua depositada sobre su superficie.

### Ejemplo 43

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca en la que el agente de gelificación es pectina. Se preparó un lote de 200 g de una espuma húmeda que contenía 2% de pectina, 3,5% de glicerina, 9% de sorbitol SP, 1,5% de HPMC, 0,2% de CaCO<sub>3</sub> (Eskal 500), 0,7% de GDL, 1% de CMC (Walsrode CRT 15000) y el resto agua desionizada. Se tuvieron 80 mg de ión de calcio por g de pectina. Inicialmente, usando el mezclador Silverson, se mezclaron 133,4 g de una solución acuosa al 3% de pectina, plastificantes, ingredientes secos (excepto GDL) y dos terceras partes del agua. Después se añadieron una solución recién preparada de GDL y el resto del agua. Se continuó mezclando a alta velocidad con el mezclador Hobart durante 1,25 minutos. Se produjo una espuma húmeda con una densidad de 0,21 g/ml. Se vertió la espuma húmeda en un molde con una altura de 0,8 cm y se dejó descubierta en la mesa de laboratorio durante 30 min y después se secó durante toda la noche a 40°C. La espuma gelificada seca producida tuvo una altura de 0,7 cm y era suave y flexible. Cuando se transfirió la espuma gelificada seca al agua, se expandió y produjo un gel débil.

### Ejemplo 44

En este ejemplo se ilustra una espuma gelificada seca en la que el agente de gelificación es iota-carragenano. Se preparó un lote de 200 g de una espuma húmeda que contenía 1,5% de *iota*-carragenano, 3% de glicerina, 9% de sorbitol SP, 1,5% de HPMC, 0,23% de CaCO<sub>3</sub> (Eskal 500), 0,79% de GDL y el resto agua desionizada. El ión de calcio presente es 6% del *iota*-carragenano presente. Inicialmente, usando el mezclador Silverson, se mezclaron 150 g de una solución acuosa al 2% de *iota*-carragenano, plastificantes, HPMC y CaCO<sub>3</sub> hasta llegar a una homogeneidad. Se continuó mezclando a alta velocidad con el mezclador Silverson durante 1 minuto antes de añadir la solución recién preparada de GDL y el resto del agua. Se continuó mezclando durante 15 s y la espuma húmeda producida se vertió en un molde con una altura de 0,8 cm. La espuma húmeda tuvo una densidad de 0,20 g/ml. La espuma húmeda se vertió en un molde con una altura de 0,8 cm y se dejó descubierta en la mesa de laboratorio durante 30 min y después se secó durante toda la noche a 40°C. La espuma gelificada seca producida tuvo una altura de 0,6 cm. Cuando se transfirió la espuma gelificada seca al agua, se expandió y produjo un gel débil.

Se preparó una espuma comparativa usando los mismos ingredientes y formulación, excepto en que se omitieron el CaCO<sub>3</sub> y el GDL. La espuma húmeda tuvo una densidad de 0,20 g/ml. La espuma húmeda se vertió en un molde con una altura de 0,8 cm y se dejó descubierta en la mesa de laboratorio durante 30 min y después se secó durante toda la noche a 40°C. La espuma gelificada seca comparativa producida tiene poros más grandes, y la altura de la espuma fue únicamente de 0,4 cm en comparación con 0,6 cm en el caso de la espuma preparada con CaCO<sub>3</sub> y GDL. Es aparente que ocurre una mayor coalescencia en la espuma comparativa durante el secado. Cuando la espuma seca comparativa se dejó en agua del grifo, no se expandió. Se hidrató lentamente y después se disolvió.

## ES 2 343 890 T3

### Ejemplo 45

5 En este ejemplo se demuestra que el tamaño del poro y la velocidad de gelificación afectan la resistencia en húmedo de la espuma. Se prepararon cuatro espumas siguiendo el procedimiento estándar. La composición contenía 2,5% de PROTANAL® LF200S, 3,0% de glicerina, 9,0% de sorbitol SP, 0,03% de TWEEN® 20, 1,5% de HPMC, 0,48% de CaCO<sub>3</sub> (como se muestra en la Tabla 18), 1,37% de GDL y el resto agua desionizada. El calcio añadido fue suficiente para saturar 125% del alginato. Se dividieron los lotes de espuma húmeda y se vertieron en cuatro moldes (altura, 7 mm). Las 4 espumas húmedas de cada uno de los lotes se dejaron descubiertas en la mesa de laboratorio a temperatura ambiente durante 0, 20, 40 ó 60 min, y después se transfirieron a un horno de secado por aire a presión a 80°C y se  
10 secaron entre 4 y 5 h, dependiendo del tiempo que la muestra se dejó sobre la mesa de laboratorio. La espuma que se dejó 0 min en la mesa de laboratorio se secó durante 5 h y la que se dejó 60 min en la mesa de laboratorio se secó durante 4 h. Se disminuyó la temperatura de secado a 35°C durante unas 4 h y se mantuvo a esta temperatura durante unas 7 h.

15 Las espumas que se secaron inmediatamente a 80°C tuvieron poros más pequeños que las que se dejaron en la mesa de laboratorio durante cierto tiempo antes de secarse. Las espumas preparadas con CaCO<sub>3</sub> de Merck y Eskel 20 tienen tamaños de poros visiblemente diferentes entre los 4 tiempos de gelificación diferentes. Se observó una mayor coalescencia en las espumas preparadas con las partículas de CaCO<sub>3</sub> más grandes contra el tiempo en la mesa de laboratorio. Se determinó la densidad en seco de la espuma, pero fue difícil determinar con estas espumas delgadas cualquier variancia proveniente del tiempo en la mesa de laboratorio usando calibradores de mano. Las espumas y se  
20 Eskal 500 fueron ligeramente menos flexibles, pero fueron las más suaves contra la piel. Dentro de cada grupo de muestras, las espumas con los poros más pequeños fueron las más suaves.

25 Se remojaron las espumas secas en agua del grifo a 35-40°C durante 10 min. Se eliminó el exceso de agua y se determinó la integridad en húmedo con un Analizador de Textura SMS y pinzas de tracción A/TG, como se describe en el Ejemplo 37. En la Tabla 18 se muestra la fuerza máxima antes de la ruptura ( $\pm 1$  desviación estándar de la media para 3 a 6 muestras analizadas) para las 16 espumas gelificadas secas.

30 Al colocarse los pedazos de espuma seca en agua del grifo, se expandieron relativamente rápido con diferencias observables en la velocidad de hidratación, tanto entre los lotes como dentro de un lote. Las espumas con los poros más grandes y el tiempo de gelificación más prolongado fueron las que se expandieron más rápidamente. El espesor de una espuma Merck rehidratada fue 6,0 mm para la espuma que se dejó 60 min en la mesa del laboratorio antes de secarse, y 5,5 mm para la espuma que se dejó 0 min en la mesa de laboratorio. La espuma preparada con Eskal 500 que se dejó 0 min en la mesa de laboratorio no se había hidratado completamente después de 30 min y tenía un espesor  
35 de 4,5 mm. Después de la rehidratación, fue difícil manipular las espumas gelificadas secas preparadas con Merck y Eskal 20 debido a que eran muy débiles.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

# ES 2 343 890 T3

TABLA 18

*Resistencia a la tracción en húmedo de espumas con tamaños de poro y velocidad de gelificación diferentes*

Tipo de CaCO <sub>3</sub>	Densidad en húmedo, [g, ml]	Tiempo de gelificación a temp. ambiente, [min]	Densidad en seco [g/cm <sup>3</sup> ]	Resistencia a la tracción, [g]
Merck	0,20	0	0,21	53 ± 12
		20		72 ± 3
		40		80 ± 4
		60		181 ± 33
Eskal 20	0,20	0	0,21	47 ± 7
		20		37 ± 8
		40		77 ± 8
		60		94 ± 3
Eskal 500	0,21	0	0,11	311 ± 33
		20		409 ± 26
		40		375 ± 23
		60		411 ± 43
40% Eskal 20; 60% Merck	0,19	0	0,16	102 ± 13
		20		147 ± 22
		40		155 ± 23
		60		211 ± 12

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de preparación de una espuma gelificada seca, donde dicho método comprende los siguientes pasos:

a) formación de una composición formadora de geles que comprende una dispersión acuosa que comprende los siguientes ingredientes: un polímero gelificante seleccionado entre el grupo que consiste en alginatos, sustancias pécticas, carragenanos, alginatos glicólicos y mezclas de los mismos,

un agente gelificante;

un plastificante soluble en agua;

opcionalmente, un agente formador de espumas;

opcionalmente, un aditivo;

un modificador del pH;

agua;

en donde el polímero gelificante se disuelve en el agua y el agente gelificante se dispersa en el agua;

b) formación de una espuma a partir de la dispersión, y después que se termina la formación de la espuma, la formación de una espuma gelificada;

c) el secado de la espuma gelificada para formar la espuma gelificada seca;

en donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende más del 50% (p/p) del plastificante y donde los sitios de gelificación reaccionados del polímero gelificante están distribuidos uniformemente a través de la fase sólida de la espuma gelificada.

2. Un método como el indicado en la reivindicación 1, en donde la dispersión acuosa comprende el agente formador de espumas.

3. Un método como el indicado en la reivindicación 1 ó 2, en donde la relación entre el plastificante y el polímero gelificante en la dispersión acuosa es 10:1 a 2:1.

4. Un método como el indicado en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la relación entre el plastificante y el polímero gelificante en la dispersión acuosa es 8:1 a 3:1.

5. Un método como el indicado en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la relación entre el plastificante y el polímero gelificante en la dispersión acuosa es 6:1 a 4:1.

6. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, en donde la dispersión acuosa comprende 0,5% p a 10% p del polímero gelificante.

7. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, en donde la dispersión acuosa comprende 1% p a 6% p del polímero gelificante.

8. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, en donde la dispersión acuosa comprende 2% p a 4% p del polímero gelificante.

9. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 8, en donde el polímero gelificante es alginato con un contenido G de al menos 30%.

10. Un método como el indicado en la reivindicación 9, en donde el contenido G del alginato es 40% a 90%.

11. Un método como el indicado en la reivindicación 10, en donde el contenido G del alginato es 50% a 80%.

12. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 11, en donde el alginato tiene un peso molecular de al menos 150.000 Daltons.

13. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 12, en donde la cantidad de agente gelificante añadido es suficiente para saturar del 25% al 200% de los sitios de gelificación del alginato.

## ES 2 343 890 T3

14. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 12, en donde la cantidad de agente gelificante añadido es suficiente para saturar del 50% al 100% de los sitios de gelificación del alginato.
- 5 15. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 14, en donde el agente gelificante es carbonato de calcio.
16. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 15, en donde el plastificante soluble en agua es glicerina, sorbitol o una mezcla de los mismos.
- 10 17. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 16, en donde la dispersión acuosa comprende el agente formador de espumas, y el agente formador de espumas comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 18. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 9 y la 17, en donde la dispersión acuosa comprende el agente formador de espumas, y el agente formador de espumas comprende metilcelulosa.
19. Un método como el indicado en las reivindicaciones 17 ó 18, en donde el agente formador de espumas comprende además un tensoactivo no iónico.
- 20 20. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 19, en donde el modificador del pH es glucono delta lactona.
- 25 21. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 20, que comprende además, después del paso b) y antes del paso c), el paso de adición de la espuma a un baño de un líquido orgánico que es miscible en agua o en el cual el agua es parcialmente soluble que comprende un plastificante soluble en agua, y que forma perlas de espuma.
- 30 22. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 21, en donde se forma la dispersión acuosa siguiendo los siguientes pasos, en orden:
- i) en cualquier orden, disolviendo el polímero gelificante, el plastificante y, opcionalmente, el agente formador de espumas en agua, y dispersando el agente gelificante en el agua;
- 35 ii) añadiendo el modificador del pH al agua; en donde se forma inmediatamente la espuma después del paso i), o inmediatamente después del paso ii).
23. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 22, en donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende 0,05% p a 5,0% p de un tensoactivo.
- 40 24. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 23, en donde la dispersión acuosa comprende además una sal de plata soluble en agua.
- 45 25. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 23, que comprende además el paso de adición de un aditivo a la espuma gelificada seca.
26. Un método como el indicado en la reivindicación 25, en donde el aditivo es un colorante, un sabor o una fragancia.
- 50 27. Un método como el indicado en la reivindicación 25, en donde el aditivo es quitosano.
28. Un método como el indicado en la reivindicación 27, en donde la dispersión acuosa comprende el aditivo.
- 55 29. Un método como el indicado en la reivindicación 28, en donde el aditivo es comestible.
30. Un método como el indicado en la reivindicación 28, en donde el aditivo es un agente benéfico.
31. Un método como el indicado en la reivindicación 28, en donde el aditivo es un abrasivo.
- 60 32. Un método como el indicado en la reivindicación 1, en donde el modificador del pH indicado comprende al menos uno de los siguientes: un anhídrido, éster, amida, lactona y lactama.
33. Un método como el indicado en la reivindicación 32, en donde el modificador del pH indicado comprende al menos uno de los siguientes: lactona del ácido láctico, lactona del ácido glicólico y glucono delta lactona.
- 65 34. Un método como el indicado en la reivindicación 1, en donde la espuma gelificada seca indicada tiene una densidad en húmedo de 0,15 a 0,30 g/cm<sup>3</sup> y donde la espuma gelificada es para una mascarilla facial.

## ES 2 343 890 T3

35. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 34, en donde el proceso es un proceso continuo.
36. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 34, en donde el proceso es un proceso discontinuo.
37. Una espuma gelificada seca producida por un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 36.
38. Una espuma gelificada seca que comprende un polímero gelificante seleccionado entre el grupo que consiste en alginatos, sustancias pécticas, carragenanos, alginatos glicólicos y mezclas de los mismos reticulados con un catión polivalente, y un plastificante soluble en agua, donde la relación entre el plastificante y el alginato es 10:1 a 2:1, y donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende más del 50% (p/p) del plastificante y donde los sitios de gelificación que han reaccionado del polímero gelificante están distribuidos uniformemente a través de la fase sólida de la espuma gelificada.
39. Una espuma gelificada seca como la indicada en la reivindicación 38, en donde el polímero gelificante es alginato.
40. Una espuma gelificada seca como la indicada en las reivindicaciones 38 ó 39, en donde la espuma gelificada seca comprende además hidroxipropilmetil celulosa.
41. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 38 y la 40, en donde la relación entre el plastificante y el alginato es de 8:1 a 3:1.
42. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 38 y la 40, en donde la relación entre el plastificante y el alginato es de 6:1 a 4:1.
43. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 38 y la 42, en donde el plastificante soluble en agua es glicerina, sorbitol o una mezcla de los mismos.
44. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 38 y la 43, en donde la espuma gelificada seca, excluyendo el agua y aditivos, comprende 0,05% p a 5,0% p de un tensoactivo.
45. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 44, en donde la espuma, excluyendo el agua y aditivos, comprende más del 55% p del plastificante.
46. Una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 45, que comprende además un aditivo.
47. Una espuma gelificada seca como la indicada en la reivindicación 46, en donde el aditivo es un agente benéfico.
48. Una espuma gelificada seca como la indicada en la reivindicación 46, en donde el aditivo es comestible.
49. Una espuma gelificada seca como la indicada en la reivindicación 46, en donde el aditivo es un abrasivo.
50. Un apósito para heridas que comprende la espuma gelificada seca como se indica en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 47, sobre un sustrato, en donde el sustrato es un artículo tejido o no tejido, una película u otra espuma gelificada seca.
51. Un sistema de transporte que comprende una espuma gelificada seca como la indicada en la reivindicación 46.
52. Un sistema de transporte como el indicado en la reivindicación 51, en donde el agente benéfico es un agente cosmético.
53. Un sistema de transporte como el indicado en la reivindicación 51, en donde la espuma gelificada seca es una mascarilla facial.
54. Un sistema de replicación para el cultivo celular que comprende una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 45, con las células replicantes en la espuma.
55. Un implante bioabsorbible que comprende una espuma gelificada seca como se indica en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 45, y un agente benéfico, células replicantes o una mezcla de los mismos en dicha espuma.
56. Un medio barrera bioabsorbible que comprende una espuma gelificada seca como la indicada en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 37 y la 45, implantable en el cuerpo humano.

## ES 2 343 890 T3

57. Un método para transportar un agente cosmético a la piel humana, comprendiendo dicho método el paso de aplicación de una espuma gelificada seca, como se indica en la reivindicación 41, a la piel humana e hidratando al menos parcialmente la espuma gelificada seca.

5 58. Un método como el indicado en la reivindicación 57, que comprende además el paso de eliminar la espuma gelificada seca, al menos parcialmente hidratada, de la piel.

59. Un método como el indicado en las reivindicaciones 57 ó 58, en donde el agente benéfico es soluble en agua.

10 60. Un método como el indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 57 y la 59, donde el agente cosmético es un humectante o emoliente.

61. Un método como el indicado en la reivindicación 60, en donde el humectante o emoliente se selecciona entre el grupo formado por glicerina e hialuronato.

15 62. Un método para la preparación de un apósito para heridas que comprende los pasos de preparación de una espuma gelificada seca mediante el método indicado en cualquiera de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 32, y colocación de la espuma gelificada seca sobre un substrato, en donde el substrato es un artículo tejido o no tejido, una película u otra espuma gelificada seca.

20 63. Un método como el indicado en la reivindicación 62, en donde el pH de la espuma gelificada seca está comprendido entre 6,0 y 7,0.

25 64. Un método como el indicado en las reivindicaciones 62 ó 63, en donde el apósito para heridas comprende además un agente microbiano.

65. Un apósito para heridas preparado por el método indicado en las reivindicaciones 62 ó 63.

30

35

40

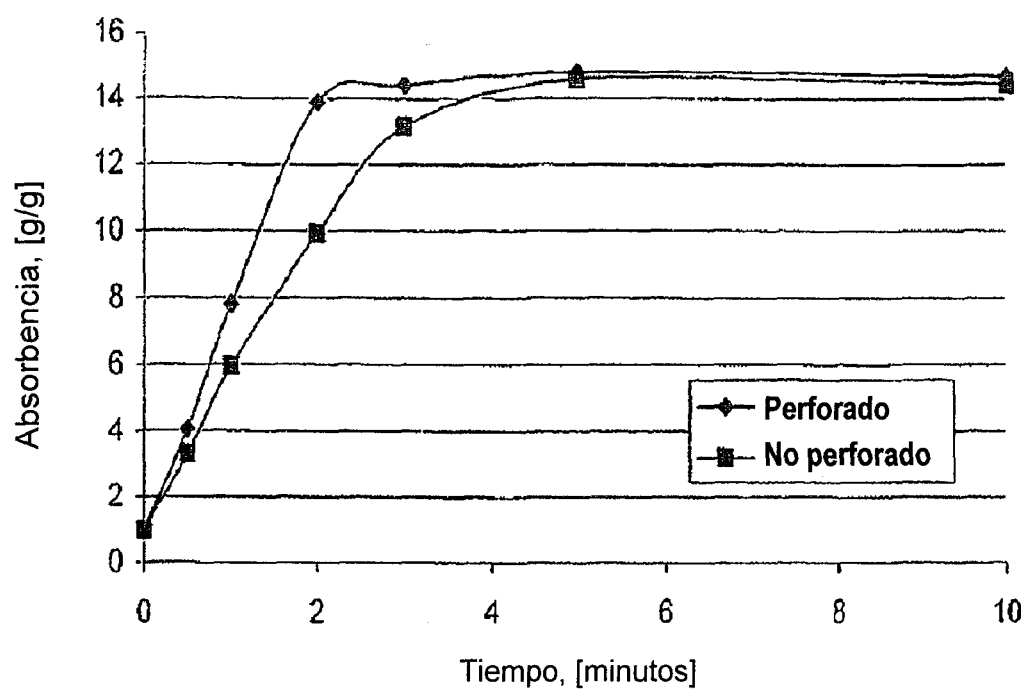
45

50

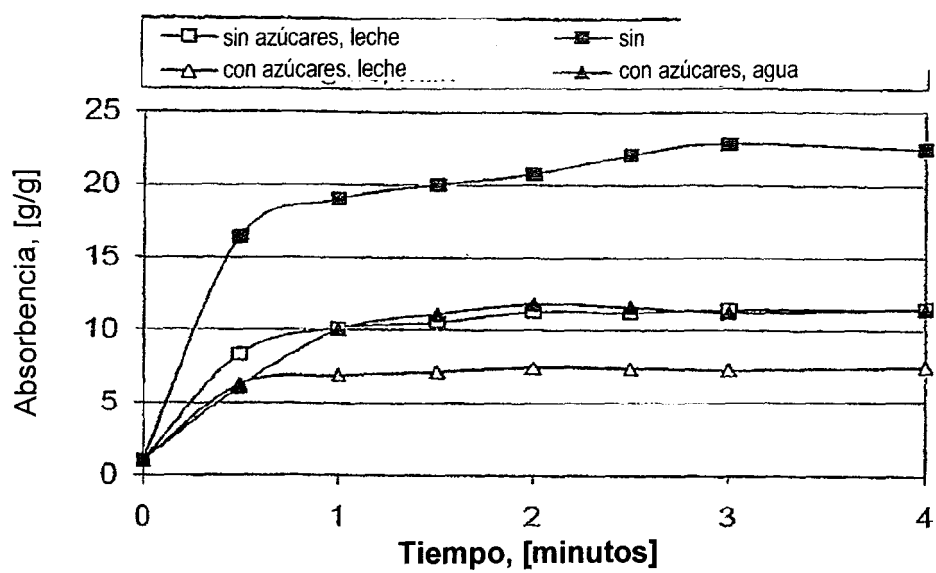
55

60

65



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**