

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 723**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06840918 .4**

96 Fecha de presentación: **04.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931222**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Composiciones y métodos de gelificación**

30 Prioridad:
05.10.2005 US 723862 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2012

73 Titular/es:
**FMC BIOPOLYMER AS
BRAKEROYA, PO BOX 494, TOMTEGT 36
3002 DRAMMEN, NO**

72 Inventor/es:
**RICHARDSON, Johnathan Craig;
DETTMAR, Peter William;
GASEROD, Olav y
HELGERUD, Trond**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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

ES 2 379 723 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos de gelificación

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a métodos para inducir la saciedad, suprimir el apetito, tratar el sobrepeso y obesidad, así como la administración de productos farmacéuticos o nutracéuticos utilizando composiciones gelificantes, así como métodos para preparar y utilizar tales composiciones y productos. La invención también se relaciona con una composición que comprende un polisacárido, un polisacárido modificado o polisacárido, un alginato o sal de alginato capaz de gelificación ionotrópica, una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilización a un pH ácido seleccionadas entre sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc y una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer liberación controlada de protones. Suficientes para solubilizar dicho cationes multivalentes.

Antecedentes de la invención

Los polisacáridos y sus derivados forman una clase diversa de materiales versátiles con aplicaciones incontables en las industrias farmacéutica, nutracéutica, de alimentos y cosmética. Estas aplicaciones se derivan normalmente de las propiedades que imparten las soluciones por hidratación. Después de la hidratación los polisacáridos pueden ser utilizados para aumentar la viscosidad o gelificar fases acuosas dependiendo del comportamiento de sus cadenas glicosídicas constituyentes. La viscosificación de una fase acuosa es el resultado del entreveramiento transiente de cadenas de polisacáridos desordenadas fluctuantes, mientras que la gelificación ocurre siguiendo una interacción cadena a cadena más permanente. Las interacciones cadena-cadena ocurren tanto intra como intermolecularmente y forman zonas de unión, áreas de conformación de polímeros ordenadas estabilizadas por interacciones no covalentes tales como interacción bipolar y iónica, en puentes de hidrógeno y asociación hidrófoba. Una red de gel tridimensional estabilizada puede formarse si se desarrolla en zonas de unión suficientes entre las cadenas de polisacáridos.

Dependiendo del tipo de polisacárido, la asociación de cadenas y la gelificación puede iniciarse a través de un cierto número de mecanismos. Por ejemplo, al disminuir el pH o incrementar la fuerza iónica de ciertas soluciones de polisacáridos se puede disminuir su repulsión intercadenas y facilitar su asociación intermolecular. Alternativamente, el refuerzo de la asociación entre cadenas en oposición a la interacción cadena-solvente puede alcanzarse a través de la modulación de la temperatura o la adición de una molécula hidrofílica de bajo peso molecular. Para ciertos polisacáridos sin embargo, la interacción intercadena y la gelificación ocurre en presencia de cationes multivalentes.

El alginato de sodio, un polisacárido aniónico extraído del grupo *Phaeophyceae* de plantas alga, es un ejemplo de un polisacárido que gelifica en presencia de cationes multivalentes. Está compuesto de dos ácidos urónicos, ácido -L-gulurónico, y ácidoβ -D- manurónico agrupados en segmentos homopoliméricos de ácidos gulurónico (bloques G) y manurónico (bloques M) respectivamente y un bloque de residuos alternantes (bloques MG). La conformación del ácido α-L-gulurónico asegura que las cadenas glicosilo compuestas de bloques G adopten una conformación similar a una cinta, rizada. Esta cadena rizada proporciona una serie de cavidades hidrofílicas en las cuales puede enlazarse cooperativamente un catión multivalente. Un catión sencillo puede simultáneamente asociarse con las cavidades hidrofílicas sobre cadenas de ácido poligulurónico adyacentes y al hacer así formar una red de gel tridimensional entrecruzada.

La gelificación iónica del alginato de sodio ha sido explotada farmacéuticamente para desarrollar sistemas cuya función depende de alcanzar un estado gelificado en el estómago. La gelificación intragástrica de alginato de sodio puede lograrse coformulando el polisacárido con una sal de calcio soluble de un ácido. Por ingestión, los ácidos gástricos actúan sobre la formulación alginato: sal de calcio para solubilizar la sal de calcio y liberar los iones calcio. Los iones de calcio libre están entonces disponibles para interactuar con el alginato de sodio para formar un gel de alginato de calcio.

La publicación de solicitud de Patente estadounidense No. 2003/118712 A1 (Navarro Y Koren et al.) la publicación de la solicitud de Patente estadounidense No. 2003/0198726 A1 (Navarro Y Koren et al.) y la publicación de solicitud de Patente estadounidense No. 2004/258826 A1 (Navarro Y Koren et al.), describen composiciones líquidas que tienen baja viscosidad a pH 6 y superiores, pero por debajo de pH 5 forman una matriz viscosa. Las composiciones líquidas comprenden al menos 0.05% p/p de alginato o pectina, un mínimo de 5 mg de calcio por 100 mL, un oligosacárido, agua, entre 1 y 20 g de proteína por 100 mL, y, opcionalmente, un poliol. Estas composiciones pueden utilizarse para tratar pacientes con sobrepeso con el propósito de inducir un efecto de saciedad.

La publicación de solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2003/134027 A1 (te Hennepe et al.), y la publicación de solicitud de Patente estadounidense No. 2004/0228903 A1 (te Hennepe et al.) describe sustitutos de bebidas refrescantes. Los sustitutos de bebidas refrescantes se utilizan en métodos para el tratamiento y/o prevención del sobrepeso en un mamífero monogástrico por administración de una composición líquida que comprende entre 0.01 a

5% p/p de alginato y/o pectina y 0.01 a 3% p/p de una sal de calcio soluble en ácido, conteniendo opcionalmente otros ingredientes que incluyen polioles. Antes de la ingestión la bebida tiene un pH de más de 5 y una viscosidad entre 50 mPas y una rata de desgarre de 100s^{-1} . A pH 3 y 37°C la viscosidad se incrementa hasta un 125% de la viscosidad antes mencionada. Se dice que las composiciones inducen un efecto de saciedad.

- 5 La publicación de solicitud de Patente estadounidense No. 2002/0193344 A1 (Wolf et al.) se relaciona con un método para bloquear la respuesta glicémica postprandial a una comida alimentando un sistema de fibras de viscosidad inducida controlada por ácido. El sistema de fibra comprende una fuente de fibra aniónica soluble, seleccionada de alginato, pectina, pectina baja en metoxi, carragenano, xantano y goma de gelano y mezclas de los mismos, un catión multivalente insoluble en agua que se ioniza en ácido, y opcionalmente, una fuente de proteína. Un producto líquido
- 10 sustituto de una comida utilizando este sistema de fibra tiene una baja viscosidad a pH neutro (50-150 cPs) pero por acidificación se hace viscoso. El producto es entonces bebible a pH neutro pero por ingestión, la solubilización del catión multivalente por parte del fluido gástrico genera una viscosidad intragástrica en exceso de 300 cPs. Este sistema de fibra de viscosidad inducida por ácido se divulga como una aplicación en la promoción de la pérdida de peso al producir un efecto de saciedad. La publicación de solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2003/0125301 A1 (Wolf et al.)
- 15 describe un método similar a la publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2002/0193344 A1, discutida anteriormente, para anular la respuesta glicémica postprandial. El sistema de fibra doble contiene una fibra soluble, un catión multivalente insoluble en agua, y un almidón ligeramente hidrolizado.

- Alfred et al. en WO2005/020719 A1 describe una composición acuosa líquida o porcionable comestible prevista para ser utilizada en un plan de pérdida de peso o control de peso. Comprende de 0.1 a 5% p/p de un agente biopolimérico
- 20 espesante que no se desnaturaliza o se hidroliza entre pH 2 y 4, tal como el alginato, y una fuente de iones metálicos divalentes no solubilizados en una cantidad de 2 a 30% p/p con base en el peso del polisacárido. Se propone que en condiciones gástricas el líquido de polisacárido forma un gel, el cual distiende el estómago e induce un efecto de saciedad. La composición puede también incluir al menos 1% p/p de proteína tal como se ha encontrado para fortalecer la red de gel.

- 25 Van Laere et al., en WO2004/110178 A1 describe una composición que por reconstitución forma un producto de fibra líquida caliente adecuado para el tratamiento y/o prevención de la obesidad. Comprende de 0.1 a 75 g de alginato o de pectina con baja metoxilación, una sal de calcio insoluble en un pH neutro o alto en líquido, y un sistema efervescente que comprende una base que libera dióxido de carbono y un par ácido para liberar dióxido de carbono. El líquido a una temperatura de al menos 35°C tiene una viscosidad por debajo de 100 mPas a pH 4, el cual se incrementa hasta por
- 30 encima de 250 mPas a pH 3.

- La especificación de Patente Británica No. 1355985 se relaciona con una tableta de liberación lenta que contiene un alginato soluble en agua y una sal de un metal alcalinotérreo capaz de entrecruzar el alginato para formar una matriz gelificada. Más específicamente divulga una formulación de tableta, que contiene alginato de sodio y una sal de calcio insoluble en agua, que cuando se expone al medio ácido de los jugos gástricos libera iones calcio suficiente para
- 35 gelificar el alginato. Por ingestión, la liberación del fármaco desde la tableta es retardada puesto que una gelificación intragástrica asegura que se forme una capa de gel sobre la superficie de la tableta. Esta capa de gel actúa como una barrera para la difusión de los eflujos de fármaco y los influjos de agua, y proporciona un mecanismo para una liberación sostenida del fármaco.

- La Patente de los Estados Unidos No. 4, 140,780 (Withington), publicada el 20 de febrero de 1979, divulga una
- 40 composición farmacéutica para uso en la supresión de reflujo gástrico que contiene un alginato de sodio con grado de baja viscosidad, 0.16 a 2.60 partes en peso de bicarbonato de sodio por partes en peso de alginato de sodio y 0.10 a 1.04 partes en peso del carbonato de calcio por partes en peso de alginato de sodio. Cuando se ingiere la formulación de alginato de sodio forma una especie de balsa gelatinosa en el estómago, la cual flota sobre el contenido gástrico y forma una barrera que evita el reflujo del fluido gástrico hacia el esófago. El mecanismo mediante el cual se forma esa
- 45 balsa es iniciado por la interacción entre la formulación y el ácido gástrico. El carbonato de calcio se solubiliza en el fluido gástrico y los iones calcio liberados se entrecruzan en el alginato para formar una matriz de gel. Además, la solubilización en ácido del carbonato de calcio y el bicarbonato de sodio genera dióxido de carbono, el cual queda atrapado en la matriz gelificada y forma una balsa flotante capaz de flotar sobre el contenido gástrico.

- La Patente de los Estados Unidos No. 5,286,492 (Dettmar et al.), emitida el 15 de febrero de 1994, divulga el uso de
- 50 triclosan en el tratamiento de las enfermedades del tracto gastrointestinal por administración de una forma de dosificación unitaria sólida que comprende de 200 a 600 mg de ácido algínico y/o una sal de sodio, potasio o magnesio del mismo; 50 a 250 mg de una sal de carbonato o bicarbonato de sodio o potasio; de 1 a 100 mg de triclosan; y de 0 a 100 mg de carbonato de calcio. La forma de dosificación unitaria sólida puede incluir adicionalmente un ácido carboxílico sólido farmacéuticamente aceptable o una sal del mismo en cantidad suficiente para neutralizar entre un
- 55 cuarto y todo el carbonato y/o bicarbonato de la composición.

La WO96/33694 A1 se relaciona con una composición reconstituida en agua para formar una suspensión estable que cuando se ingiere forma un gel en el medio ácido del estómago. La composición contiene pectina, una fuente de iones calcio, tal como carbonato de calcio, iones magnesio para regular la cinética de la disponibilidad del calcio y un par efervescente. El par efervescente comprende un ácido mineral u orgánico y un carbonato o bicarbonato alcalino o un carbonato de sodio o potasio glicina. Los ácidos fosfórico, cítrico y fumárico se mencionan como posibles ácidos para uso en el par efervescente. El par efervescente está incluido en la formulación para facilitar la dispersión de la pectina y asegurar que se disperse independientemente de la concentración de calcio en el agua.

La técnica anterior describe composiciones que contienen un polisacárido, un catión multivalente soluble en ácido y un componente ácido que se gelifica en el estómago. Debe anotarse sin embargo, que en estos ejemplos el ácido no se agrega para potenciar la gelificación y en vez de eso forma parte de un sistema efervescente donde su interacción con una sal mineral de carbonato o bicarbonato para generar gas se considera deseable. En la presente invención, sin embargo, el ácido no se agrega para efervescencia sino para aumentar la gelificación intragástrica de la composición independientemente de la secreción de ácido endógena. Al potenciar la gelificación intragástrica de un polisacárido: catión multivalente soluble en ácido a través de la coformulación con un componente ácido es por lo tanto novedoso y ofrece significativas ventajas en comparación con las composiciones descritas en la técnica anterior.

Se cree que utilizar ácido endógeno como "el mecanismo disparador" para la gelificación es no confiable puesto que la acidez del fluido gástrico puede ser variable. Un cierto número de factores puede reducir la acidez gástrica. Incluyen (i) terapia con fármacos, en particular inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos que modulen la secreción gástrica ácida; (ii) enfermedad, gastritis o infección con *Helicobacter pylori*; (iii) variación de una resultante del ritmo circadiano; (iv) cirugía, por ejemplo colecistectomía; (v) dieta; (vi) edad y (vii) estado de alimentación /ayuno. El rendimiento de las composiciones farmacéuticas cuya función se basa en la gelificación intragástrica se considera por lo tanto impedido cuando se administra a individuos con acidez gástrica reducida.

Otras composiciones gelificantes usadas para diferentes propósitos también son conocidas en la técnica. Por ejemplo, la WO 2003/090718 divulga un gel con tratamiento con aire formado a partir de una sustancia tratada con aire, o un alginato o una sustancia péctica, al menos un polímero agregado que no gelifique y menos de 100% de una cantidad estequiométrica de un catión formador de geles, tal como el catión calcio. Un modificador de pH que disminuya lentamente el pH, tal como ácidos que provean una acción reguladora y/o materiales que generen ácido lentamente, pueden incluirse en la composición. Ácidos de ejemplo incluyen lactona del ácido láctico, lactona del ácido glicólico y glucono delta lactona.

La publicación de solicitud de Patente estadounidense No. 2005/0137272 divulga una preparación en gel de espuma que incluye un alginato, menos de 100% de una cantidad estequiométrica de un catión formador de iones tal como un catión calcio, y una cantidad predominante de un gastrificante. Un modificador de pH que disminuya el pH lentamente, tal como ácidos que proporcionan una acción reguladora y/o materiales que lentamente generan ácido, pueden incluirse en la composición. Ácidos de ejemplo incluyen lactona de ácido láctico, lactona de ácido glicólico y glucono delta lactona. El tiempo de gelificación de la espuma puede controlarse variando el tamaño de las partículas del agente gelificante. El espumado puede ser inducido por agitación mecánica o introducción de un gas, tal como aire, en la composición.

La WO2005/032273 divulga un gel de formación rápida que incluye alginato, agua, azúcar, una sal de calcio, un ácido y un agente secuestrante. El ácido puede ser ácido adípico, glucono delta lactona o ácido cítrico.

La EP 1426043 está dirigida a suspensiones farmacéuticas que contienen agentes activos pobremente solubles o insolubles, agentes hidrocoloidales y efervescentes para el propósito de superar los problemas de sedimentación asegurando una dispersión completa tanto de los compuestos activos como de los hidrocoloides.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con métodos de tratamiento cosmético para inducir saciedad, liberación sostenida, retención gástrica, inhibición de consumo de nutrientes, terapias antirreflujo, y administración farmacéutica y nutracéutica. En el método, se administra a un mamífero una composición que contiene (a) alginato o una sal de alginato capaz de gelificación ionotrópica, (b) al menos una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilizarse a un pH ácido seleccionadas entre sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, y (c) al menos una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar los cationes multivalentes, con el propósito de formar un gel en el estómago del animal cuando se ingiere, gel que resiste la fuerza peristálticas y permanece en el estómago durante un tiempo extendido.

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con una composición que aumenta la acidez del fluido gástrico de tal forma que la gelificación intragástrica de la formulación polisacárido:catión multivalente soluble en ácidos

se dirige independientemente de la secreción ácida endógena. En este aspecto, la presente invención realiza una composición como se reivindica en la reivindicación 31.

La presente composición proporciona un medio para potenciar la funcionalidad de las composiciones polisacárido: cationes multivalentes solubles en ácido que se basa en la gelificación intragástrica en cuanto a su eficacia. Así, la composición aborda el problema potencial de que el pH del estómago puede ser suficientemente alto para inhibir la formación del gel por coformulación con un componente ácido. Por lo tanto tiene utilidad a lo largo de un amplio rango de aplicaciones incluyendo la inducción de la saciedad, liberación sostenida, retención gástrica, inhibición de la toma de nutrientes, terapias antirreflujo y aplicaciones farmacéuticas y nutraceuticas.

En otro aspecto la presente invención se relaciona con una variedad de productos comestibles y productos comestibles empacados que comprenden una composición como la que se reivindica en la reivindicación 32. (a) al menos una entre un polisacárido, polisacárido modificado o sal de polisacárido, siendo cada una capaz de realizar gelificación ionotrópica, (b) al menos una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilizarse a un pH ácido, y (c) al menos un componente ácido capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar los cationes multivalentes. Estos productos comestibles son capaces de formar un gel en el estómago cuando se ingieren puesto que resisten fuerzas peristálticas y permanecen en el estómago durante un tiempo extendido.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1es una gráfica del hambre relativa, postcomida para un ejemplo de acuerdo con la presente invención.

La figura 2 es una gráfica del tiempo hasta el siguiente episodio de alimentación para un ejemplo de acuerdo con la presente invención.

La figura 3 es una representación esquemática de un aparato para obtener una indicación de la resistencia del gel utilizado en el ejemplo 2 de la presente solicitud.

La figura 4 es una gráfica de la fuerza medida utilizando el aparato de la figura 3 para la Formulación en Polvo.

La figura 5 es una gráfica de las fuerzas medidas usando el aparato de la figura 3 comparando las Formulaciones Líquida y en Polvo.

La figura 6 es una gráfica de la fuerza medida usando el aparato de la figura 3 para composiciones del ejemplo 2 empleando diferentes concentraciones de alginatos.

Descripción detallada de la invención

Está invención proporciona un medio para potenciar la funcionalidad de composiciones polisacárido: catión multivalente soluble en ácido que se basa en la gelificación intragástrica para su eficacia. La composición usada en los métodos de la presente invención es capaz de gelificación intragástrica. Sin embargo la gelificación no se basa en la secreción ácida gástrica fisiológica y en cambio se logra a través de la selección de un componente adecuado descrito aquí. A través de la selección juiciosa del componente ácido puede controlarse la cinética de la gelificación. La donación de protones, y por lo tanto la cinética de la gelificación, pueden modularse utilizando ácidos de pKa y solubilidad variables. Alternativamente utilizando lactonas y ácidos carboxílicos, que donan protones por hidrólisis, provee un método adicional para controlar la gelificación.

Los métodos de la invención pueden utilizarse para tratar de evitar la obesidad en terapia y/o para el tratamiento cosmético o prevención de la obesidad, estos es, pérdida de peso en mamíferos, y más preferiblemente, en humanos. El método presente puede utilizarse adecuadamente para inducir un efecto de saciedad. Como resultado, la invención también incluye un método para la reducción del apetito. El método presente se usa preferiblemente para evitar o tratar la obesidad o suprimir el apetito en mamíferos incluyendo humanos induciendo un efecto de saciedad.

Un método de acuerdo con la invención comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende (a) alginato o una sal de alginato capaz de gelificación ionotrópica, (b) al menos una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilizarse en un pH ácido seleccionados de sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, y (c) al menos una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar los cationes multivalentes.

El método presente puede involucrar la administración de una composición de acuerdo con la presente invención incluyendo uno o más de los ingredientes adicionales y/o opcionales de la composición, como se describió más

adelante. La composición puede administrarse de una a cinco veces al día, según sea necesario, para suprimir el apetito, inducir un efecto de saciedad, reducir el consumo calórico de alimento y/o tratar o prevenir la obesidad.

Adicionalmente, la presente composición puede emplearse para reducir el consumo calórico de una comida cuando se consume prontamente antes o durante la misma comida. Por lo tanto la presente invención también proporciona un método para reducir el consumo calórico de una comida, para evitar la ingesta de exceso de calorías cuando se ingiere una comida y/o controlar el consumo calórico diario, comprendiendo dicho método la administración de una composición como se estableció anteriormente justo antes o durante una comida.

La presente invención también se relaciona con un método para la liberación controlada de un fármaco incluyendo un agente farmacéutico activo en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, dando como resultado que el ingrediente activo es incluido en una matriz hidrofílica por la formación del gel en el estómago, y una liberación sostenida subsecuente del ingrediente activo y/o el cual después de la hidratación y gelificación es retenido en el estómago durante cierto periodo de tiempo puesto que se convierte en un gel demasiado voluminoso para pasar a través del esfínter pilórico.

La presente invención también se relaciona con un método de prevención del reflujo esofágico y/o los síntomas del reflujo esofágico ingiriendo cualquiera de las composiciones como se describió anteriormente.

Cada uno de los métodos de la invención se basa en la gelificación de la composición ingerida en el estómago de un mamífero para inducir efecto de saciedad y/o proveer una matriz para controlar la liberación de un producto farmacéutico o nutracéutico. También, en los métodos de la presente invención, el control del tiempo y/o la velocidad de gelificación pueden jugar un papel importante. Por ejemplo, debe evitarse que ocurra la gelificación sustancial antes de la digestión del producto comestible por parte del mamífero. Los métodos de la presente invención abordan este problema proveyendo una gelificación controlada del producto lo que permite tiempo suficiente para ingerir el producto.

La composición y métodos de la presente invención pueden sufrir gelificación intragástrica, sin embargo, la gelificación no se basa en el ácido gástrico del estómago y en lugar de ello se alcanza a través de la selección de un componente adecuado que proporciona liberación de protones suficiente para solubilizar los cationes multivalentes. Las composiciones adecuadas son capaces de hidratarse en medio acuoso y subsecuentemente formar un gel en el estómago cuando se ingieren, que resisten las fuerzas peristálticas y permanecen en el estómago durante un tiempo prolongado. Los métodos de la invención permiten variaciones en el pH del contenido del estómago del mamífero que ingiere el producto empleando una composición capaz de gelificar en el estómago, independientemente del pH del contenido del estómago. Esto proporciona una inducción más confiable del efecto de saciedad y/o administración de un agente farmacéutico o nutracéutico por eliminación de un proceso variable causado por el pH del estómago, puesto que los métodos de la presente invención son capaces de operar independientemente del pH del estómago. Tales composiciones para uso en los métodos se describen en detalle más adelante.

Combinaciones para uso en los métodos

En un aspecto, la presente invención se relaciona con una composición que comprende: (a) un alginato o sal de alginato siendo capaz cada uno de gelificar por vía ionotrópica, (b) al menos una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilizarse a un pH ácido seleccionados de sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, (c) al menos una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar dichos cationes multivalentes, donde la composición es capaz de hidratarse en medio acuoso y formar subsecuentemente un gel en el estómago cuando se ingiere, tal que resiste las fuerzas peristálticas y permanece en el estómago durante un tiempo prolongado. La composición también puede contener un componente formador de gas para incrementar el volumen del gel resultante, un agente de dispersión para facilitar la dispersión y disolución de la formación completa en el estómago, y agentes saborizantes y endulzantes.

La presente invención también incluye una variedad de productos comestibles y productos comestibles empacados que comprenden los ingredientes de la composición de la presente invención. Estos productos son capaces de formar un gel en el estómago cuando se ingieren y resisten las fuerzas peristálticas y permanecen en el estómago durante un tiempo prolongado.

Los productos comestibles y comestibles empacados comprenden típicamente una composición tal como se estableció más arriba.

Polisacáridos o derivados capaces de gelificación ionotrópica

Un polisacárido que se utiliza en la presente invención es el alginato. El alginato es un polisacárido aniónico extraído del grupo de plantas algas *Phaeophyceae* (algas pardas). El alginato comprende hasta el 40% de la materia seca de la

planta de alga y se cree que da resistencia y flexibilidad al tejido del alga. Además de la fuente de alga, el alginato también puede ser sintetizado por ciertas especies microbianas tales como el *Azotobacter vinelandii* y algunas especies de *Pseudomonas*. El alginato está compuesto de 2 ácidos urónicos, ácido α -L-gulurónico y ácido β -D-manurónico unidos por enlaces 1,4-glicosídicos. Los ácidos urónicos están organizados en segmentos homopoliméricos de ácido gulurónico (bloques G), ácido manurónico (bloques M) respectivamente y un bloque de residuos de ácidos alternantes (bloques MG). La composición exacta en ácido urónico del alginato varía de acuerdo con las especies de algas pardas, la edad de la planta de alga, la estación, las condiciones ambientales y la parte específica de la planta muestreada.

La composición de ácido urónico también influye en las propiedades de formación de gel del alginato. La resistencia del gel formado depende de la cantidad de ácido gulurónico presente y la longitud de la cadena de ácido poligulurónico. En la composición preferida el alginato debía tener un contenido de ácido L-gulurónico de al menos 35% del total de unidades de ácidos urónicos, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente 60% y los más preferiblemente al menos 65%. Se prefiere que el alginato tenga un peso molecular promedio entre 0.1×10^5 y 5.0×10^5 , preferiblemente 0.2×10^5 hasta 4.5×10^5 , más preferiblemente entre 0.3×10^5 hasta 3.0×10^5 y lo más preferiblemente entre 0.4×10^5 hasta 2.0×10^5 . Las sales de alginato adecuada son solubles en agua, incluyendo iones monovalentes de magnesio, preferiblemente monovalentes y, en particular sodio, potasio y amonio. Los alginatos apropiados de acuerdo con esta realización incluyen el rango Protanal® disponible comercialmente a través de FMC BioPolymer.

También puede utilizarse pectina en la presente invención además del alginato. La pectina es un polisacárido complejo heterogéneo encontrado en todas las plantas superiores, sin embargo, comercialmente se deriva usualmente de las cáscaras de los cítricos o bagazo de manzana. Estructuralmente, la pectina está compuesta de segmentos lineales de unidades de ácido α -D-galactopiranosilurónico con enlaces 1,4 en los cuales algunos de los grupos carboxilos están esterificados con metanol. Además, los grupos hidroxilo de ciertas fuentes de pectina también se esterifican con ácido acético. La pectina también puede ser tratada con amoníaco para formar pectina amidada. Las pectinas con un grado de metoxilación por debajo de 50% se denominan pectinas de baja metoxilación y son capaces de la gelificación ionotrópica. Las pectinas utilizadas en la presente invención están caracterizadas por un grado de metoxilación por debajo de 50%, más preferiblemente por debajo de 40% y lo más preferiblemente por debajo de 35%. Adicionalmente, las pectinas son amidadas, estando el grado de amidación entre 10-30%, preferiblemente 10-25% y más preferiblemente 10-20%.

La concentración en polisacárido, polisacárido modificado o polisacárido capaz de la gelificación ionotrópica dependerá de la forma física de la ingestión. Si se ingiere en forma sólida la concentración de polisacárido debería estar por debajo de 90%, preferiblemente por debajo de 60% y lo más preferiblemente por debajo de 50% del peso total de sólidos. Si se ingiere en forma líquida la concentración de polisacárido debería limitarse deseablemente puesto que a altas concentraciones puede formar una solución con una viscosidad indeseablemente alta. La concentración de polisacáridos en formulaciones líquidas deberían estar deseablemente en el rango de 0.05-20%, preferiblemente 0.1-15% y lo más preferiblemente 0.5-10% con base en el peso total de la composición líquida. Cuando se consume, una dosis preferida del polisacárido del alginato será alrededor de 0.1-10.0 gramos por comida, más preferiblemente 0.5-5.0 gramos por comida, y lo más preferiblemente 0.5-5.0 gramos por comida. Este tamaño de dosis proporciona al consumidor una porción de tamaño razonable del producto comestible que puede ser ingerida en un periodo corto de tiempo, mientras que al mismo tiempo provee un efecto de saciedad suficiente para ser benéfico para el consumidor.

Los carragenanos también pueden utilizarse en la presente invención además del alginato. Los carragenanos son derivados del alga roja, y son un grupo de polisacáridos sulfatados con una estructura compleja. Este grupo de polisacáridos de alto peso molecular consiste de unidades de galactosa repetitivas y 3,6-anhídrido galactosa, ambas sulfatadas y no sulfatadas. Las unidades se unen mediante enlaces alternativos alfa-1,3 y beta-1,4 glicosídicos. Los carragenanos preferidos son capaces de formar geles ionotrópicos con iones multivalentes, tales como el iota-carragenano. Los carragenanos pueden utilizarse en combinación con alginato o pectina u otros polisacáridos o polisacáridos modificados o sales de polisacáridos para modificar las propiedades del gel, particularmente en la estabilidad ante los ácidos.

Pueden usarse todos los tamaños de partícula del polisacárido o sus derivados, pero el tamaño de partícula puede afectar tanto el tiempo de dispersión como de hidratación de la formulación. Para proveer un producto dispersable preferido que se disuelva fácilmente pueden utilizarse fracciones tamizadas o granuladas de la formulación. El tamizado proporciona buen flujo, lo que permite que la mezcla en polvo se disuelva fácilmente sin formar grumo. La granulación de la mezcla en polvo entera proporciona mejores características de flujo que el tamizado y también puede ayudar a prevenir la segregación del producto.

Fuentes de cationes multivalentes solubilizados a un pH ácido

La composición de la invención contiene una fuente de cationes multivalentes capaces de solubilizarse a un pH ácido. En la presente composición, se presenta una reducción en el pH cuando se ingiere y esto se logra en parte a través de la coformulación de la composición con un componente capaz de proveer una liberación controlada de protones

- suficientes para solubilizar los cationes multivalentes. Los cationes multivalentes que se hacen disponibles en solución después de una reducción en el pH incluyen (i) sales de cationes multivalentes cuya solubilidad acuosa se incrementa por acidificación; (ii) una sal de calcio recubierta o complejada con una sustancia para limitar su solubilidad en agua lo que la hace más soluble por acidificación y (iii) mezclas de las mismas. Numerosas sales de cationes multivalentes cuya solubilidad acuosa se incrementa por acidificación están disponibles comercialmente e incluyen sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, cobalto, níquel, molibdeno, cobre, aluminio y zinc. En particular se prefieren las sales de calcio incluyendo carbonato de calcio, citrato de calcio, fluoruro de calcio, glicerofosfato de calcio, hidróxido de calcio, oxalato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato monobásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, pirofosfato de calcio, sacarato de calcio, succinato de calcio, sulfato de calcio y tartrato de calcio y mezclas de los mismos.
- Ejemplos adicionales de tecnologías empleadas para asegurar que el ión multivalente es liberado por acidificación son el complejamiento con una unidad estructural ácida escindible y recubrimiento con una capa de recubrimiento lábil a los ácidos o termolábil. La concentración de la fuente de cationes multivalentes usada en la composición debería ser suficiente de tal forma que por acidificación haya cationes multivalentes adecuados libres para entrecruzar el polisacárido y formar un gel. En la composición preferida la fuente de cationes multivalentes es calcio. La concentración de calcio que se usa típicamente en la composición debería ser suficiente de tal forma que por acidificación la concentración de los cationes multivalentes libre sea al menos 1% del peso del polisacárido, más preferiblemente 2.5-20% del peso del polisacárido, y lo más preferiblemente 5-15% del peso del polisacárido. En una realización, la composición comprende al menos 100% de una cantidad estequiométrica de cationes multivalentes requerida para la reacción con el polisacárido.
- El tamaño de partícula del polvo del catión multivalente puede afectar la velocidad de gelificación. En particular, un tamaño de partícula más fino incrementará típicamente la velocidad de gelificación. En principio, no hay limitación a la distribución de tamaño de partículas de la fuente de cationes multivalentes, pero la distribución de tamaño de partículas debería estar preferiblemente entre 1-100 μm de diámetro, más preferiblemente 20-80 μm de diámetro y lo más preferiblemente 25-50 μm de diámetro. El catión multivalente también puede ser usado en forma granulada cuando ha sido granulado con un sistema aglomerante tal como, por ejemplo, maltodextrina y/o acacia entre otros.

Componente capaz de proveer liberación controlada de protones suficiente para solubilizar los cationes multivalentes

Este componente incluye una lactona de un ácido carboxílico que proporciona una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar el catión multivalente.

- Tal como se utiliza aquí, "liberación controlada" de protones significa que la composición está diseñada de tal manera que proporcione protones suficientes para solubilizar los cationes multivalentes de una vez y/o a una velocidad para proveer la gelificación en un tiempo o localización particular, o a una velocidad particular. Dependiendo del mecanismo de administración, la liberación de protones puede ser inmediatamente después de la ingestión de la composición. Alternativamente, la liberación de protones puede retrasarse y/o sostenerse durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, si la composición se coloca en medios acuosos y luego se ingiere (por ejemplo, una composición bebible), la liberación de protones puede retardarse o hacerse suficientemente lenta de tal forma que la composición no se gelifica durante un cierto periodo de tiempo para permitir un periodo de tiempo para la ingestión de la composición antes de la aparición de una gelificación significativa. En otro ejemplo, la composición está diseñada de tal forma que la liberación de los protones es disparada por la hidratación y/o disolución de la composición en la cavidad oral y/o el estómago, y la liberación de protones se retrasa y/o se sostiene durante un periodo extendido de tiempo para facilitar la ingestión de la composición, antes de la gelificación, así como para facilitar la formación de un gel firme en el estómago.

- La composición es capaz de formar un gel firme definido en el estómago, con una resistencia de gel suficientemente alta para resistir las fuerzas peristálticas y no sea evacuado el estómago a través del esfínter pilórico durante un periodo extendido de tiempo cuando la composición está siendo utilizada, por ejemplo, como producto para la saciedad. Por ejemplo, el gel es capaz de permanecer en el estómago durante una cantidad de tiempo suficiente para inducir una sensación de saciedad por parte del consumidor.

- Se prefiere que la acidificación de la composición, y por lo tanto la liberación del catión multivalente y la gelificación, puedan ser controladas. El control en la donación de protones puede alcanzarse utilizando lactonas de ácidos carboxílicos. Siendo capaces de controlar la acidificación y por lo tanto la gelificación resulta particularmente ventajosas para las composiciones reconstituibles. Por reconstitución, la acidificación del producto líquido avanza de una forma controlada de tal forma que la liberación de los cationes multivalentes es retardada y/o sostenida durante un periodo de tiempo. Esto retarda la gelificación del producto y permite que permanezca como un líquido de baja viscosidad durante un periodo de tiempo suficiente para ser ingerido. Después de la ingestión, la acidificación continuada del producto por el componente ácido asegura que se liberen cationes multivalentes suficientes para formar una masa gelatinosa en el estómago incluso si el pH del estómago es suficientemente alto como para inhibir la formación de gel a través de la coformulación con un componente ácido. La presente composición proporciona por lo tanto un medio para potenciar la funcionalidad de las composiciones polisacárido: catión multivalente soluble en ácido que se basa en la gelificación

intragástrica para su eficacia. La concentración preferida del componente ácido está dictada por la cinética de gelificación deseada y puede determinarse adecuadamente por parte de aquellas personas experimentadas en la técnica.

5 El componente ácido que proporciona una liberación controlada de protones debería mantenerse preferiblemente en una condición seca justo hasta antes de o durante la ingestión. Así, es preferible que, por ejemplo, no se agregue agua al componente ácido de la composición cuando está empacado o almacenado. También se prefiere que el componente ácido sea empacado de tal manera que se minimice el contacto con la humedad atmosférica y/o se evite la hidratación del componente ácido con humedad contenida en uno o más otros componentes de la composición.

10 Como ejemplo, el componente ácido debería permitir de 1 a 60 minutos para la composición bajo gelificación sustancial con el fin de proveer al consumidor con tiempo suficiente para ingerir el material y asegurar que la gelificación ocurra en el estómago. Los valores en el extremo inferior del rango, por ejemplo, 1-10 minutos se utilizan, por ejemplo, en el caso de composiciones sólidas que son hidrolizadas en la cavidad oral y/o en el estómago puesto que se requerirá un periodo de tiempo más corto para la ingestión en este caso. Las bebidas y otros productos comestibles que deban ser mezclados por el consumidor deberían permitir 5-60 minutos para que la composición sufra una gelificación sustancial con el fin de
15 evitar una gelificación prematura antes de la ingestión del producto. Más preferiblemente, se seleccionan de 5 a 40 minutos para que la composición sufra una gelificación sustancial, y, lo más preferiblemente, se seleccionan de aproximadamente 10 a 30 minutos.

20 Es deseable no exceder aproximadamente 60 minutos puesto que muchos de los efectos deseados de la invención proveerán más beneficios si el tiempo de gelificación es más corto. Por ejemplo, si toma demasiado tiempo inducir un efecto de saciedad, el consumidor puede comer algo más antes de sentirse satisfecho, afectando al menos parcialmente el propósito de la invención en tal caso.

25 La relación molar del número de moles de polisacárido o derivado frente al número de moles del catión multivalente es preferiblemente menor de 30:1, más preferiblemente menor de 22:1, y lo más preferiblemente, menor de 6:1. La relación molar del número de moles de unidades estructurales ácido del componente capaz de proveer una liberación lenta de un protón frente al número de moles del catión multivalente es preferiblemente mayor de 1:1, más preferiblemente, mayor de 10:1, y lo más preferiblemente, mayor de 100:1. Esta relación molar se escoge para asegurar la formación de un gel firme en el estómago proveyendo un grado relativamente alto de entrecruzamiento del componente polisacárido.

Componente para la formación de gas

30 Si se desea, puede utilizarse un componente para la formación de gas. El componente para la formación de gas puede incluir cualquier compuesto o material que por contacto con ácido libere gas, los componentes para formación de gas adecuados incluyen compuestos que liberan dióxido de carbono (CO₂) u otros gases no tóxicos por contacto con medios acuosos neutros o ácidos. Esto incluye sales de bicarbonato, en particular bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio y bicarbonato de amonio. El agente formador de gas debe ser combinado preferiblemente con un ácido capaz de hidrolizar el bicarbonato de una forma relativamente rápida,
35 con el fin de crear gas atrapado en el líquido de gelificación e incrementar el volumen de gel antes de que la estructura se gelifique completamente. El ácido podría ser escogido de un grupo de ácidos orgánicos e inorgánicos, preferiblemente ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, alfa hidroxácidos, y ácido ascórbico. Preferiblemente, no se emplea más de aproximadamente 0.5% en peso de este ácido orgánico o inorgánico en la composición de tal manera que se minimice la potencial interferencia por parte de este componente ácido con la actividad del componente que proporciona liberación controlada de protones,
40 discutida más arriba. También, preferiblemente el número de moles de protones liberadas por este componente ácido no debería exceder 7×10^{-3} moles de H⁺ por 100 gramos de la composición comestible.

Agente dispersante

45 Si se desea, puede usarse un agente dispersante. El propósito del agente dispersante es facilitar la dispersión y/o disolución rápida de la formulación en polvo en agua. El agente dispersante puede ser sólido o líquido, soluble o insoluble en agua, y es preferiblemente un material cristalino que sea soluble en agua. El agente dispersante puede ser un líquido que ayude en la dispersión a través de la aglomeración de uno o más de los ingredientes sólidos y modificando las propiedades de hidratación. Un grupo de agentes dispersantes adecuados puede incluir compuestos que consisten de partículas cristalinas o amorfas con una distribución de tamaño de partícula que permite una
50 dispersión rápida en medio acuoso. Hay disponibles numerosas sustancias, tales como sacarosa, fructosa, maltosa, maltitol, polidextrosa, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, isomaltTM, sucralosa, derivados de estevia, cualquier tipo de poliol, proteínas o mezclas de los mismos. Líquidos adecuados incluyen, pero no se restringen, a aceites comestibles, glicerol, polietilén glicol y otros polioles. Hasta el grado en que estos agentes dispersantes opcionales puedan funcionar como plastificantes, se prefiere que la proporción de plastificante a agente formador de gel sea menor de 2:1, y más

preferiblemente, menor de 1:1. El plastificante opcional comprende preferiblemente menos de 50% en peso del material gelificado.

Componentes para saborización, colorantes y endulzantes

5 Si se desea, pueden emplearse agentes de saborización, colorantes y/o endulzantes. La formulación en polvo puede contener sabores y endulzantes para incrementar la palatabilidad del producto. La formulación puede incluir al menos uno o más componentes saborizantes y/o endulzantes.

Los sabores pueden ser seleccionados, pero no se restringen a, sabores de frutas, bayas y chocolates preferiblemente sabores compatibles con un valor de pH neutro. Los sabores preferidos se seleccionan del grupo de vainilla, banano, fresa y chocolate.

10 Pueden agregarse agentes endulzantes si no se obtiene un efecto endulzante suficiente a través de los efectos del agente dispersante. Endulzantes adecuados pueden seleccionarse de los grupos de endulzantes naturales y artificiales, preferiblemente con un bajo contenido calórico. Hay disponibles numerosas sustancias que pueden ser utilizadas para este propósito incluyendo, pero no limitándose a, sacarosa, fructosa, maltosa, maltitol, polidextrosa, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, isomaltTM, sucralosa, derivados de estevia, y cualquier tipo de poliol, proteínas o mezclas de los
15 mismos. Líquidos adecuados incluyen, pero no se restringen a, aceites comestibles, glicerol polietilen glicol y otros polioles.

Otros ingredientes

La formulación en polvo puede incluir opcionalmente otros ingredientes que los mencionados anteriormente. Esto agrupa componentes previstos para consumo en el tracto gastrointestinal, agentes de relleno o ingredientes que
20 modifiquen la cinética de degradación del gel. Esto incluirá pero no se limitará a, agentes farmacéuticos activos, nutrientes, nutracéuticos, vitaminas, minerales y proteínas, probióticos u otros componentes que sean deseablemente administrados en una forma controlada.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los geles de la presente composición forman una matriz con considerablemente más resistencia que una composición que no contiene el componente de la presente invención capaz de proveer una liberación controlada de protones. Por lo tanto es evidente que la presente invención proporcione
25 un medio para potenciar o asegurar la gelificación intragástrica independientemente de la acidez gástrica. A través de la selección del componente capaz de proveer liberación de protones y el uso de una cantidad suficiente para solubilizar el catión multivalente, la cinética de la gelificación puede ser controlada. La donación de protones, y por lo tanto la cinética de gelificación, puede modularse utilizando ácidos de pKa y solubilidad variables. Alternativamente el uso de lactonas de ácidos carboxílicos, que donan protones por hidrólisis, proporciona otro método para controlar la gelificación.
30

Ventajosamente, el producto líquido, antes de la gelificación, tiene una viscosidad por debajo de 100 mPas, más preferiblemente por debajo de 50 mPas, y lo más preferiblemente por debajo de 25 mPas a una velocidad de desgarre de 100s⁻¹. Una vez que ha ocurrido la gelificación sustancial, la viscosidad del producto gelificado puede exceder 200 mPas, 500 mPas o aún 1000 mPas a una velocidad de desgarre de 100s⁻¹.

35 Formas comestibles de la invención

Como resultado de la capacidad para controlar el tiempo de gelificación y/o la duración de la gelificación, la invención puede implementarse en una variedad de formas comestibles diferentes. En una realización, la invención se implementa como un polvo seco que puede ser reconstituido en agua. En esta realización, todos los componentes de la composición puedan empacarse juntos en forma seca. Alternativamente, uno o más de los componentes secos pueden empacarse
40 separadamente de los otros y los componentes secos pueden mezclarse entre sí por parte del consumidor justo antes de la ingestión. Por ejemplo, si se fuera a proveer una bebida de la cual el consumidor pudiera seleccionar 2 o más colores y/o sabores, por ejemplo, por selección a partir de 2 o más ingredientes en polvo que imparten color y/o sabor, uno de los componentes de la presente invención podría ser incluido en el componente que contiene sabor y/o color para permitir la mezcla de los componentes justo antes de la ingestión de esta manera.

45 En otra forma, la invención puede implementarse como un producto multicomponentes donde un componente del producto es un líquido y un segundo componente del producto es un líquido o un material sólido. En tal caso, los dos o más componentes del producto pueden mezclarse entre sí por parte del consumidor justo antes de la ingestión. Esto puede comprender un primer contenedor que comprende alginato soluble, y un segundo contenedor que comprende partículas de alginato/ion de gelificación insolubles. Los contenedores individuales pueden ser compartimientos de
50 contenedor separados de un sistema contenedor integrado.

Las formas de multicomponentes del producto comestible pueden presentarse en la forma de un kit. En algunas realizaciones, los kits comprenden el polisacárido en la forma de una solución. En algunas realizaciones, los kits pueden comprender polisacáridos libres de un solvente. En algunas realizaciones, los kits pueden comprender un contenedor adicional que comprende un solvente, por ejemplo, agua, leche, u alguna otra forma de bebida.

- 5 En algunas realizaciones, los kits pueden comprender la fuente de cationes multivalentes en la forma de un polvo o granulados. En algunas realizaciones, los kits pueden comprender la fuente de cationes multivalentes en la forma de una dispersión.

- 10 En algunas realizaciones, los kits pueden comprender un contenedor adicional que comprende componentes farmacéuticos activos, nutrientes, nutracéuticos, vitaminas, minerales, proteínas, probióticos y prebióticos. En algunas realizaciones, los kits comprenden ingredientes farmacéuticos activos, nutrientes, nutracéuticos, vitaminas, minerales, proteínas, probióticos y prebióticos en el contenedor que comprende la solución o polvo de alginato soluble y/o en el contenedor que comprende el polisacárido.

- 15 Las formas comestibles diferentes de la invención requerirán diferentes formatos de empaque. Para el polvo seco reconstituido en agua el formato de presentación puede ser un saquito, una caja que contenga varias porciones, una botella con el tamaño de una porción con una mezcla de polvo de una porción diseñada para llenarse con agua y agitarse antes del consumo, un paquete de dos compartimientos con un componente en una parte y agua o solución en la otra.

- 20 Las formulaciones líquidas pueden presentarse en un empaque de dos compartimientos con una formulación líquida en un compartimiento y un polvo, granulado o dispersión en el otro. El líquido puede contener todos los ingredientes excepto uno, por ejemplo, la fuente de iones multivalentes o el componente acidificante. El paquete de dos compartimientos está diseñado preferiblemente de tal manera que la barrera que separa los dos ingredientes pueda ser rota, perforada o retirada fácilmente para permitir que el líquido y el polvo se mezclen antes del consumo. Un ejemplo es una bolsa de dos compartimientos donde el polvo y el líquido se mezclan cuando la bolsa se oprime y se agita justo antes del consumo. En otro ejemplo, una bolsa o un paquete de porción puede proveerse en el cual el fondo es presionado/girado de tal manera que un componente se mezcla con el otro componente que puede ser un polvo, líquido o una tableta efervescente con un polvo acidificante que puede ser agregado a la fase líquida justo antes del consumo.

- 30 Pueden emplearse contenedores compartimentados de diferentes tipos de materiales. Por ejemplo, puede emplearse un paquete laminado provisto con un sello intermedio que incluye un área de liberación para permitir que los dos materiales se intermezclen. Alternativamente, puede utilizarse sellos tipo interno en un paquete de compartimientos múltiples para separar los contenidos del contenedor hasta que los sellos sean rotos para mezclar los contenidos. Pueden usarse barreras rompibles en tales contenedores compartimentados.

- 35 Pueden emplearse otros tipos de contenedores compartimentados para almacenar separadamente ingredientes que se mezclan más adelante dentro del contenedor y se consumen. Por ejemplo, un contenedor dual para almacenar separadamente dos componentes que tiene un primer compartimiento que contiene una primera bebida y una tapa hueca para el compartimiento principal que contiene un segundo componente. Pueden utilizarse medios mecánicos para romper la tapa hueca y dispensar el segundo componente en el primero. Alternativamente, una tapa de dispensación para un contenedor de bebida puede incorporar uno o más vasos frágiles que contienen uno o más materiales que se agregan ordinariamente a las bebidas populares. La aplicación de presión sobre la parte superior del vaso puede utilizarse para romper el lado inferior y dispensar el contenido en el contenedor de bebida. Puede proveerse un contenedor para un alimento con una cubierta con uno o más compartimientos frágiles. Los compartimientos pueden contener un componente que está previsto para ser agregado al alimento en el contenedor. A medida que la cubierta es retirada del contenedor, el compartimiento (los compartimientos) se rompen y el contenido de los mismos puede dispensarse automáticamente en el contenedor. Alternativamente, una tapa para un contenedor de bebida que incluye un compartimiento que mantiene un material que se va a agregar a la bebida. A medida que la tapa es retirada, el compartimiento se abre automáticamente y los contenidos se dispensan en el contenedor de bebida. Pueden utilizarse diversos diseños convencionales de contenedores para almacenar separadamente una bebida o similares y un ingrediente que se va a agregar a los mismos puede utilizarse en la implementación de la presente invención.

- 50 Otra metodología para agregar una cantidad deseada de un material sólido a una bebida involucra el uso de un material sólido en la forma de una barra que se utiliza para agitar la bebida. Cuanto más es agitada la bebida, más material sólido se disuelve. Una variación de esta metodología es utilizar una barra de agitación que almacena un sólido dentro de un compartimiento. La barra se manipula para abrir el compartimiento de cualquier manera adecuada de forma tal que cuando la bebida se agita, el material sólido dentro del compartimiento se disuelve en la bebida.

- 55 En otra variación, un componente de material puede proveerse en la forma de pulverizados que pueden ser agregados a un material líquido y mezclados con el mismo. También, pueden emplearse contenedores que tengan dos compartimientos separados que se exponen abriendo el contenedor. En esta realización, el consumidor tiene que mover

un componente de su compartimiento al otro compartimiento para mezclar los componentes. Es similar a la forma en que el yogurt y la fruta se empacan frecuentemente juntos.

En otra realización el contenedor está diseñado para la actuación mecánica de medios para agregar el segundo componente al primer componente, mediante, por ejemplo, giro, opresión, presión de un botón, giro de un botón, halando de una etiqueta u algunos otros medios. En esta realización, mediante alguna manipulación el consumidor mezcla los componentes entre sí y puede lograrse un mezclado adicional, por ejemplo, agitando el contenedor.

En otra realización, el componente de esta composición de la invención puede presentarse en forma sólida tal como una barra alimenticia, galleta, cereal, etc., que está diseñados para ser masticados antes de la ingestión. Esta realización emplea preferiblemente al menos dos componentes, uno de los cuales puede estar, por ejemplo, recubierto sobre el otro, o los dos componentes pueden ser incorporados en capas físicas separadas del producto comestible. De esta manera, el producto puede hidratarse en la cavidad oral y/o estómago a medida que es masticado y/o tragado.

La composición de la invención puede empacarse con instrucciones y/o indicaciones que enseñan el uso de la composición para pérdida de peso y/o control del apetito o consumo de alimentos. Las indicaciones o instrucciones pueden estar en cualquier forma, tal como instrucciones escritas y representaciones pictóricas.

La presente invención se describe ahora en más detalle en referencia a los siguientes ejemplos, pero debe entenderse que la invención no está constreñida a una limitación por los mismos. Al menos que se indique otra cosa aquí, todas las partes, porcentajes, proporciones y similares son por peso.

Ejemplos

Ejemplo 1

Para determinar la influencia del componente ácido sobre la gelificación, se prepararon dos formulaciones de acuerdo con la Tabla 1. Cada formulación contenía una concentración adecuada de una sal de calcio soluble en ácido, de tal forma que por solubilización se liberan suficientes iones de calcio para entrecruzar y gelificar el alginato de sodio. La formulación es un polvo seco reconstituible en agua y la composición (% p/v) se refiere a la concentración de ingrediente al reconstituir.

Tabla 1. Composición de las formulaciones A y B utilizadas para prueba de resistencia de gel

Ingrediente	Composición (%p/v) Formulación A	Composición (%p/v) Formulación B
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC)	1.5	1.5
Biopolymer		
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG)	0.25	0.25
Huber Engineered Materials		
Glucono-delta-lactona (USP, Sigma-Aldrich)	1.6	-
Fructosa (PhEur, Fluka)	7	7

El polvo seco fue reconstituido en 100 ml de agua. Para determinar cómo se comportan las formulaciones reconstituidas cuando están en contacto con un fluido gástrico de acidez reducida, se agregaron a 50 mL de fluido gástrico modificado simulado USP. El fluido gástrico modificado había sido corregido a pH 5.5 y precalentado a 37 °C. Después de mezclar la mezcla formulación: fluido gástrico se incubó a 37°C y las propiedades mecánicas del gel se determinaron después de 30 minutos. Las propiedades mecánicas del gel fueron determinadas utilizando un analizador de textura (Modelo TA.XT Plus, Stable Micro Systems UK, capacidad de celda de carga 5 kg). El instrumento aplica una tensión mecánica a la muestra y miden el perfil de fuerzas asociado con esta tensión. En este estudio la resistencia del gel se estableció por su capacidad para soportar la compresión. El gel fue colocado bajo el analizador de textura y se aplicó una sonda cilíndrica de 1/2" a la superficie del gel y luego se bajo a una distancia de 5 mm a una velocidad de 0.5 mm s⁻¹. Después de retirar la sonda se asigna a la resistencia del gel la máxima fuerza de pico registrada durante el ciclo de compresión. El analizador de textura tiene un umbral de resistencia a la compresión de 0.05 N, si una muestra no ofrece una

resistencia a la compresión mayor que su umbral, no puede obtenerse un valor de resistencia de gel registrable. Se determinó la resistencia de gel de cinco muestras preparadas independientemente de cada formulación.

La Tabla 2 muestra la resistencia de gel de cada formulación después de la adición de 50 ml de un medio de fluido gástrico con acidez débil. La formulación B, preparada sin el componente ácido, no gelificó en el medio de fluido gástrico, mientras que una fórmula idéntica que contenía el componente ácido (formulación A) formó un gel con considerable resistencia mecánica. Los datos sugieren que cuando se agrega una formulación polisacárido: sal de calcio soluble en agua a un fluido gástrico con acidez reducida, se solubilizan iones calcio insuficientes para gelificar el alginato de sodio. La coformulación de un componente ácido potencia y en este caso asegura la gelificación de la formulación de polisacáridos: sal de calcio soluble en ácido. Por lo tanto el incluir un componente ácido en las composiciones farmacéuticas que se basan en la gelificación intragástrica proporciona un medio efectivo para potenciar la funcionalidad.

Tabla 2. Influencia de un componente ácido en la resistencia de gel de formulaciones polisacárido: sales de calcio solubles en ácido

Formulación	Resistencia de gel (N)
	Promedio (n=5) $\pm$ 1SD
Formulación A	30 $\pm$ 1.5
Formulación B	< 0.05

Ejemplo 2

Polvo seco reconstituido en agua	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	1.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber Engineered Materials)	0.7 g
Glucono-delta-lactona (USP, Sigma-Aldrich)	2.8 g
Ácido málico (USP/NF Sigma-Aldrich)	0.05 g
Fructosa (PhEur, Fluka)	7 g
Bicarbonato de sodio (PhEur, Fluka)	0,5 g
Sabor (Vainilla) (prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 100 mL

Un polvo seco reconstituible para ser mezclado con 100 mL de agua. Se mezclan en seco todos los ingredientes y se empaacan de forma adecuada. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirlo forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 200 cm³. La formulación líquida debe ser tomada antes de las comidas y puede ser utilizada en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como la fórmula base para un producto de reemplazo de alimentos. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir la saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión de apetito.

La prueba clínica de la formulación anterior utilizando metodología robusta (revisadas por Reid & Hetherington) ha sido ejecutada con un panel de prueba de 10 voluntarios. La prueba fue un ensayo aleatorio, controlado, de dos vías ciego sencillo cruzado para medir el consumo de alimentos, la sensación de saciedad relativa y el hambre relativa. El estudio tuvo un seguimiento de tres días en dos ocasiones. Los sujetos completaron un cuestionario de escala análoga visual

(VAS) durante y después de la prueba de alimentación. La composición de precarga fue tomada 30 minutos antes del almuerzo. El hambre relativa, post alimentación, se da en la figura 1 y el tiempo hasta el siguiente episodio de alimentación se da en la figura 2.

- 5 Se investigó entonces la cinética de gelificación de la composición del ejemplo 2. La cinética de gelificación se determinó utilizando un aparato como se muestra en la figura 3. La formulación 10 se localiza en un vaso 20 provisto con una probeta cilíndrica 30. La probeta cilíndrica 30 se hace oscilar en la formulación 10 y se une a una celda de carga para permitir que la carga sea medida para proveer una indicación de la resistencia del gel sobre el material. Esto permite la detección de resistencia al movimiento de la probeta cilíndrica 30 y así el grado de gelificación de una manera no destructiva.
- 10 Una formulación en polvo que contiene todos los ingredientes dados arriba en la tabla fue mezclada con 100 ml de agua y agitada durante 10 segundos para preparar una primera muestra para prueba (de aquí en adelante "la formulación en polvo"). Una formulación líquida que contiene todos los ingredientes excepto la glucono-delta lactona fue decantada en una botella plástica, se agregó el componente de glucono-delta lactona y la mezcla se agitó durante 10 segundos para preparar una segunda muestra para prueba (de aquí en adelante, "la formulación líquida"). Los resultados para la formulación en polvo se muestran en la figura 4 y en la figura 5 se muestra una comparación de los resultados para las formulaciones en polvo y líquida.
- 15

Los resultados muestran que la Formulación líquida exhibía un tiempo más largo hasta que se presentaba una gelificación significativa y formaba un gel más fuerte después de aproximadamente 30 minutos.

- 20 Se llevaron a cabo ejemplos adicionales utilizando la misma formulación que se dio anteriormente, excepto con variaciones en la concentración del alginato empleado. Los resultados de estos ejemplos adicionales con cantidades variables de alginatos se muestran en la figura 6. Al incrementar la concentración de alginato se redujo el tiempo hasta que ocurría una gelificación significativa e influía en la resistencia final del gel de la composición gelificada.

Ejemplo 3

Polvo seco reconstituido en agua	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	1.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000 FG, Huber*)	0.7 g
Glucono-delta-lactona (USP, Sigma-Aldrich)	2.8 g
Fructosa (PhEur, Fluka)	7 g
Bicarbonato de sodio (PhEur, Fluka)	0,44 g
Sabor (Vainilla) (prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 100 mL

*Huber Engineered Materials

- 25 Un polvo seco reconstituible diseñado para ser mezclado con 100 mL de agua aparece en la lista en la tabla anterior. Todos los ingredientes deben mezclarse en seco y empacarse concordantemente. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirlo forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estomago con un volumen de hasta 200 cm³. La formulación líquida debe tomarse antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como una fórmula base para un producto de reemplazo de comida. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede incluir saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión del apetito.
- 30

Ejemplo 4

Polvo seco reconstituido en leche	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	1.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000 FG, Huber*)	0.7 g
Glucono-delta-lactona (USP, Sigma-Aldrich)	2.8 g
Ácido málico (USP/NF Sigma-Aldrich)	0.05 g
Fructosa (PhEUR Fluka)	7 g
Bicarbonato de sodio (PhEur, Fluka)	0.5 g
Sabor (Vainilla) (Prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Leche agregada para reconstitución	hasta 100 mL

*Huber Engineered Materials

5 Un polvo seco reconstituible diseñado para ser mezclado con 100 mL de leche. Se mezclan en seco todos los ingredientes y se empaican concordantemente. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirla, la composición forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 200 cm³. La formulación líquida debería ser tomada antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como la fórmula base para un producto de reemplazo de comidas. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir la saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión del apetito.

Ejemplo 5

Formulación lista para beber	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	1.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber*)	0.7 g
Fructosa (PhEUR Fluka)	7 g
Bicarbonato de sodio (PhEUR, Fluka)	0.44 g
Sabor (Vainilla) (Prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 100 mL
Glucono-delta-lactona	2.8 g

15 Se disuelve el alginato de sodio, el carbonato de calcio, la fructosa y el sabor en 100 mL de agua. Se agrega glucono-delta-lactona a la solución viscosa y se agita justo antes del consumo. El producto se presentará en un paquete de dos compartimientos donde la fase líquida y el polvo seco (componente que contiene la glucono-delta-lactona) se mantienen separados hasta el consumo. Este paquete puede ser una bolsa con dos compartimientos donde la bolsa puede ser oprimida para romper una barrera entre los compartimientos y agitada para mezclar el polvo dentro de la fase líquida. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante aproximadamente 10 minutos. Al ingerirlo forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 200 cm³. La formulación líquida debe tomarse antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como fórmula

base para un producto de reemplazo de alimentos. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir la saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión del apetito. La composición también puede formularse sin bicarbonato de sodio pero el volumen de la masa gelatinosa en el estómago después de la ingestión será menor.

5 Ejemplo 6

Formulación lista para beber	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	2.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber*)	1.17 g
Fructosa (PhEUR Fluka)	11.7 g
Bicarbonato de sodio (PhEUR, Fluka)	0.73 g
Sabor (Vainilla) (Prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.40 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 50 mL
Glucono-delta-lactona	2.8 g

*Huber Engineered Materials

Se disuelve el alginato de sodio, carbonato de calcio, fructosa y sabor en 50 mL de agua. Se agrega glucono-delta-lactona a la solución viscosa y se agita justo antes del consumo. El producto será presentado en un paquete de dos compartimientos donde la fase líquida y el polvo seco (que contiene la glucono-delta-lactona) se mantienen separados hasta el consumo. Este paquete puede ser una bolsa con dos compartimientos donde la bolsa es oprimida para romper una barrera entre los compartimientos y agitada para mezclar el polvo dentro de la fase líquida. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirla, la composición forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 100 cm³. La formulación líquida debería ser tomada antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como fórmula base para un producto de reemplazo de alimentos. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir la saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión del apetito. La composición también puede ser sin agregar bicarbonato de sodio pero el volumen de la masa gelatinosa en el estómago después de la ingestión será ligeramente menor.

20 Ejemplo 7

Formulación lista para beber	
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	1.5 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber*)	0.7 g
Fructosa (PhEUR Fluka)	7 g
Bicarbonato de sodio (PhEUR, Fluka)	0.44 g
Sabor (Vainilla) (Prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 300 mL
Glucono-delta-lactona	2.8 g

*Huber Engineered Materials

Se disuelve el alginato de sodio, carbonato de sodio, fructosa y sabor en 300 mL de agua. Se agrega glucono-delta-lactona a la solución viscosa y se agita justo antes del consumo. El producto será presentado en un paquete de dos compartimientos donde la fase líquida y el polvo seco (que contiene la glucono-delta-lactona) se mantienen separados hasta el consumo. Este paquete puede ser una bolsa con dos compartimientos donde la bolsa es oprimida para romper una barrera entre los compartimientos y agitada para mezclar el polvo dentro de la fase líquida. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirla, la composición forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 400 cm³. La formulación líquida debe tomarse antes de las comidas y puede ser utilizada en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como fórmula base para un producto de reemplazo de alimentos. La formulación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir saciedad iniciando las rutas fisiológicas involucradas en la supresión del apetito. La composición también puede ser sin bicarbonato de sodio agregado pero el volumen de la masa gelatinosa en el estómago después de la ingestión será entonces menor.

Ejemplo 8

Polvo seco reconstituido en agua	
Levodopa (Sigma-Aldrich)	500 mg
Alginato de sodio (Protanal LHS-1, FMC Biopolymer)	2 g
Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber*)	0.93 g
Glucono-delta-lactona(USP, Sigma-Aldrich)	3.0 g
Ácido Fumárico (USP/NF, Sigma-Aldrich)	0.05 g
Fructosa (PhEUR Fluka)	10 g
Bicarbonato de sodio (PhEUR, Fluka)	0.6 g
Sabor (Vainilla) (Prod. No. 10981-31, Givaudan Schweiz AG)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 100 mL

Un polvo seco reconstituible para ser mezclado con 100 mL de agua se describe en la tabla de más arriba. Se mezclan en seco todos los ingredientes y se empaacan concordantemente. La composición permanece como un líquido bebible de baja viscosidad durante 10 minutos. Al ingerirla, la composición forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago con un volumen de hasta 200 cm³. Una masa de este tamaño y rigidez puede retenerse en el estómago puesto que requiere erosión mecánica para pasar a través del esfínter pilórico. La formulación líquida puede por lo tanto ser utilizada como una forma de dosificación gastrorretenedora para la administración de fármacos con ventanas de absorción específicas en el tracto gastrointestinal superior o para un tratamiento localizado de las condiciones gastrointestinales superiores.

Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención)

Gránulos reconstituidos en agua	
Alginato de sodio (Protanal LFR 5/60)	1 g
Pectina (Unipeptina 903)	3 g
Carbonato de calcio	0.53 g
Sílica coloidal	0.04 g
Ácido Fumárico	2 g
Bicarbonato de sodio	0.66 g
Fructosa	9 g
Sabor (Vainilla)	0.24 g
Agua agregada para reconstitución	hasta 100 mL

5 Se mezclan en seco todos los ingredientes excluyendo el ácido fumárico, la fructosa, el sabor y 0.4 g de bicarbonato de sodio. Se granula utilizando una solución de 70:30% p/p etanol: agua y se seca a 50°C. Se pasan los gránulos a través de un tamiz de 1000 µm. Se mezclan en seco los ingredientes excluidos con los granulados y se empacan concordantemente. Se obtiene un producto granulado reconstituible para ser mezclado con 100 mL de agua. Los gránulos deberían ser ingeridos después de las comidas y pueden ser utilizados en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad. La gelificación intragástrica de la formulación encapsula/viscosifica la comida ingerida y puede modular la absorción de nutrientes.

10 **Ejemplo 10**

Tableta de liberación sostenida	
Clorhidrato de celiprolol	400 mg
Alginato de sodio	100 mg
Hidrógeno fosfato de calcio	420 mg
Estearato de magnesio	20 mg
Dióxido de titanio	100 mg
Glucono-delta-lactona	150 mg

Se mezclan en seco todos los ingredientes excluyendo la glucono-delta-lactona. Se granula en húmedo utilizando una solución de 70:30% v/v de etanol: agua y se seca a 50°C. Se pasan los gránulos a través de un tamiz de 1000 µm y luego se mezclan en seco con la glucono-delta-lactona. Se comprime utilizando una prensa de tabletas convencional.

Ejemplo 11

Líquido antirreflujo	
Alginato de sodio (LFR 5/60)	50.0 g
Carbonato de calcio	16.0 g
Glucono-delta-lactona como recubrimiento en un protector termolábil	90 g
Bicarbonato de sodio	26.7 g
Metil parahidroxibenzoato	4.0 g
Propil parahidroxibenzoato	0.6 g
Carbopol 974P	1.0 g
Hidróxido de sodio	0.46 g
Sacarina de sodio	1.0 g
Sabor	0.7 g
Agua desionizada	hasta 1000 mL

El Carbopol 974P se dispersó en 450 mL. de agua desionizada y se neutraliza con el hidróxido de sodio. La glucono-delta-lactona, el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio, los parahidroxi benzoatos y la sacarina se mezclan en un segundo recipiente separado con 450 mL de agua desionizada. El alginato de sodio se agrega lentamente al segundo vaso hasta que se hidrata completamente. La fase de alginato de sodio se agrega entonces a la fase de Carbopol y se mezcla hasta que se dispersa completamente. Se agrega y se agita el saborizante.

El volumen se ajusta a 1000 mL utilizando agua desionizada y agitando hasta una mezcla completa. La glucono-delta-lactona (GDL) se usa como recubrimiento de un recubrimiento termolábil para evitar una acidificación prematura del líquido antirreflujo. Después de la ingestión el GDL es liberado en el estómago a medida que el líquido antirreflujo se ajusta a la temperatura del cuerpo. Luego se hace entonces disponible para asegurar/potenciar la gelificación intragástrica.

Ejemplo 12

Tableta antirreflujo	
1 Alginato de sodio (LHS-1, FMC Biopolymer)	250 g
2 Carbonato de calcio (HuberCAL, OSP 1000FG, Huber*)	80 g
3 Glucono-delta-lactona (USP, Sigma-Aldric)	450 g
4 Bicarbonato de sodio (PhEur, Fluka)	113.5 g
5 Manitol (C*PhamMannidex DC(grado 200) 16702, Cerestar UK)	522.75 g
6 Crospovidona (Kollidon CL, BASF)	55 g
7 Estearato de Magnesio (Fisher Scientific UK)	15 g

8	Saborizante	6 g
9	Acesulfame (Nutrinova UK)	5.5 g
10	Aspartame (Holland Sweetener Company)	1.65 g

*Huber Engineered Materials

Se mezclan en seco los ingredientes 1, 2 y 4 en un mezclador de alto corte. Se granulan en húmedo utilizando una solución de 70:30% v/v de etanol: agua, se secan a 50°C. Se muelen los gránulos a través de una malla de 610 µm y después una malla 457 µm utilizando un Quadro Comill, luego se mezcla en seco con el ingrediente 3, 5, 6, 8, 9 y 10 en un mezclador de tambor de corte bajo durante 5 minutos. Se agrega el ingrediente 7 y se continúa la mezcla durante 2 minutos. Se comprime utilizando una prensa de tabletas convencional y se empaca concordantemente.

Ejemplo 13

El alginato de sodio y el carbonato de calcio se pueden incorporar en un postre porcionable a pH neutro tal como una crema más de chocolate con base de soja. Se asperja un acidificador en polvo sobre el postre antes del consumo. Este postre debería ser presentado en un paquete de dos compartimientos con el postre porcionable en el primer compartimiento y el acidificador en polvo en un segundo compartimiento más pequeño. Puede proveerse un acidificador tal como glucono-delta-lactona en forma de polvo, y puede mezclarse con otros ingredientes tales como píldoras de chocolate seco, azúcar, muesli, etc. Una alternativa es proveer un postre acidificado porcionable en forma de un puré de frutas en el compartimiento principal y un componente que contiene carbonato de calcio con un recubrimiento protector en un segundo compartimiento. Justo antes de la ingestión el contenido del segundo compartimiento es agregado al primer compartimiento y mezclado por agitación, iniciándose por tanto la gelificación del polisacárido. Por ingestión, las formulaciones forman una masa gelatinosa sustancial en el estómago con un volumen. Esta formulación debería ser tomada antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir la saciedad.

Ejemplo 14

Se mezclan alginato de sodio y carbonato de calcio con otros ingredientes en seco para preparar una barra de alimento comestible. Puede asperjarse un acidificador en polvo tal como glucono-delta-lactona sobre la superficie exterior de la barra de alimento. Al ingerirla, se forma una masa sustancialmente gelatinosa en el estómago. La barra de alimento puede tomarse antes de las comidas y puede utilizarse en la prevención/manejo de sobrepeso/obesidad o como la fórmula base para un producto de reemplazo de comidas. Durante y después de la ingestión, el alginato formará parcialmente una red de gel en el estómago debido a la liberación de iones calcio a partir del carbonato de calcio como resultado de la acidificación por la combinación del ácido del estómago y el acidificante. La formación intragástrica de una masa voluminosa puede inducir saciedad debido a la resistencia gástrica y lento vaciado del contenido del estómago debido a la presencia de la estructura gelificada.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento cosmético para inducir la saciedad en mamíferos, que comprende la etapa de ingerir una composición que comprende:
 - (a) un alginato o sal de alginato capaz de gelificarse ionotrópicamente,
 - 5 (b) al menos una fuente de cationes multivalentes seleccionados de sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, que es capaz de solubilizar a un pH ácido, y
 - (c) una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar dichos cationes multivalentes.
2. El método de la reivindicación 1, donde dicha composición es un líquido y es ingerida bebiéndola.
- 10 3. El método de la reivindicación 1, donde dicha composición es un sólido y se hidrata en la cavidad oral cuando se ingiere.
4. El método de la reivindicación 1, donde dicha composición se forma mediante la etapa de mezclar un sólido y un líquido para combinar por lo tanto los componentes (a)-(c) en un ambiente hidratante antes de la ingestión de dicha composición.
- 15 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, donde la composición comprende adicionalmente un agente dispersante.
6. El método de la reivindicación 5, donde dicho agente dispersante es un sólido.
7. El método de la reivindicación 6, donde dicho sólido es un azúcar cristalino y al menos uno de sorbitol, fructosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, maltitol, xilitol o manitol.
- 20 8. El método de la reivindicación 7, donde dicho azúcar cristalino es fructosa.
9. El método de la reivindicación 7, donde dicho sólido es una proteína.
10. El método de la reivindicación 5, donde dicho agente dispersante es un líquido.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, donde dicha composición comprende adicionalmente un componente formador de gas.
- 25 12. El método de la reivindicación 11, donde dicho componente formador de gas se selecciona de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de amonio y carbonato de calcio.
13. El método de la reivindicación 12, donde dicho componente formador de gas es bicarbonato de sodio.
14. El método de la reivindicación 12, donde dicho componente formador de gas es bicarbonato de potasio.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 – 14, donde dicha composición comprende adicionalmente hasta 0.5% en peso de un componente ácido capaz de proveer liberación inmediata de protones.
- 30 16. El método de la reivindicación 15, donde dicho ácido capaz de proveer liberación inmediata de protones es ácido málico.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1- 16, donde dicho componente (a) es al menos uno de alginato de sodio o alginato de potasio.
- 35 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 16, donde dicho componente (a) es alginato.
19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 16, donde dicho componente (a) es alginato de potasio.

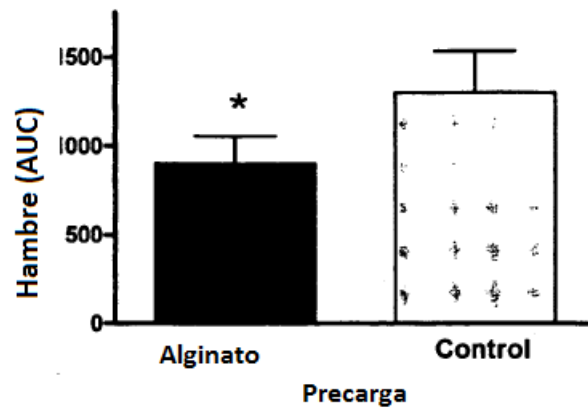
20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 16, donde dicho componente (a) es alginato de sodio.
21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 20, donde dicho componente ácido capaz de proveer una liberación controlada de protones es glucono-delta-lactona.
- 5 22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 21, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 30:1.
23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 21, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 22:1.
24. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 21, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 6:1.
- 10 25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 24, donde la relación molar de las unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es mayor de 1:1.
26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 24, donde la relación molar de las unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es mayor de 10:1.
- 15 27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 24, donde la relación molar de las unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es mayor de 100:1.
28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 27, donde una cantidad del componente (a) administrada por comida es 0.5-5.0 gramos.
29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 27, donde una cantidad del componente (a) administrada por comida es 0.75-3.0 gramos.
- 20 30. Una composición que comprende:
- (a) un alginato o sal de alginato capaz de gelificación ionotrópica,
- (b) al menos una fuente de cationes multivalentes seleccionada de sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, que es capaz de solubilizarse a un pH ácido,
- 25 (c) una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar dichos cationes multivalentes, y
- (d) un componente formador de gas,
- siendo dicha composición capaz de hidratarse en medio acuoso y formar subsecuentemente un gel en el estómago cuando se ingiere que resiste fuerzas peristálticas y permanece en el estómago durante un tiempo extendido.
31. Una composición que comprende:
- 30 a) un alginato o sal de alginato capaz de gelificación ionotrópica,
- (b) al menos una fuente de cationes multivalentes seleccionada de sales de calcio, hierro, estroncio, bario, cromo, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, cobre, aluminio y zinc, que es capaz de solubilizarse a un pH ácido, y
- (c) una lactona de un ácido carboxílico capaz de proveer una liberación controlada de protones suficiente para solubilizar dichos cationes multivalentes para uso en el tratamiento de la obesidad.
- 35 32. La composición de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente un componente formador de gases.
33. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 32, que comprende adicionalmente un agente dispersante.
34. La composición de la reivindicación 33, donde dicho agente dispersante es un sólido.

35. La composición de la reivindicación 34, donde dicho sólido es un azúcar cristalino y al menos uno de sorbitol, fructosa, povidexrosa, sacarosa, maltosa, maltitol, xilitol o manitol.
36. La composición de la reivindicación 35, donde dicho azúcar cristalino es fructosa.
37. La composición de la reivindicación 34, donde dicho sólido es una proteína.
- 5 38. La composición de la reivindicación 33, donde dicho agente dispersante es un líquido.
39. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 y 32 – 37, donde dicho componente formador de gas se selecciona de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de amonio y carbonato de calcio.
40. la composición de la reivindicación 39, donde dicho componente formador de gas es bicarbonato de sodio.
41. La composición de la reivindicación 39, donde dicho componente formador de gas es bicarbonato de potasio.
- 10 42. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 41, que comprende adicionalmente hasta 0.5% en peso de un componente ácido capaz de proveer liberación inmediata de protones.
43. La composición de la reivindicación 42, donde dicho ácido capaz de proveer liberación inmediata de protones es ácido málico.
- 15 44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 43, que comprende adicionalmente al menos un ingrediente activo seleccionado de: agentes farmacéuticos activos, nutrientes, nutracéuticos, vitaminas, minerales, proteínas, probióticos y prebióticos.
45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 - 44, donde dicho componente (a) es alginato.
46. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 44, donde dicho componente (a) es alginato de sodio.
- 20 47. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 44, donde dicho componente (a) es alginato de potasio.
48. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 44, donde dicho componente (a) es una combinación de alginato de sodio y pectato de sodio con baja metoxilación.
49. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 44, donde dicho componente (a) es una combinación de alginato de potasio y pectato de potasio de baja metoxilación.
- 25 50. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 44, donde dicho componente (a) es alginato en combinación con un iota carragino.
51. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 50, donde dicho componente ácido capaz de proveer una liberación controlada de protones es glucono-delta-lactona.
- 30 52. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 – 51, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 30:1.
53. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 – 51, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 22:1.
54. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 – 51, donde la relación molar del componente (a) al componente (b) es menor de 6:1.
- 35 55. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 54, donde la relación molar de unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es más de 1:1.
56. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 54, donde la relación molar de unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es mayor de 10:1.

57. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 30 – 54, donde la relación molar de las unidades estructurales ácidas del componente (c) a un número de moles del componente (a) es mayor de 100:1.

Figura 1

Hambre AUC post-comida



* = $P < 0.05$ prueba t pareada
Media (n=10) ±

- reducción del 30% estadísticamente significativa en hambre global post-comida (Área bajo la Curva)

Figura 2



- incremento de 48 minutos hasta siguiente episodio de ingesta voluntaria post-comida cuando se consumió la misma cantidad en la comida

Figura 3

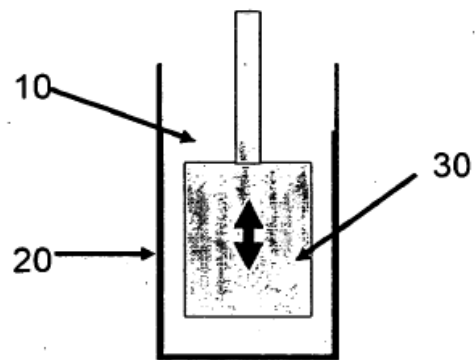


Figura 4

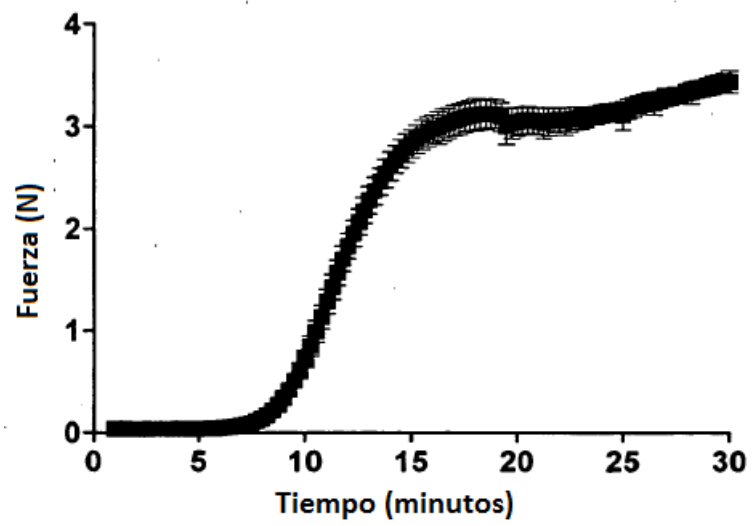


Figura 5

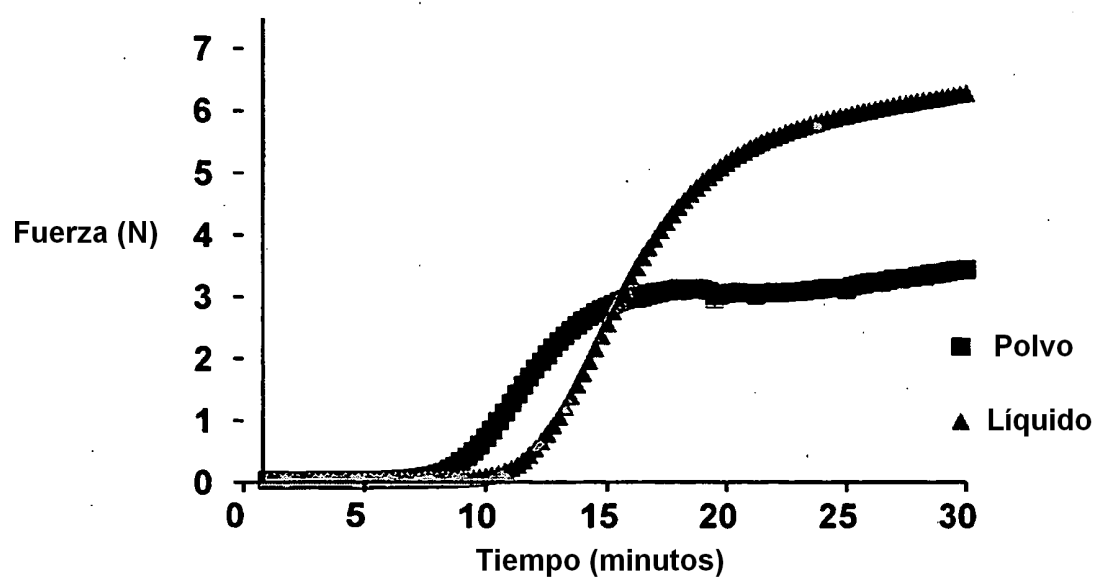


Figura 6

