

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 788**

51 Int. Cl.:

**C08B 15/00** (2006.01)

**C08B 11/20** (2006.01)

**A23L 1/0534** (2006.01)

**C08J 3/24** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 12158633 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2463308**

54 Título: **Hidrogeles poliméricos y el uso médico de los mismos**

30 Prioridad:

**10.08.2007 IT IT20070584**

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

**15.01.2015**

73 Titular/es:

**GELESIS LLC (100.0%)  
500 Boylston Street  
Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:

**SANNINO, ALESSANDRO;  
AMBROSIO, LUIGI;  
NICOLAIS, LUIGI y  
DEMITRI, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 526 788 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Hidrogeles poliméricos y el uso médico de los mismos

**Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a hidrogeles poliméricos y métodos de preparación de los mismos.

5 Los hidrogeles poliméricos son polímeros hidrófilos reticulados que son capaces de absorber altas cantidades de agua. En particular, los hidrogeles poliméricos reticulados capaces de absorber una cantidad de agua en exceso de 10 veces su peso seco se definen como "superabsorbentes". Algunos de estos materiales son incluso capaces de absorber más de 1 litro de agua por gramo de polímero seco.

10 Los retículos o nudos de reticulado, es decir, las uniones físicas o químicas entre las cadenas macromoleculares que forman la red de hidrogel polimérico, garantizan la integridad estructural del sistema polímero-líquido, evitando por un lado la completa solubilización del polímero, y permitiendo por otro lado la retención de la fase acuosa en la malla molecular.

15 Los hidrogeles poliméricos superabsorbentes que están disponibles actualmente en el mercado se caracterizan no solo por sus marcadas propiedades absorbentes, sino también por su biocompatibilidad, que es probablemente debida al alto contenido en agua, y por encima de todo, por la posibilidad de ajustar sus propiedades de absorción según los estímulos externos. Por consiguiente, dichos hidrogeles poliméricos pueden usarse como materiales inteligentes, por ejemplo para la fabricación de sensores o actuadores para un número de aplicaciones industriales. Además de las aplicaciones normales como núcleos absorbentes en el campo de los productos absorbentes para higiene personal, hay aplicaciones más recientes e innovadoras tal como por ejemplo en el campo biomédico, para el desarrollo de formulaciones de fármacos de liberación controlada, músculos artificiales, sensores, etc., y en la agricultura y horticultura, por ejemplo en dispositivos para la liberación controlada de agua y nutrientes en suelos áridos.

20 Sin embargo, los hidrogeles poliméricos superabsorbentes normalmente disponibles son casi exclusivamente productos con base acrílica y por tanto no biodegradables.

25 Dado el creciente interés en los asuntos de protección medioambiental, en los últimos años una gran cantidad de interés se ha enfocado en el desarrollo de materiales superabsorbentes con base de polímeros biodegradables, que tienen propiedades que son similares a las de los compuestos poliacrílicos superabsorbentes tradicionales.

Ejemplos de polímeros biodegradables usados para obtener hidrogeles poliméricos superabsorbentes son derivados de almidón y celulosa.

30 En 1990 Anbergen y Oppermann [1] propusieron un método para la síntesis de un material superabsorbente hecho totalmente de derivados de celulosa. En particular, usaron hidroxietilcelulosa (HEC) y una sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa), reticulada químicamente en una disolución básica con divinilsulfona. Sin embargo, las propiedades de absorción de dichos materiales no son altas en comparación con las de los materiales superabsorbentes basados en material acrílico.

35 En 1996 Espósito y colaboradores [2], estudiando los procesos sintéticos propuestos por Anbergen y Opperman, desarrollaron un método para aumentar las propiedades de absorción del gel, actuando principalmente en las propiedades físicas del material. La idea básica fue la inducción de microporosidad en la estructura polimérica, para así promover la absorción y la retención de agua por capilaridad. Dicha microporosidad se indujo durante la etapa de secado, que se llevó a cabo por inversión de fase en un no disolvente para el polímero, y las propiedades de absorción del material así obtenido fueron marcadamente superiores a las del gel secado al aire.

40 La CMCNa puede reticularse químicamente con cualquier reactivo que sea bifuncional con respecto a la celulosa. Además de la divinilsulfona usada en el proceso sintético según Anbergen y Opperman, se han usado también epíclorhidrina, formaldehído y diversos diepóxidos como agentes de reticulado. Sin embargo, dichos compuestos son altamente tóxicos en sus estados no reaccionados [3]. Algunas carbodiimidias se conocen entre los agentes de reticulado no convencionales. Particularmente, el uso de carbodiimidias para reticular carboximetilcelulosa (CMC) salificada o no salificada se describió en [4]. Las carbodiimidias inducen la formación de enlaces éster entre las macromoléculas de celulosa sin participar en los enlaces en sí mismos, en vez de dar lugar a un derivado de urea que tiene toxicidad muy baja [5]. Un hidrogel polimérico superabsorbente obtenido reticulando sal sódica de carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa con carbodiimida como agente de reticulado se describe en la solicitud de patente internacional WO 2006/070337 [6].

55 Sin embargo, la carbodiimida usada como un agente de reticulado en el documento WHO 2006/070337 tiene la desventaja de ser extremadamente cara. Además, durante la reacción de reticulado con CMCNa, esta sustancia se transforma en un derivado de urea ligeramente tóxico, que debe eliminarse durante la etapa de lavado, aumentando así adicionalmente los costes y la complejidad del proceso de producción. Estos inconvenientes son extremadamente desfavorables, particularmente en conexión con las aplicaciones que necesitan producción a gran

escala de los hidrogeles poliméricos y que, por consiguiente, implican altos costes tanto con respecto a la compra de los materiales de partida como con respecto a la eliminación de las sustancias tóxicas que se producen durante la síntesis.

5 Además, la formación de sustancias que tienen un cierto grado de toxicidad, aunque muy baja, es un factor clave para descartar la posibilidad de usar dichos polímeros en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas.

El documento WO 96/02776 describe los hidrogeles poliméricos para usar como una matriz o vehículo de reparto para una molécula biológicamente activa, cuyos hidrogeles se obtienen reticulando hidroxietilcelulosa con ácido cítrico u otros ácidos oli- o tetracarboxílicos.

### Compendio de la invención

10 El objeto de la presente invención es proporcionar hidrogeles poliméricos que superan las desventajas mencionadas anteriormente asociadas con el uso de carbodiimida como un agente de reticulado.

15 Estos y otros objetos se alcanzan mediante los hidrogeles poliméricos de la invención y el método de preparación de los mismos como se define en esta memoria. Los hidrogeles poliméricos de la invención se basan en el uso de un ácido policarboxílico, tal como ácido cítrico, como el agente de reticulado, y en realizaciones preferidas, también incluyen el uso de un espaciador molecular.

Así, la presente invención proporciona un hidrogel polimérico para usar como un medicamento, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.

20 La invención se refiere, en parte, al descubrimiento de que el reticulado de derivados de celulosa solubles con ácido cítrico (ácido 3-carboxi-3-hidroxi-1,5-pentanodioico; en adelante designado "CA") da por resultado la formación de hidrogeles poliméricos e hidrogeles poliméricos superabsorbentes. CA se da de forma natural, es no tóxico y disponible en el mercado a bajo coste. Aunque CA se ha presentado como un agente de reticulado para polímeros tales como celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidón, en aplicaciones textiles y alimentarias [7-11], en estas aplicaciones se usa CA para reticular y estabilizar adicionalmente fibras insolubles, para proporcionar un tejido con capacidad de recuperación y propiedades mecánicas mejoradas. Sin embargo, el uso de CA para reticular carboximetilcelulosa u otros polímeros hidrófilos solubles para preparar hidrogeles poliméricos e hidrogeles poliméricos superabsorbentes no se ha descrito anteriormente.

25 El método de preparación de un hidrogel polimérico según la presente invención comprende la etapa de reticular una disolución acuosa que comprende un polímero hidrófilo con un ácido policarboxílico, opcionalmente en presencia de un compuesto que funciona como un espaciador molecular.

En un método la disolución acuosa comprende dos o más polímeros hidrófilos, tales como, por ejemplo, polímeros hidroxilados. Por ejemplo, la disolución acuosa puede comprender un primer polímero hidrófilo y un segundo polímero hidrófilo, que pueden estar presentes en las mismas o diferentes cantidades en una base en peso. En una realización, el primer polímero hidrófilo es un polímero iónico y el segundo polímero es un polímero no iónico.

35 Otro método para preparar un hidrogel polimérico, comprende las etapas de (a) proporcionar una disolución acuosa de carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido cítrico y un espaciador molecular; (b) calentar la disolución acuosa, evaporando así el agua y reticulando la carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa para formar un material de hidrogel polimérico; (c) lavar el material de hidrogel polimérico con agua o un disolvente orgánico polar para formar un hidrogel polimérico lavado; (d) sumergir el hidrogel polimérico lavado en un no disolvente de celulosa, produciendo así un hidrogel polimérico seco.

40 La presente invención proporciona también un hidrogel polimérico para usar en la reducción de ingesta de calorías en un sujeto que lo necesita, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.

### Breve compendio de los dibujos

45 La Figura 1 ilustra el mecanismo propuesto de reticulado de polímero mediante ácido cítrico.

La Figura 2 es un gráfico de ingesta de alimentos acumulativa como una función de tiempo para ratas administradas con un hidrogel polimérico de la invención de forma oral y ratas administradas solo con vehículo.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona hidrogeles poliméricos y usos de los mismos.

50 El método de preparación de un hidrogel polimérico de la presente invención comprende la etapa de reticulado de una disolución acuosa que comprende un polímero hidrófilo con un ácido policarboxílico, produciendo así el hidrogel polimérico. En algunas realizaciones, la disolución acuosa comprende dos o más polímeros hidrófilos. Por ejemplo,

la disolución acuosa puede comprender un primer polímero hidrófilo y un segundo polímero hidrófilo, que pueden estar presentes en las mismas o diferentes cantidades en una base en peso. En realizaciones preferidas, el primer polímero hidrófilo es un polímero iónico y el segundo polímero es un polímero no iónico.

5 La reacción de reticulado se realiza preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura mayor que temperatura ambiente (25°C). Por ejemplo, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C. En una realización, mientras la reacción de reticulado se realiza a temperatura elevada, la disolución de reacción se concentra por eliminación de agua. La eliminación de agua puede conseguirse, por ejemplo, por evaporación. En una realización, una fracción del agua se elimina. En otra realización, esencialmente toda el agua se elimina, produciendo así un residuo seco. Opcionalmente, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura elevada durante un periodo de tiempo después de la eliminación de agua hasta sequedad.

10 Como se usa en esta memoria, el término “polímero hidrófilo” se refiere a un polímero que es esencialmente soluble en agua y, preferiblemente, incluye unidades monoméricas que están hidroxiladas. Un polímero hidrófilo puede ser un homopolímero, que incluye solo una unidad monomérica de repetición, o un copolímero, que comprende dos o más unidades monoméricas de repetición diferentes. En una realización preferida, el polímero hidrófilo está hidroxilado, tal como alcohol de polialililo, alcohol de polivinilo o un polisacárido. Ejemplos de polisacáridos adecuados incluyen celulosas sustituidas, dextranos sustituidos, almidones y almidones sustituidos, glucosaminoglicanos, quitosano y alginatos.

20 Los polisacáridos que pueden usarse incluyen alquilcelulosas, tales como alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, que incluyen metilcelulosa, etilcelulosa y n-propilcelulosa; alquilcelulosas sustituidas, que incluyen hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas e hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, tal como hidroxietilcelulosa, hidroxin-propilcelulosa, hidroxin-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa; almidones, tal como almidón de maíz, hidroxipropilalmidón y carboximetilalmidón; dextranos sustituidos, tal como sulfato de dextrano, fosfato de dextrano y dietilaminodextrano; glucosaminoglicanos, que incluyen heparina, hialuronano, condroitina, sulfato de condroitina y sulfato de heparano; y ácidos poliurónicos, tales como ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico y ácido poliarabínico.

30 Como se usa en esta memoria, el término “polímero iónico” se refiere a un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato, o un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, amino sustituido o guanidilo. Cuando está en disolución acuosa a un intervalo adecuado de pH, un polímero iónico que comprende grupos funcionales ácidos será un polianión, y dicho polímero se denomina en esta memoria como un “polímero aniónico”. Asimismo, en disolución acuosa a un intervalo adecuado de pH, un polímero iónico que comprende grupos funcionales básicos será un poliacación. Dicho polímero se denomina en esta memoria como un “polímero catiónico”. Como se usa en esta memoria, los términos polímero iónico, polímero aniónico y polímero catiónico se refieren a polímeros hidrófilos en que los grupos funcionales ácidos o básicos no están cargados, además de polímeros en que alguno o todos de los grupos funcionales ácidos o básicos están cargados, en combinación con un contraión adecuado. Polímeros aniónicos adecuados incluyen alginato, sulfato de dextrano, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico, ácido poliarabínico; sulfato de condroitina y fosfato de dextrano. Polímeros catiónicos adecuados incluyen quitosano y dimetilaminodextrano. Un polímero iónico preferido es carboximetilcelulosa, que puede usarse en la forma ácida, o como una sal con un catión adecuado, tal como sodio o potasio.

45 El término “polímero no iónico”, como se usa en esta memoria, se refiere a un polímero hidrófilo que no comprende unidades monoméricas que tienen grupos funcionales ionizables, tal como grupos ácidos o básicos. Dicho polímero será neutro en disolución acuosa. Ejemplos de polímeros no iónicos adecuados para usar en el presente método son alcohol de polialililo, alcohol de polivinilo, almidones, tales como almidón de maíz e hidroxipropilalmidón, alquilcelulosas, tales como alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, que incluyen metilcelulosa, etilcelulosa y n-propilcelulosa; alquilcelulosas sustituidas, que incluyen hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas e hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxin-propilcelulosa, hidroxin-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilhidroxietilcelulosa.

50 Como se usa en esta memoria, el término “ácido policarboxílico” se refiere a un ácido orgánico que tiene dos o más grupos funcionales ácido carboxílico, tal como ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos, y también incluye las formas anhídras de dichos ácidos orgánicos. Los ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido ftálico, ácido o-ftálico, ácido iso-ftálico, ácido m-ftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos preferidos incluyen ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>. Los ácidos tricarboxílicos adecuados incluyen ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido aconítico y ácido propano-1,2,3-tricarboxílico. Los ácidos tetracarboxílicos adecuados incluyen ácido piromelítico, ácido 2,3,3',4'-bifeniltetracarboxílico, 3,3',4,4'-tetracarboxidifeniléter, 2,3',3,4'-tetracarboxidifeniléter, ácido 3,3',4,4'-benzofenonatetracarboxílico, 2,3,6,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,6-tetracarboxinaftaleno, 3,3',4,4'-tetracarboxidifenilmetano, 2,2-bis(3,4-dicarboxifenil)propano, ácido butanotetracarboxílico y ácido ciclopentanotetracarboxílico. Un ácido policarboxílico particularmente preferido es ácido cítrico.

El método puede incluir además las etapas de purificación del hidrogel polimérico, por ejemplo, lavando el hidrogel polimérico en un disolvente polar, tal como agua, un disolvente polar orgánico, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol o etanol, o una combinación de los mismos. El hidrogel polimérico sumergido en el disolvente polar se hincha y libera cualquier componente, tal como sub-productos o ácido policarboxílico sin reaccionar, que no se incorporó en la red polimérica. El agua se prefiere como el disolvente polar, el agua destilada se prefiere aún más. El volumen de agua necesario durante esta etapa para alcanzar el máximo grado de hinchado del gel, es aproximadamente 10 a 20 veces mayor que el volumen inicial del gel en sí mismo. Teniendo en cuenta las cantidades sustanciales de agua que estarían implicadas durante esta etapa a una escala industrial, además de la eliminación y/o reciclado de los lavados, la importancia de evitar la presencia de cualquier sub-producto tóxico en el proceso sintético es evidente. La etapa de lavado de hidrogel polimérico puede repetirse más de una vez, opcionalmente cambiando el disolvente polar empleado. Por ejemplo, el hidrogel polimérico puede lavarse con metanol o etanol seguido de agua destilada, con estas dos etapas opcionalmente repetidas una o más veces.

El método puede incluir además el secado del hidrogel polimérico. La etapa de secado se lleva a cabo sumergiendo el hidrogel polimérico totalmente hinchado en un no disolvente de celulosa, un proceso conocido como inversión de fase. Los no disolventes de celulosa adecuados incluyen, por ejemplo, acetona y etanol. Secar el hidrogel polimérico por inversión de fase da por resultado una estructura microporosa final que mejora las propiedades de absorción del hidrogel polimérico por capilaridad. Además, si la porosidad está interconectada o abierta, es decir, los microporos se comunican con otros, las cinéticas de absorción/desorción del gel se mejorarán también. Cuando un gel hinchado completa o parcialmente se sumerge en un no disolvente, el gel sufre inversión de fase con la expulsión de agua, hasta que el gel precipita en forma de un sólido vítreo como partículas coloreadas blancas. Varios enjuagues en el no disolvente pueden ser necesarios para obtener el gel seco en un corto periodo de tiempo. Por ejemplo, cuando el hidrogel polimérico hinchado se sumerge en acetona como el no disolvente, se forma una mezcla agua/acetona que aumenta en contenido de agua mientras el hidrogel polimérico se seca; a una cierta concentración de acetona/agua, por ejemplo, aproximadamente 55% en acetona, el agua ya no es capaz de salir del hidrogel polimérico, y así tiene que añadirse acetona fresca al hidrogel polimérico para proseguir con el proceso de secado. Cuanto mayor sea la relación acetona/agua durante el secado, más rápido es el proceso de secado. Las dimensiones de poro están afectadas por la velocidad del proceso de secado y las dimensiones iniciales de las partículas de hidrogel polimérico: mayores partículas y un proceso más rápido tienden a aumentar las dimensiones del poro; las dimensiones del poro en el intervalo de microescala se prefieren, ya que los poros en este intervalo de tamaño muestran un fuerte efecto capilar, dando por resultado mayor sorción y capacidad de retención de agua.

Los hidrogeles poliméricos de la invención pueden secarse también por otro proceso, tal como secado de aire, secado por congelación o secado en horno. Estos métodos de secado pueden usarse solos, en combinación, o en combinación con la etapa de secado no disolvente descrito anteriormente. Por ejemplo, el hidrogel polimérico puede secarse en un no disolvente, seguido por secado de aire, secado por congelación, secado en horno o una combinación de los mismos para eliminar cualquier traza residual de no disolvente. El secado en horno puede llevarse a cabo a una temperatura de por ejemplo aproximadamente 30-45°C hasta que el no disolvente residual se elimina completamente. El hidrogel polimérico lavado y secado puede usarse entonces como es, o puede molerse para producir partículas de hidrogel polimérico de un tamaño deseado.

La disolución de reticulado puede incluir opcionalmente un compuesto que sirve como un espaciador molecular. Un "espaciador molecular", como este término se usa en esta memoria, es un compuesto polihidroxilado que, aunque no toma parte en la reacción que da por resultado la formación de la red de hidrogel polimérico reticulado a una extensión significativa, da por resultado un hidrogel polimérico con una capacidad de absorción aumentada. Aunque en ciertos casos el espaciador molecular puede participar en la reacción de reticulado a una pequeña extensión, se cree que los espaciadores moleculares funcionan bloqueando estéricamente el acceso a las cadenas poliméricas, aumentando así la distancia promedio entre las cadenas poliméricas. El reticulado, por lo tanto, puede darse en sitios que no están casi juntos, mejorando así la capacidad de la red polimérica para expandirse de manera que aumentan enormemente las propiedades de absorción de hidrogel polimérico. Compuestos adecuados para el uso como espaciadores moleculares en los métodos de la presente invención incluyen monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar, que incluyen sacarosa, sorbitol, glicerol vegetal, manitol, trehalosa, lactosa, maltosa, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, arabitol, glicerol, isomalta y celobiosa. El espaciador molecular se incluye preferiblemente en la disolución de reticulado en la cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso respecto al disolvente, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% y más preferiblemente de aproximadamente 4%.

Según una realización preferida de la invención, el espaciador molecular usado para sintetizar el hidrogel polimérico se selecciona del grupo que consiste en sorbitol, sacarosa y glicerol vegetal.

Según una realización particularmente preferida del método de la invención, el sorbitol se usa como el espaciador molecular, a una concentración en el intervalo de 0,5 a 10% en peso referido al peso de agua, preferiblemente en el intervalo de 2 a 8% en peso referido al peso de agua, aún más preferiblemente a una concentración de 4% en peso referido al peso en agua.

En una realización, la disolución acuosa incluye un polímero iónico, preferiblemente un polímero aniónico, y lo más preferiblemente, carboximetilcelulosa. En una realización particularmente preferida el polímero aniónico es carboximetilcelulosa y el ácido policarboxílico es ácido cítrico.

5 En otra realización, la disolución acuosa incluye un polímero iónico y un polímero no iónico. El polímero iónico es preferiblemente un polímero aniónico, y lo más preferiblemente, carboximetilcelulosa. El polímero no iónico es preferiblemente una celulosa sustituida, más preferiblemente una hidroxialquilcelulosa o una hidroxialquilcelulosa, y lo más preferiblemente hidroxietilcelulosa ("HEC"). El ácido policarboxílico preferido es ácido cítrico.

10 Las relaciones en peso de los polímeros iónico y no iónico (iónico:no iónico) puede oscilar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1. En realizaciones preferidas, la relación de peso es mayor que 1:1, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5. En una realización particularmente preferida, el polímero iónico es carboximetilcelulosa, el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa, y la relación de peso (iónico:no iónico) es aproximadamente 3:1.

15 En un método preferido, que da por resultado la formación de hidrogeles poliméricos superabsorbentes que tienen una relación de hinchado (SR) particularmente alto, la concentración total de precursor en la disolución acuosa es de al menos 2% en peso referido al peso del agua de la disolución acuosa de partida, y la cantidad del agente de reticulado está entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso referido al peso del precursor. En la presente descripción, el término "precursor" indica el(los) polímero(s) hidrófilo(s) usado(s) como los precursores para la formación de la red polimérica de hidrogel polimérico, por ejemplo, en ciertas realizaciones el "peso del precursor" es el peso de CMCNa usado o los pesos combinados de CMCNa y HEC usados. La disolución acuosa  
20 preferiblemente incluye sorbitol en una cantidad de aproximadamente 4% en peso respecto al peso de agua.

La relación de hinchado (SR) es una medida de la capacidad del hidrogel polimérico para absorber agua. SR se obtiene a través de medidas de hinchado en el equilibrio (usando, por ejemplo, una microescala de Sartorius con una sensibilidad de  $10^{-5}$ ) y se calcula con la siguiente fórmula:

$$SR = (W_s - W_d) / W_d$$

25 en donde  $W_s$  es el peso de hidrogel polimérico después de la inmersión en agua destilada durante 24 horas, y  $W_d$  es el peso del hidrogel polimérico antes de la inmersión, habiéndose secado previamente el hidrogel polimérico para eliminar cualquier agua residual.

30 Según el método de preparación, la reacción de reticulado se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 60°C y 120°C. Variar la temperatura durante esta etapa del proceso permitirá aumentar o disminuir el grado de reticulado de la red polimérica. Se prefiere una temperatura de reticulado de aproximadamente 80°C.

35 Un método particularmente preferido comprende las siguientes etapas: Etapa 1, el(los) polímero(s) hidrófilo(s), el ácido carboxílico y, opcionalmente, el espaciador molecular se disuelven en agua a temperatura ambiente; Etapa 2, el agua se elimina de la disolución a 40°C durante un periodo de dos días; Etapa 3, el producto de la Etapa 2 se calienta a 80°C durante 10 horas para inducir la reacción de reticulado y formar un hidrogel polimérico; Etapa 4, el hidrogel polimérico se lava tres veces con agua durante 24 horas; Etapa 5, el hidrogel polimérico lavado se sumerge en acetona durante 24 horas para eliminar agua; Etapa 6, el hidrogel polimérico se seca adicionalmente en un horno a 45°C durante 5 horas; y Etapa 7, el hidrogel polimérico seco se muele para proporcionar partículas de hidrogel polimérico.

40 La presente invención proporciona también hidrogeles poliméricos que pueden prepararse usando los métodos de la invención. Dichos hidrogeles poliméricos comprenden un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico. En otras realizaciones, los hidrogeles poliméricos de la invención incluyen al menos dos polímeros hidrófilos reticulados por un ácido policarboxílico. En una realización preferida, el hidrogel polimérico comprende un polímero iónico y un polímero no iónico y un ácido policarboxílico, preferiblemente un ácido dicarboxílico  $C_4$  a  $C_{12}$ , un ácido  
45 tricarboxílico o un ácido tetracarboxílico, donde el ácido policarboxílico reticula el polímero iónico y el polímero no iónico. La relación de peso de polímero iónico a polímero no iónico es preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, más preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3:1. En una realización particularmente preferida, el polímero iónico es carboximetilcelulosa, el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa y el ácido policarboxílico es ácido cítrico. En otra  
50 realización preferida, el hidrogel polimérico comprende un polímero iónico, por ejemplo, un polímero aniónico o un polímero catiónico. Más preferiblemente, el polímero iónico es carboximetilcelulosa o una sal de la misma, tal como carboximetilcelulosa sódica. En otra realización particularmente preferida, el hidrogel polimérico comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico.

55 Los hidrogeles poliméricos de la invención tienen relaciones de hinchado de al menos aproximadamente 5. Preferiblemente, los hidrogeles poliméricos de la invención son hidrogeles poliméricos superabsorbentes, por ejemplo, hidrogeles poliméricos que tienen un SR de al menos 10. En realizaciones preferidas, los hidrogeles poliméricos de la invención tienen SR de al menos aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90 o

aproximadamente 100. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los hidrogeles poliméricos de la invención tienen SR de aproximadamente 10 a aproximadamente 100, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100, de aproximadamente 30 a aproximadamente 100, de aproximadamente 40 a aproximadamente 100, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100, de aproximadamente 70 a aproximadamente 100, de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 o de aproximadamente 90 a aproximadamente 100. En ciertas realizaciones, la invención incluye hidrogeles poliméricos que tienen SR de hasta 150, 200, 250, 300, 330 o 350.

En ciertas realizaciones, los hidrogeles poliméricos de la invención pueden absorber una cantidad de uno o más fluidos corporales, tales como sangre, plasma sanguíneo, orina, fluido intestinal o fluido gástrico, que es al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces el peso seco. La capacidad del hidrogel polimérico para absorber fluidos corporales puede ensayarse usando los medios convencionales, que incluyen ensayar con muestras de fluidos corporales obtenidos de uno o más sujetos o con fluidos corporales simulados, tal como orina o fluido gástrico simulados. En ciertas realizaciones preferidas, los hidrogeles poliméricos pueden absorber cantidades significativas de un fluido preparado combinando un volumen de fluido gástrico simulado (SGF) con ocho volúmenes de agua. El SGF puede prepararse usando procedimientos de disoluciones de ensayo USP que se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, los hidrogeles poliméricos de la invención pueden absorber al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces su peso seco de esta mezcla de SGF/agua.

Los hidrogeles poliméricos de la invención incluyen polímeros reticulados que tienen extensiones variables de hidratación. Por ejemplo, los hidrogeles poliméricos pueden proporcionarse en un estado de hidratación que oscila de un estado esencialmente seco o anhidro, tal como un estado en que de aproximadamente 0% a aproximadamente 5% del hidrogel polimérico en peso es agua o un fluido acuoso, a estados que comprenden una cantidad esencial de agua o fluido acuoso, que incluyen hasta un estado en que el hidrogel polimérico ha absorbido una cantidad máxima de agua o un fluido acuoso.

Los hidrogeles poliméricos de la invención pueden usarse en métodos para tratar obesidad, reducir la ingesta de alimentos o calorías, o alcanzar o mantener la saciedad. Los métodos comprenden la etapa de administrar una cantidad efectiva de un hidrogel polimérico de la invención al estómago de un sujeto, preferiblemente provocando que el sujeto, tal como un mamífero, que incluye un ser humano, ingiera el hidrogel polimérico. Dichos hidrogeles poliméricos pueden usarse para ocupar volumen del estómago, por ejemplo, aumentando el volumen de un bolo alimenticio sin añadir al contenido de calorías de los alimentos. El hidrogel polimérico puede ingerirse por el sujeto antes de comer o en combinación con los alimentos, por ejemplo, como una mezcla del hidrogel polimérico con alimentos. En la ingestión y contacto con fluido gástrico o una combinación de fluido gástrico y agua, el hidrogel polimérico se hinchará. El hidrogel polimérico puede ingerirse solo o en una mezcla con alimentos líquidos o sólidos en un estado seco, parcialmente hinchado o totalmente hinchado, aunque se ingiere preferiblemente en un estado de hidratación que está significativamente por debajo de su capacidad de fluido, más preferiblemente el hidrogel polimérico se ingiere en un estado anhidro. Así, el volumen del estómago ocupado por el hidrogel polimérico puede ser significativamente mayor que el volumen del hidrogel polimérico ingerido por el sujeto. Los hidrogeles poliméricos de la invención pueden ocupar también volumen y/o ejercer presión en la pared del intestino delgado moviéndose del estómago al intestino delgado e hinchándose. Preferiblemente, el hidrogel polimérico permanecerá hinchado en el intestino delgado durante un periodo de tiempo suficiente para inhibir la ingesta de alimentos por el sujeto, antes de contraerse suficientemente para la excreción del cuerpo. El tiempo suficiente para inhibir la ingesta de alimentos por el sujeto generalmente será el tiempo necesario para que el sujeto coma y para que los alimentos ingeridos pasen a través del intestino delgado. Dicha contracción puede darse, por ejemplo, por degradación a través de pérdida de reticulados, liberando fluido y disminuyendo en volumen suficientemente para la excreción del cuerpo. Los polímeros preferidos para usar en este método muestran hinchado dependiente del pH, con mayor hinchado observado a mayor pH que a menor pH. Así, dicho polímero no se hinchará significativamente en el estómago a menos que el alimento y/o agua esté presente para elevar el pH de los contenidos estomacales y se moverá al intestino delgado. Cuando se ingiere con alimentos, el hidrogel polimérico se hinchará inicialmente en el estómago, después se contrae cuando el estómago se vacía de alimentos y el pH cae y entonces se mueve del estómago al intestino delgado. En el medio de mayor pH del intestino delgado el hidrogel polimérico se hinchará, ocupando volumen en el intestino delgado y/o ejerciendo presión en la pared del intestino delgado.

El hidrogel polimérico puede administrarse opcionalmente en combinación con un agente modificador de pH, que es un agente que altera el pH del microambiente del hidrogel polimérico, modificando así su capacidad para absorber fluidos. Por ejemplo, para hidrogeles poliméricos que comprenden un polímero aniónico, agentes que aumentan el pH del microambiente pueden aumentar la capacidad de hinchado del hidrogel polimérico. Agentes modificadores de pH adecuados para usar con los hidrogeles poliméricos de la invención incluyen agentes de tamponado, bloqueantes de H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, proteínas, batidos nutricionales y combinaciones de los mismos. Agentes de tamponado adecuados y antiácidos incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato sódico, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato sódico, hidróxido sódico y combinaciones de los mismos. Bloqueantes de H<sub>2</sub> adecuados incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y combinaciones de los mismos. Los inhibidores de bomba de protones adecuados incluyen omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, abeprazol y combinaciones de los mismos.

5 Los presentes hidrogeles poliméricos pueden usarse también para eliminar agua del tracto gastrointestinal, por ejemplo, como un tratamiento para sujetos que sufren de enfermedad renal, que incluye enfermedad renal crónica y aguda, particularmente sujetos que se someten a diálisis renal. Los hidrogeles poliméricos pueden usarse además para modificar el contenido de fluido en el tracto gastrointestinal de un sujeto que lo necesita, por ejemplo, para el tratamiento de estreñimiento.

La invención proporciona además el uso de un hidrogel polimérico en la fabricación de un medicamento para reducir la ingesta de calorías en un sujeto que lo necesita, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.

10 Así, los hidrogeles poliméricos de la invención pueden usarse en la fabricación de artículos en que los hidrogeles poliméricos poliacrílicos se usan de forma convencional, en productos de consumo, tal como por ejemplo productos absorbentes para el cuidado personal (es decir, pañales, toallas sanitarias, etc.) y en productos para agricultura (por ejemplo, dispositivos para la liberación controlada de agua y nutrientes). Las propiedades de absorción de los hidrogeles poliméricos de la invención, que en algunas realizaciones dependen de la cantidad de carboximetilcelulosa empleada y que puede mejorarse por la inducción de una microporosidad en la estructura del gel, son comparables a aquellas de los geles poliacrílicos. Los hidrogeles poliméricos obtenibles por el método de la presente invención por lo tanto poseen propiedades mecánicas que las hacen adecuadas para el uso en todos los campos mencionados anteriormente. Los presentes hidrogeles poliméricos, sin embargo, tienen ventajas sobre los hidrogeles poliméricos acrílicos, tal como biodegradabilidad, la ausencia de cualquier sub-producto tóxico durante el proceso de fabricación y el uso de menos reactivos y fácilmente disponibles. Dichas características permiten un empleo real de los hidrogeles poliméricos de la invención en los campos biomédicos y farmacéuticos también.

Los hidrogeles poliméricos e hidrogeles poliméricos superabsorbentes de la presente invención pueden usarse como materiales absorbentes en los campos siguientes, que se proporcionan por medio de ejemplo no limitante:

25 - suplementos dietéticos (por ejemplo, como los agentes espesantes en los suplementos dietéticos para dietas hipocalóricas capaces de dar una sensación de saciedad duradera que se retienen en el estómago de un periodo limitado de tiempo, o como agua y suplementos de compuestos de bajo peso molecular, tal como sales minerales o vitaminas, a incluir en bebidas en una forma seca o hinchada);

30 - en productos agrícolas (por ejemplo, en dispositivos para la liberación controlada de agua y/o nutrientes y/o compuestos fitoquímicos, particularmente para cultivo en áreas áridas, desiertas y en todos los casos donde no es posible realizar irrigación frecuente; dichos productos, mezclados en una forma seca con el suelo en las áreas que circundan las raíces de las plantas, absorben agua durante la irrigación y son capaces de retenerla, liberándola lentamente en ciertos casos, junto con los nutrientes y compuestos fitoquímicos útiles para el cultivo);

- en higiene personal y productos absorbentes domésticos (tal como por ejemplo, como los núcleos absorbentes en pañales, toallas sanitarias y similares);

35 - en el campo de juguetes y aparatos (tal como por ejemplo en productos que son capaces de cambiar de forma significativa su tamaño una vez que entran en contacto con agua o una disolución acuosa);

- en el campo biomédico (por ejemplo, en dispositivos biomédicos y/o médicos tal como vendajes absorbentes para el tratamiento de heridas altamente exudativas, tal como úlceras y/o quemaduras, o en películas poliméricas de liberación lenta adecuadas para la liberación lenta de líquidos adaptadas para usar en oftalmología);

40 - en el campo del tratamiento de fluidos corporales, es decir, para controlar la cantidad de líquidos en el organismo, por ejemplo en productos capaces de promover la eliminación de fluidos del cuerpo, tal como, por ejemplo, en el caso de edema, CHF (fallo cardíaco crónico), diálisis.

Los productos mencionados anteriormente, que contienen un hidrogel polimérico de la presente invención como el material absorbente, también caen dentro del alcance de la invención.

45 La invención incluye además el uso de cualquiera de los hidrogeles poliméricos de la invención en medicina. Dicho uso incluye el uso de un hidrogel polimérico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad y cualquier trastorno o enfermedad médica en que la restricción de calorías tiene un beneficio terapéutico, paliativo o profiláctico.

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y no se van a construir como limitantes de su alcance.

### Ejemplos

Los materiales y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, que se planean como una ilustración solo y no como limitantes del alcance de la invención. Varios cambios y modificaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y

modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden hacerse sin separarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones añadidas.

#### Ejemplo 1

#### 5 Reticulado de ácido cítrico de mezclas de carboximetilcelulosa/hidroxietilcelulosa

##### Materiales

CMCNa (PS 700 kDa, DS 0,9, grado alimentario), HEC (PS 250 kDa, grado alimentario) se compraron de Eigenmann e Veronelli S.p.A. Milán y el ácido cítrico se suministró por Dal Cin S.p.A. Sesto San Giovanni Milán y se usó como se recibió.

#### 10 Síntesis de hidrogel polimérico

Las muestras de hidrogel polimérico se obtuvieron haciendo reaccionar, en agua, CMCNa y HEC con ácido cítrico como un agente de reticulado según el siguiente procedimiento. Primero, una concentración polimérica total de 2% en peso de agua, usando una mezcla de CMCNa y HEC, con relación de peso igual a 3/1 se disolvió en agua destilada agitando suavemente a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución clara. Se ha presentado 15 pobre eficacia de reticulado si solo se usa CMCNa, debido tanto a la repulsión electrostática entre cadenas de polielectrolito y el alto grado de sustitución de grupos hidroxilo a C6, la posición más reactiva [13]. La disolución de CMCNa es lenta a la concentración adoptada; así, primero se añadió HEC al agua hasta que, después de 5 min, se obtuvo una disolución clara con un ligero aumento de viscosidad; entonces, se añadió CMCNa, y la agitación se mantuvo hasta que se obtuvo una disolución clara (24 h), con un significativo aumento de viscosidad. Finalmente, se 20 añadió CA a diferentes concentraciones (1,75%, 2,75%, 3,75%, 10% y 20% de p/p de polímero) para obtener muestras con varios grados de reticulado. Esta disolución final se usó para moldear muestras de 10 mm de espesor. Todas las muestras primero se pre-secaron a 30°C durante 24 h para eliminar agua absorbida y después se mantuvieron a 80°C para la reacción de reticulado (24 h con control intermedio).

Además, las muestras que contienen muestras de HEC neto o CMCNa neto reticuladas con CA se prepararon también siguiendo exactamente las mismas condiciones experimentales usada para las mezclas HEC/CMCNa. 25

Todas las muestras se analizaron por medidas FT IR. La formación de anhídrido se detectó monitorizando su banda de estiramiento característica en la región carbonilo a 1738 cm<sup>-1</sup> [14].

##### Relación de hinchado

Las medidas de hinchado en equilibrio para todas las muestras se llevaron a cabo en agua destilada usando un 30 microbalanza de Sartorius (sensibilidad de 10<sup>-5</sup>). La relación de hinchado se midió pesando muestras antes y después de su inmersión en agua destilada durante aproximadamente 24 h. La relación de hinchado (SR) se define como sigue:

$$SR = (W_s - W_d) / W_d$$

donde W<sub>s</sub> es el peso de hidrogel polimérico hinchado y W<sub>d</sub> es el peso de la muestra seca [15].

#### 35 Calorímetro de barrido diferencial

Un calorímetro de barrido diferencial (Mettler-Toledo 822<sup>e</sup> Mettler DSC) se usó para análisis térmico. El intervalo de temperatura de barrido y la velocidad de calentamiento fueron 10-200°C y 5°C/min, respectivamente.

El ciclo térmico adoptado fue: (1) calentar a 10-100°C; (2) isoterma a 100°C durante 3 minutos; (3) enfriar de 100°C a 10°C; (4) calentar de 10°C a 200°C; (5) isoterma a 200°C; (6) enfriar hasta temperatura ambiente. Un platillo vacío se 40 usó como una referencia.

##### Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

Todos los espectros FTIR se grabaron en un espectrómetro JASCO FT IR 660 plus equipado con un muestreador de cristal de reflectancia total atenuada (ATR). Las muestras de película se usaron directamente en un muestreador de cristal ATR a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>, mediante 300 barridos, a intervalo de absorbancia de 4000 cm<sup>-1</sup> a 600 cm<sup>-1</sup>.

#### 45 Resultados y discusión

Un termograma DSC de ácido cítrico neto mostró un pico a aproximadamente 60°C, atribuible a un proceso de pérdida de agua asociado con la deshidratación que lleva a un anhídrido. Una degradación completa, empezando a aproximadamente 160°C, se observa en el segundo barrido.

El análisis DSC de polvos de CMCNa y HEC netos indica que algo de agua se absorbe todavía en los polímeros. Por encima de 100°C un posible pico de degradación de CMCNa se detecta. Tanto CMCNa como HEC muestran una estabilidad térmica por debajo de 100°C.

5 Una película de hidrogel polimérico obtenida usando una relación 3:1 de CMCNa/HEC y 3,75% en peso de polímero de ácido cítrico se analizó por DSC después de secar la muestra a 30°C durante 24 h y después se redujo a polvo. Un gran pico endotérmico asociado a la evaporación del agua producida por el proceso de anhidricación es evidente. Un pequeño pico exotérmico, atribuido a la esterificación se superpone en el primero. En el segundo ciclo de calentamiento se observa la transición al cristal ( $T_g=38^\circ\text{C}$ ) de la mezcla de celulosa reticulada.

10 Después de este estudio DSC preliminar, diferentes muestras de hidrogel polimérico se prepararon según los siguientes procedimientos. Después de mezclar reactivos en agua, el vaso de reacción se dejó a 30°C durante 24 h en condiciones secas para eliminar agua. Entonces la temperatura se elevó por encima de 60°C, según los resultados del primer análisis DSC, para obtener el anhídrido de ácido cítrico. Por encima de esta temperatura limitante el anhídrido cítrico está disponible para la reacción de reticulado con grupos OH de celulosa. Se intentaron diferentes condiciones de reacción para optimizar el procedimiento sintético, tal como temperatura y concentración de CA como se resume en la Tabla 1. Dos diferentes temperaturas de reacción para el proceso de reticulado, 80°C y 120°C, se intentaron. Sin embargo, o bien para evitar riesgos de degradación o para limitar la velocidad de reacción se eligió una temperatura de 80°C. Además, concentraciones muy altas (10% y 20% en peso) de CA se usaron inicialmente para amplificar las señales de FT IR asociadas con cada etapa de reacción química. Primero se reticularon CMCNa y HEC netos con CA para investigar su reactividad con cada uno de los polímeros.

20

Tabla 1

Marca de reacción	Polímero inicial	Concentración de ácido cítrico (% de p/p de polímero)
A10	CMCNa	10
A20	CMCNa	20
B10	HEC	10
B20	HEC	20
C10	CMCNa/HEC (3/1)	10
C20	CMCNa/HEC (3/1)	20

25 Se grabaron los espectros FT IR de ácido cítrico, de la mezcla de reacción A10 antes del calentamiento y de la mezcla de reacción A10 después de 5 h de calentamiento. En el espectro de CA es posible observar una banda fuerte de C=O centrada a  $1715\text{ cm}^{-1}$  debido al ácido carboxílico. El espectro FT IR de la muestra A10 muestra una fuerte banda de absorción a  $1590\text{ cm}^{-1}$  característica de la celulosa [16]. Después del calentamiento, la banda de absorción a aproximadamente  $1590\text{ cm}^{-1}$  se observa todavía y adicionalmente aparece una nueva banda a  $1738\text{ cm}^{-1}$ . Los anhídridos presentan dos bandas de ensanchamiento en la región carbonilo alrededor de  $1758\text{ cm}^{-1}$  y  $1828\text{ cm}^{-1}$ . La banda de mayor frecuencia es la más intensa en anhídridos acíclicos mientras los anhídridos cíclicos muestran la banda de ensanchamiento de C=O de menor frecuencia más fuerte que la banda de ensanchamiento a mayor frecuencia [14]. El nuevo pico observado a  $1738\text{ cm}^{-1}$  puede atribuirse a la banda de ensanchamiento característica del grupo carbonilo a menor frecuencia relacionada con la formación de anhídrido, una reacción intermedia necesaria para la reacción de CA con grupos hidroxilo de celulosa. En contraste, el pico carbonilo esperado a mayor frecuencia no es detectable probablemente debido a su débil intensidad.

35 Se grabaron los espectros FT IR de ácido cítrico, la mezcla de reacción B10 antes del calentamiento y la mezcla de reacción B10 después de 6,5 h de calentamiento. El espectro HEC de nueva muestra la banda a  $1590\text{ cm}^{-1}$  antes y después del calentamiento mientras la absorción del grupo carbonilo a  $1738\text{ cm}^{-1}$  aparece solo después del calentamiento a 80°C como se observa para la muestra A10.

40 Aunque el análisis FT IR se considera generalmente una técnica cualitativa, un estudio bibliográfico en la bibliografía realizado por Coma y colaboradores demostró que la espectroscopia infrarroja podría usarse como primera aproximación para la determinación de la velocidad de reticulado en derivados celulósicos reticulados [9]. Partiendo de esta consideración, la evolución de las diferentes reacciones que finalmente llevan al reticulado a 80°C se monitorizó grabando los espectros FT IR en diferentes momentos de reacción.

45 El área bajo el pico de absorción a  $1738\text{ cm}^{-1}$  ( $A_1$ ) representativo del grupo carbonilo, se comparó con el área bajo el pico de absorción de referencia a  $1592\text{ cm}^{-1}$  ( $A_2$ ) que es invariable en todos los espectros. La evolución del anhídrido se evaluó como la relación de  $A_1/A_2$  como una función del tiempo de reacción. Los espectros FTIR de polímero de CMCNa cuando la reacción se realiza a 80°C con 20% de CA o 10% de CA ambos muestran una

tendencia similar: la banda de anhídrido, que está ausente antes del calentamiento, alcanza un máximo casi inmediatamente después de la primera hora, disminuye sucesivamente a un mínimo después de 3 h, aumentando entonces de nuevo alcanzando un segundo máximo después de 5 h. Finalmente un proceso más lento reduce el área de banda a cero después de 24 h. Cabe destacar que en el espectro de la reacción de 20% de CA, el segundo máximo marca un valor ( $A_1/A_2 = 0,10$ ) mayor que el observado en la reacción de 10% de CA ( $A_1/A_2 = 0,04$ ).

Se asume que el pico a alrededor de  $1738\text{ cm}^{-1}$  es debido al proceso de anhidricación que implica CA libre seguido por la primera condensación de este anhídrido con OH de celulosa que lleva a una rápida desaparición de los grupos C=O del anhídrido. Entonces los grupos carboxilato actualmente unidos al polímero son capaces para formar de nuevo un anhídrido que lleva a un aumento del pico de  $1738\text{ cm}^{-1}$ . La segunda reacción de este anhídrido, responsable del reticulado, da por resultado un nuevo consumo de grupo anhídrido y posterior reducción del pico a  $1738\text{ cm}^{-1}$ . Esta segunda reacción es más lenta ya que implica grupos unidos a grandes macromoléculas y por tanto está más impedida estéricamente, como se ha presentado también para otros procesos de reticulado de celulosa [17]. Este posible mecanismo de reacción se confirma por las medidas de hinchado.

Los espectros de FTIR se grabaron también para reacciones de polímero HEC cuando la reacción se realiza a  $80^\circ\text{C}$  con o bien 20% de CA o 10% de CA. En el caso de 10% de CA, la intensidad de la banda de anhídrido aumenta de 0 a 0,098 cuando el tiempo de reacción aumenta de 0 h a 6,5 h, aunque cae a 0 cuando el tiempo de reacción alcanza 24 h. La reacción de 20% de CA sigue exactamente la misma tendencia proporcionando un valor máximo de 0,079 a 5 h. Asumiendo que el mecanismo de reticulado es el mismo que se describe para CMCNa, las reacciones de anhidricación y esterificación aparecen superpuestas en este caso. Por lo tanto, en los espectros FTIR, el polímero HEC muestra un único pico. Este último resultado estaba de acuerdo con la conclusión de Xie y colaboradores [18]. Ellos estudiaron el grado de sustitución, como evaluación de esterificación de reticulado, en almidón hecho reaccionar térmicamente con CA a diferente tiempo de reacción y se encontró un máximo después de pocas horas.

Para explicar los datos observados en todos los espectros FTIR grabados después de 24 horas, se supuso que en todos los casos el polímero es inestable cuando se mantiene en el horno durante 24 horas porque tienen lugar reacciones secundarias no identificadas que modifican la estructura polimérica que implican además funciones éster. El trabajo de Xie y colaboradores [18] adivinó que el grado de sustitución alcanzó un máximo y después disminuyó ya que la disociación de los sustituyentes a partir de almidón se dio cuando el tiempo de reacción fue mayor que 7 h.

Finalmente, para completar este estudio, las mezclas poliméricas de CMCNa y HEC se reticularon. El CMCNa tiene grupos funcionales ácido carboxílico en su estructura que aumenta el proceso de variación de volumen en disolución. Un intento preliminar para seguir la ruta de reacción falló. Probablemente los sistemas de reacción considerados son demasiado complejos teniendo muchos centros de reacción diferentes. Se compararon los espectros FT IR de la reacción C10 registrados antes, después de 8 h y después de 13 h de calentamiento. La muestra de reacción C20 muestra espectros similares. Además, cabe destacar que cuando se usan mezclas poliméricas (C10 y C20) una señal ancha aparece a aproximadamente  $1715\text{ cm}^{-1}$ , especialmente cuando una concentración de CA mayor se usa en la reacción. De hecho, con 20% de CA la señal de CA a  $1715\text{ cm}^{-1}$  es muy ancha y se superpone a la señal polimérica a  $1590\text{ cm}^{-1}$  entonces una banda clara no es detectable. Sin embargo, debería mostrarse una banda alrededor de  $1715\text{ cm}^{-1}$  antes del calentamiento. La mezcla de reacción C10 antes del calentamiento muestra una banda alrededor de  $1715\text{ cm}^{-1}$  que cubre la región de absorción monitorizada anteriormente por las otras reacciones (A10, A20, B10, B20); en consecuencia una asignación clara al grupo carbonilo es difícil. Sin embargo, los otros dos espectros indican que esta banda se mueve a mayores números de onda durante la reacción de reticulado. En particular después de 8 h, el espectro FT IR muestra una amplia banda en el intervalo de  $1711\text{ cm}^{-1} - 1736\text{ cm}^{-1}$  y después de 13 h esta banda aparece más claramente como una banda de absorción estrecha a  $1737\text{ cm}^{-1}$ , que es típica de grupos carbonilo. Los espectros de la reacción C20 proporcionan resultados similares. Aunque un análisis cuantitativo de grupos carbonilo no es posible cuando las muestras C10 y C20 se reticulan, una evaluación del pico carbonilo similar a los observados para la reacción de los polímeros netos puede asumirse.

Las cinéticas de reticulado se monitorizaron también estudiando el comportamiento de hinchado durante el progreso de la reacción. La relación de hinchado se calculó como una función del tiempo de reacción para: (a) CMCNa con 10% o 20% de concentración de CA; (b) HEC con 10% o 20% de concentración de CA; (c) la mezcla de CMCNa y HEC (3/1) con 10% o 20% de concentración de CA; (d) la mezcla de CMCNa y HEC (3/1) con 1,75%, 2,75% o 3,75% de concentración de CA.

Los resultados obtenidos indican que el hinchado de CMCNa reticulada con 10% de ácido cítrico es mayor que HEC con la misma concentración de ácido cítrico después de 24 h. Cuando el 20% de ácido cítrico se añadió a las celulosas, la forma de las curvas de hinchado es similar para HEC y CMCNa. En este caso, como continúa el reticulado el hinchado de muestras con base de HEC disminuye más rápido que las muestras de CMCNa que indican una velocidad mayor de reacción entre CA y HEC. Esto probablemente se da porque HEC está menos impedida estéricamente que CMCNa y puede reaccionar más rápidamente que las cadenas de CMCNa. Además en cada unidad de repetición, HEC tiene más grupos OH que CMCNa (3 frente a 2).

El hinchado máximo de la muestra de CMCNa/CA se observa al comienzo de la gelificación, después de 3 h, cuando comienza la segunda reacción de esterificación, la que lleva al reticulado. Entonces como el proceso de reticulado aumenta el equilibrio correspondiente la sorción de agua disminuye, confirmando los resultados del análisis FTIR.

5 El mismo mecanismo de reacción puede asumirse para HEC neta reticulada con CA. Sin embargo en este caso el comportamiento total es ligeramente diferente como una consecuencia de la ausencia de grupos carboxílicos unidos al polímero. Los resultados de los experimentos hinchados deben interpretarse teniendo en cuenta que el CA introduce los grupos carboxílicos altamente hidrófilos que son responsables de la formación de una red de polielectrolito. Por lo tanto la sorción de agua se aumenta significativamente ya que los grupos carboxílicos se unen primero a las cadenas HEC y después a la red gelificada. Este efecto no puede apreciarse en hidrogeles poliméricos de CMCNa ya que una gran cantidad de grupos -COOH, los unidos a las cadenas de CMCNa, están ya unidos a la red al comienzo de la gelificación. Una tendencia similar se observa para las mezclas de HEC y CMCNa.

10 Los hidrogeles poliméricos de uso práctico que presentan un alto grado de hinchado se obtuvieron con una concentración reducida de ácido cítrico (1,75%, 2,75%, 3,75% en peso de polímero). Con una concentración de ácido cítrico de 3,75% la relación de hinchado puede alcanzar 900. Este hidrogel polimérico, después del hinchado, se caracteriza por rigidez adecuada y es capaz de mantener la misma forma del tanque de síntesis. Los hidrogeles poliméricos sintetizados anteriormente [13] usando sulfona de divinilo, un reactivo tóxico, como agentes de reticulado y la misma relación entre CMCNa y HEC se caracterizaron por una relación de hinchado máximo de 200. En este caso una mayor relación de hinchado se obtiene usando un agente de reticulado respetuoso con el medioambiente. A menores concentraciones que 1,75% de CA, se observa un reticulado débil asociado con propiedad mecánica insuficiente.

#### Conclusiones

Este trabajo muestra por primera vez que CA puede usarse con éxito como agente de reticulado de mezclas de CMCNa/HEC. Como se muestra en la Figura 1, un mecanismo de esterificación basado en una formación de intermedio de anhídrido se propone para explicar la reacción de polímeros de celulosa con CA.

25 La reacción de reticulado para el sistema CMCNa/HEC se observó o bien por análisis DSC o FTIR. La evolución de las diferentes reacciones de reticulado se monitorizó por medio de espectros de FT IR recogidos a diferentes tiempos de reacción usando un exceso de ácido cítrico. La relación de hinchado, monitorizado a diferentes tiempos de reacción, confirmó la ruta de reacción descifrada a partir del análisis FTIR. Un grado óptimo de hinchado (900) para aplicaciones prácticas se alcanzó usando bajas concentraciones de CA. El hidrogel polimérico obtenido a través del método descrito en este Ejemplo 1 tiene la gran ventaja de reducir los costes primarios y de producción y evitar cualquier intermedio tóxico durante su proceso sintético.

#### Ejemplo 2

Reticulado con ácido cítrico de carboximetilcelulosa y mezclas de carboximetilcelulosa/hidroxietilcelulosa en presencia de sorbitol

#### 35 Materiales y métodos

Todos los materiales empleados se proporcionaron por Aldrich Italia y se usaron sin ninguna modificación adicional. Los dispositivos usados en la caracterización, además de artículos de vidrio para laboratorio, armarios y contadores estándar para la síntesis estándar, fueron un microscopio de barrido electrónico (SEM) JEOL JSM-6500F, una escala de Sartorius de precisión  $10^{-5}$  g, un mezclador Isco y un reómetro ARES.

40 Los hidrogeles poliméricos se prepararon reticulando una disolución acuosa de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa) e hidroxietilcelulosa (HEC), usando ácido cítrico (CA) como el agente de reticulado y sorbitol como el espaciador molecular. La composición de un gel se da por la cantidad nominal de los reactivos en la disolución de partida. Los parámetros usados para definir dicha composición son los siguientes:

45 (i) la concentración en peso del precursor (%) = la masa total de polímeros en la disolución (por ejemplo, CMCNa + HEC) (g) x 100/masa de agua (g);

(ii) la relación de peso de CMCNa a HEC = masa de CMCNa (g) en la disolución/masa de HEC en la disolución (g);

(iii) la concentración en peso de agente de reticulado (CA) (%) = masa de CA en la disolución (g) x 100/masa de los precursores en la disolución (g); y

50 (iv) la concentración en peso de espaciador molecular (por ejemplo, sorbitol) (%) = masa de espaciador molecular (g) x 100/mas de agua (g).

Los ensayos de laboratorio demostraron que una concentración polimérica menor que 2% y una concentración de CA menor que 1% o bien no alcanzan el reticulado del gel o llevan a la síntesis de un gel que tiene propiedades mecánicas muy pobres. Por otro lado, las concentraciones de CA mayores que aproximadamente 5% aumentan

significativamente el grado de reticulado y la estabilización polimérica, aunque reducen excesivamente las propiedades de absorción del gel superabsorbente.

5 Como CMCNa es la especie polimérica iónica, es posible alcanzar las propiedades de absorción deseadas ajustando la relación de peso de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa) a hidroxietilcelulosa (HEC). Una relación de peso de CMCNa/HEC de entre 0/1 y 5/1, preferiblemente entre 1/1 y 3/1, se observó que permite la síntesis de un hidrogel polimérico que tiene propiedades de absorción óptimas.

Ejemplos relacionados con la síntesis de diferentes hidrogeles poliméricos según la invención, que difieren los unos de los otros en el porcentaje en peso (% en peso) de ácido cítrico y en la composición del precursor polimérico, se proporcionan a continuación.

10 Preparación del hidrogel polimérico A: en un matraz que contiene agua destilada, se añadió sorbitol a una concentración de 4% en peso referido al peso de agua destilada y se mezcló hasta la solubilización completa, que se dio en unos pocos minutos. Los polímeros de CMCNa y HEC se añaden a una concentración total de 2% en peso referida al peso de agua destilada, con una relación de peso CMCNa/HEC de 3/1. La mezcla continuó hasta que la solubilización de toda la cantidad de polímero se alcanzó y la disolución se volvió clara. A esta etapa, el ácido cítrico  
15 a una concentración de 1% en peso referido al peso del precursor se añadió a la disolución, cuya viscosidad había aumentado mucho. La disolución así obtenida se vertió en un recipiente y se secó a 48°C durante 48 horas. Durante este proceso, las macromoléculas se estabilizan en una red polimérica que es el esqueleto del hidrogel polimérico. Al final del proceso de reticulado, el hidrogel polimérico se lavó con agua destilada durante 24 horas a temperatura ambiente. Durante esta fase, el hidrogel polimérico se hinchó eliminando así las impurezas. Para obtener el máximo  
20 grado de hinchado y la eliminación de todas las impurezas, al menos 3 enjuagues con agua destilada se realizaron durante la etapa de lavado de 24 horas. Al final de esta etapa de lavado, el hidrogel polimérico se secó por inversión de fase en acetona como el no disolvente, hasta que se obtuvo un precipitado blanco cristalino. El precipitado se coloca entonces en un horno a 45°C durante aproximadamente 3 horas, para eliminar cualquier traza residual de acetona.

25 Preparación de hidrogel polimérico B: el hidrogel polimérico B se preparó como el hidrogel polimérico A, con la única excepción de que el polímero está hecho solo de CMCNa, y que la concentración de CMCNa es 2% en peso referido al peso de agua destilada.

Preparación de hidrogel polimérico C: el hidrogel polimérico C se preparó como el hidrogel polimérico B, con la única excepción de que la concentración de ácido cítrico es 2% en peso referido al peso de CMCNa.

30 Preparación de hidrogel polimérico D: el hidrogel polimérico D se preparó como el hidrogel polimérico B, con la única excepción de que la concentración de ácido cítrico es 0,5% en peso referido al peso de CMCNa.

#### Medidas de absorción

35 Para ensayar las propiedades de absorción de los hidrogeles poliméricos preparados como se describen anteriormente, se sometieron a medidas de absorción en agua destilada. Las medidas de absorción consisten esencialmente en colocar la muestra seca, obtenida de la etapa de secado, en agua destilada, de manera que se hincha hasta que se alcanza la condición de equilibrio.

40 Las propiedades de absorción del gel se evalúan en base a su relación de hinchado (SR), definida según la fórmula ilustrada anteriormente. Para minimizar la influencia de errores experimentales, cada ensayo se realizó en tres muestras de cada gel, y después el valor medio de los resultados de las tres medidas se tomó como el valor efectivo.

Tres muestras secas se tomaron de cada uno de los geles de ensayo, cada una teniendo diferentes pesos y tamaños. Después de grabar los pesos, las muestras se hincharon en abundantes cantidades de agua destilada a temperatura ambiente. Al alcanzar el equilibrio después de 24 horas, las muestras se pesaron una vez más para determinar la relación de hinchado.

#### 45 Resultados

La Tabla 2 posterior presenta algunos de los resultados obtenidos, en términos de relación de hinchado, variando las concentraciones de los reactivos y los tiempos de reticulado (6 horas, 13 horas, 18 horas, 24 horas).

Tabla 2

Muestra	CMCNa	HEC	CA	Sorbitol	Relación de tiempo de reticulado/hinchado			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
-	75%	25%	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g16	2%		1%	4%	nr	50	30	20
g17	4%		1%	4%	nr	25	10	5
nr = no reticulado								

5 Se señala que el aumento en la concentración de polímero ejerce un efecto negativo en las propiedades de hinchado del producto final y se señala también que el tiempo de reticulado ejerce un efecto significativo de las propiedades de absorción.

Así, se realizaron experimentos adicionales manteniendo la concentración de polímero fija al 2% y variando la concentración de ácido cítrico. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Muestra	CMCNa	HEC	CA	Sorbitol	Relación de tiempo de reticulado/hinchado			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
-	75%	25%	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g21	2%		2%	4%	40	25	20	10
g22	2%		1%	4%	nr	50	30	20
g23	2%		0,5%	4%	nr	nr	50	30
nr = no reticulado								

10 La Tabla 3 muestra que la muestra que tiene la mejor relación de hinchado es la muestra designada como g22, que se caracteriza por una concentración de ácido cítrico (CA) de 1%.

Así, experimentos adicionales se realizaron eliminando completamente HEC de la disolución. Esto puede volver al hidrogel polimérico más hidrófilo llevando así a un aumento de la relación de hinchado. La Tabla 4 muestra algunos de los resultados obtenidos.

15

Tabla 4

Muestra	CMCNa	HEC	CA	Sorbitol	Relación de tiempo de reticulado/hinchado			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
	100%	0%	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g30	2%		2%	4%	nr	85	55	30
g31	2%		1%	4%	nr	100	75	40
g32	2%		0,5%	4%	nr	nr	70	50
nr = no reticulado								

20 La mayor relación de hinchado se asocia con un tiempo de reticulado de 13 horas y una concentración de ácido cítrico de 1%. También se va a notar que concentraciones mayores de ácido cítrico junto con menores tiempos de reticulado llevan a relaciones de hinchado igualmente satisfactorias, aunque la reacción es muy rápida y menos fácil de controlar.

Finalmente, la posibilidad de aumentar la relación de hinchado creando porosidad en el material que podría promover las propiedades de absorción, se evaluó. Para este propósito, la muestra g31, sometida a reticulado durante 12 horas, se hinchó en agua destilada durante 24 horas y después se secó por inversión de fase en acetona. Con esta técnica, se obtuvo una relación de hinchado de 200.

Ejemplo 3

Hinchado de un hidrogel polimérico en fluido gástrico simulado (SGF) y mezclas de SGF/agua

Este ejemplo describe una evaluación del hidrogel polimérico superabsorbente señalado hidrogel polimérico B en el Ejemplo 2 en experimentos de hinchado y colapsado *in vitro* en varios medios a 37°C.

5 Cinéticas de hinchado (en 100% de SGF) a 37°C

100 mg del hidrogel polimérico seco se sumergieron en o bien fluido gástrico simulado ("SGF") o una mezcla de SGF y agua y se dejó hinchar hasta que se alcanzó una condición de equilibrio. El SGF se preparó según los procedimientos de Disoluciones de Ensayo USP. La relación de hinchado en cada fluido se determinó en varios puntos temporales. Los resultados se presentan en las Tablas 5 y 6.

10 Tabla 5. Hinchado de hidrogel polimérico B seco en 100% de SGF a 37°C. Los pesos se grabaron a 15, 30, 60 y 90 min.

Tiempo de hinchado, min	Relación de hinchado, g/g
15	15,4
30	15,6
60	16,2
90	15,1

Tabla 6. Hinchado de hidrogel polimérico B seco en una mezcla de SCTF y agua (1:8) a 37°C. Los pesos se grabaron a 15, 30, 60 y 90 min.

Tiempo de hinchado, min	Relación de hinchado, g/g
15	78,8
30	84,6
60	88,6
90	79,3

15

Cinéticas de colapso (con adición de SGF) a 37°C

Para simular el efecto de la digestión en un hidrogel polimérico hidratado, al hidrogel polimérico hinchado de antes (Tabla 6, SGF/agua) después de 60 minutos, se añadió lentamente SGF al 100% hasta colapsar las partículas de gel. La relación de hinchado se monitorizó como una función de volumen acumulativo de SGF añadido. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

20

Tabla 7

SGF añadido (mL)	Relación de hinchado (g/g)
0	88,6
8	23,1
30	22,6
50	23,1
75	17,1

Cinéticas de hinchado (en 1:8 de SGF/agua), colapsado (en SGF) y re-hinchado (en fluido intestinal simulado)

Los experimentos se realizaron monitorizando la relación de hinchado a través de un ciclo completo de hinchado en 1:8 de SGF/agua, colapsado en SGF, y re-hinchado (después degradación) en fluido intestinal simulado (SIF), todo

25

a 37°C. Los experimentos realizados y los resultados se proporcionan en la Tabla 8, para las cinéticas de re-hinchado/degradación. Los valores de pH se dan cuando están disponibles.

Tabla 8. Cinéticas de hinchado en SGF/agua, colapso en SGF y re-hinchado en SIF

Exp. Núm.	Hinchado de 60 min en SGF/agua	Colapso en 70 mL de SGF	Re-hinchado/degradación en SIF			
	Relación de hinchado	Relación de hinchado	30 min	45 min	90 min	120 min
1	95,5 pH 4,82	20,7 pH 1,76		71,2	87,3	
2	95,3	19,5 pH 1,75	72,6			80,5

5 Conclusiones:

Este hidrogel polimérico se hincha en fluidos gástricos simulados (pH 1,5) aproximadamente 15 veces, y en una mezcla de fluidos gástricos simulados/agua (pH 3) aproximadamente 85 veces. Esto indica que el hidrogel polimérico tiene una correlación de pH/hinchado donde a pH por debajo de 3 (pKa de CMC es ~3,1) estará limitado el hinchado del hidrogel polimérico debido a la ausencia del efecto Donnan. El polímero puede hincharse también en el pH aumentado de fluido intestinal simulado.

Ejemplo 4

Efecto del hidrogel polimérico en el comportamiento de alimentación de la rata

Una serie de experimentos se llevó a cabo para evaluar el efecto de hidrogel polimérico B en animales de laboratorio. Un objetivo de estos estudios era determinar el efecto del hidrogel polimérico B en la ingesta de alimentos en ratas. El estudio se llevó a cabo en ratas Sprague Dawley macho, mediante administración aguda de hidrogel polimérico B pre-hinchado por alimentación por sonda oral.

Un total de 22 ratas macho Sprague-Dawley se distribuyeron al azar en dos grupos marcados por el peso antes de la administración de hidrogel polimérico o vehículo (el hidrogel polimérico B se pre-hinchó en agua, 100 mg en 10 mL de agua). La ingesta de alimentos y agua (equilibrio digital) además de la actividad locomotora (roturas del haz consecutivas) se monitorizaron en línea cada 5 minutos durante 40 horas después de la dosificación. Los datos de ingesta de alimentos y agua se recogieron usando MaNiFeedWin, un sistema de alimentación informatizado en línea que usa células de pesado digital. Dos tipos de ingesta de alimentos de línea base (equilibrio digital) y conteos de lengüetazos se monitorizaron. Todos los datos se registraron en hojas de cálculo Excel y posteriormente se sometieron a análisis estadísticos relevantes. Los resultados se presentaron como media ± EEM a menos que se indique de otra forma. La evaluación estadística de los datos se lleva a cabo usando un análisis de varianza de una vía o dos vías (ANOVA).

Resultados y conclusiones

La Figura 2, un gráfico de ingesta de alimentos acumulativa como una función del tiempo, representa un resultado de estudio típico. No hay diferencia entre los grupos en la línea base. La alimentación por sonda de 8 mL de hidrogel polimérico B indujo saciedad en las ratas que llevó a una significativa disminución en la ingesta de alimentos. Como se muestra en la línea amarilla, este hidrogel polimérico indujo una marcada disminución en la ingesta de alimentos que persistió por encima de 2 horas. Estos datos sugieren que el hidrogel polimérico B puede inducir saciedad en los animales y lleva a una disminución en la ingesta de alimentos.

Referencias

[1] Anbergen U, Opperman W, Polymer, 31, 1854 (1990)  
 [2] Espósito F et al., J Appl Polym Sci, 60, 2403 (1996)  
 [3] Denn WL, Ferguson GN, documento US 3.589.364, 1971  
 [4] Sachetto JP et al., documento ES 484964, 1978  
 [5] Choi YS et al., Biomaterials, 20, 409 (1999)  
 [6] solicitud de patente internacional WO 2006/070337

- [7] Glusker JP. Acc. Chem. Res. 1980; 13:345-352
- [8] Wang CC et al., Applied Catalysis A: General 2005; 293:171-179
- [9] Coma V et al., Carbohydrate Polymers 2003; 51:265-271
- [10] Xie XS et al., Food Research International 2006; 39:332-341
- 5 [11] Yang CQ et al., J. Appl. Polym. Sci. 1998; 70:2711-2718
- [12] Flory P.J., Principles of Polymer Chemistry, Ithaca, NY: Cornell University Press, 1953
- [13] Sannino A. et al., Polymer 2005; 46:4676
- [14] Silverstein R.M., et al. Spectrometric Identification of Organic Compounds, Wiley, 1991, págs. 120-130.
- [15] Peppas NA, Polymer hydrogels in Medicine and Pharmacy; CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987, pág. 29
- 10 [16] Chen CC y Wang CC, J. Sol-Gel Sci. Technol. 2006, 40:31.
- [17] Xie XS y Liu Q, Starch 2004, 56:364
- [18] Khutoyanskaya OV et al., Macromol. Chem. Phys. 2005, 206:1497

Las siguientes realizaciones se describen:

1. Un método para prepara un hidrogel polimérico, que comprende las etapas de:
  - 15 (a) proporcionar una disolución acuosa que comprende un polímero hidrófilo y un ácido policarboxílico o un anhídrido del mismo, en donde dicho ácido policarboxílico es un ácido dicarboxílico C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, un ácido tricarboxílico o un ácido tetracarboxílico; y
  - (b) mantener la disolución de la etapa (a) bajo condiciones adecuadas para el reticulado del polímero hidrófilo mediante el ácido policarboxílico; formando así un hidrogel polimérico.
- 20 2. El método del punto 1 en donde el hidrogel polimérico tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 10.
3. El método del punto 2 en donde el hidrogel polimérico tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 50.
4. El método del punto 3 en donde el hidrogel polimérico tiene una relación de hinchado de al menos
- 25 aproximadamente 100.
5. El método del punto 1 en donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en alcohol de polialilo, alcohol de polivinilo y polisacáridos.
6. El método del punto 5 en donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en celulosas sustituidas, dextranos sustituidos, almidones sustituidos, glucosaminoglicanos y ácidos poliurónicos.
- 30 7. El método del punto 6 en donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas e hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas.
8. El método del punto 6 en donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, n-propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxil-n-propilcelulosa, hidroxil-n-butilcelulosa, hidroxipropil-
- 35 metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilalmidón, sulfato de dextrano, fosfato de dextrano, dietilaminodextrano, heparina, hialuronano, condroitina, sulfato de condroitina, sulfato de heparano, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico y ácido poliarabínico.
9. El método del punto 1 en donde la disolución acuosa comprende al menos dos polímeros hidrófilos.
10. El método del punto 9 en donde la disolución acuosa comprende un polímero iónico y un polímero no iónico.
11. El método del punto 10 en donde el polímero iónico se selecciona del grupo que consiste en alginato, sulfato de
- 40 dextrano, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico, ácido poliarabínico; sulfato de condroitina, fosfato de dextrano, quitosano y dimetilaminodextrano.
12. El método del punto 10 en donde el polímero no iónico se selecciona del grupo que consiste en alcohol de polialilo, alcohol de polivinilo, metilcelulosa, etilcelulosa, n-propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxil-n-propilcelulosa, hidroxil-n-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilhidroxietilcelulosa.

13. El método del punto 10 en donde el polímero iónico es carboximetilcelulosa y el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa.
14. El método del punto 13 en donde el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
- 5 15. El método del punto 14, en donde el ácido policarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimérico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido o-ftálico, ácido iso-ftálico, ácido m-ftálico, ácido tereftálico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido aconítico, ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido piromelítico, ácido 2,3,3',4'-bifeniltetracarboxílico, 3,3',4,4'-tetracarboxidifeniléter, 2,3',3,4'-tetracarboxidifeniléter, ácido 3,3',4,4'-benzofenona-tetracarboxílico, 2,3,6,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,6-tetracarboxinaftaleno, 3,3',4,4'-tetracarboxidifenilmetano, 2,2-bis(3,4-dicarboxifenil)propano, ácido butanotetracarboxílico y ácido ciclopentanotetracarboxílico.
- 10 16. El método del punto 1 en donde el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
17. El método del punto 1 en donde la disolución acuosa comprende adicionalmente un espaciador molecular.
- 15 18. El método del punto 17 en donde el espaciador molecular se selecciona del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar.
19. El método del punto 18 en donde el espaciador molecular se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, sorbitol, glicerol vegetal, manitol, trehalosa, lactosa, maltosa, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, arabitol, glicerol, isomalta y celobiosa.
20. El método del punto 1 en donde en la etapa (b) la disolución se mantiene a temperatura elevada.
- 20 21. El método del punto 20 en donde la disolución se mantiene a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C.
22. El método del punto 20 en donde en la etapa (b) el agua está parcial o completamente evaporada.
23. El método del punto 1, que comprende adicionalmente la etapa de
- (c) lavar el hidrogel polimérico con agua, un disolvente orgánico polar o una combinación de los mismos, produciendo así un hidrogel polimérico lavado.
- 25 24. El método del punto 23, que comprende adicionalmente la etapa de:
- (d) secar el hidrogel polimérico lavado.
25. El método del punto 24 en donde la etapa (d) comprende sumergir el hidrogel polimérico lavado en un no disolvente de celulosa.
- 30 26. El método del punto 27 en donde la etapa (d) comprende adicionalmente secar el hidrogel polimérico lavado en un horno.
27. Un método para preparar un hidrogel polimérico, que comprende las etapas de
- (a) proporcionar una disolución acuosa de polímeros precursores, en donde dichos polímeros precursores consisten en carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, ácido cítrico y un espaciador molecular; y
- 35 (b) calentar la disolución acuosa, evaporando así el agua y reticulando la carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa con ácido cítrico, formando así un material de hidrogel polimérico.
28. El método del punto 27 en donde el espaciador molecular es sorbitol.
29. El método del punto 28 en donde la relación de peso de carboximetilcelulosa a hidroxietilcelulosa es aproximadamente 3; la relación de peso combinado de carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa a agua en la disolución de la etapa (a) es al menos aproximadamente 2%, la relación de peso de sorbitol a agua en la disolución de la etapa (a) es aproximadamente 4% y la relación de peso de ácido cítrico a polímeros precursores es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%.
- 40 30. Un método para preparar un hidrogel polimérico, que comprende las etapas de
- (a) proporcionar una disolución acuosa de carboximetilcelulosa, ácido cítrico y un espaciador molecular; y
- 45 (b) calentar la disolución acuosa, evaporando así el agua y reticulando la carboximetilcelulosa para formar un material de hidrogel polimérico;

31. El método del punto 30 en donde el espaciador molecular es sorbitol.
32. El método del punto 31 en donde la relación de peso de sorbitol a agua en la disolución de la etapa (a) es aproximadamente 4% y la relación de peso de ácido cítrico a carboximetilcelulosa es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%.
- 5 33. Un hidrogel polimérico producido por el método del punto 1.
34. Un hidrogel polimérico producido por el método del punto 27.
35. El hidrogel polimérico de cualquiera de los puntos 33 o 34, en donde dicho hidrogel polimérico tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 10.
- 10 36. Un hidrogel polimérico que comprende un polímero iónico y un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos, en donde dicho ácido policarboxílico reticula el polímero iónico.
37. El hidrogel polimérico del punto 36, en donde el polímero iónico es carboximetilcelulosa y el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
- 15 38. El hidrogel polimérico del punto 37 en donde la relación de peso de ácido cítrico a carboximetilcelulosa es aproximadamente 1% a aproximadamente 5%.
39. El hidrogel polimérico del punto 37 que tiene una relación de hinchado de al menos 10.
40. El hidrogel polimérico del punto 39 que tiene una relación de hinchado de al menos 50.
41. El hidrogel polimérico del punto 40 que tiene una relación de hinchado de al menos 100.
42. Un hidrogel polimérico que comprende:
- 20 (a) un polímero iónico;
- (b) un polímero no iónico; y
- (c) un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos, en donde dicho ácido policarboxílico reticula el polímero iónico y el polímero no iónico.
- 25 43. El hidrogel polimérico del punto 42, en donde el polímero iónico es carboximetilcelulosa, el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa y el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
44. El hidrogel polimérico del punto 43, en donde la relación de peso de carboximetilcelulosa a hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 1:5 a 5:1 y ácido cítrico está presente en la cantidad de 1% a 5% en peso respecto al peso combinado de carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa.
- 30 45. El hidrogel polimérico del punto 44 en donde la relación de peso de carboximetilcelulosa a hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5.
46. El hidrogel polimérico del punto 45 en donde la relación de peso de carboximetilcelulosa a hidroxietilcelulosa es aproximadamente 3.
47. El hidrogel polimérico del punto 42 que tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 10.
48. El hidrogel polimérico del punto 47 que tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 50.
- 35 49. El hidrogel polimérico del punto 48 que tiene una relación de hinchado de al menos aproximadamente 100.
50. Un artículo de fabricación que comprende un hidrogel polimérico de cualquiera de los puntos 33, 36 o 42.
- 40 51. El artículo de fabricación del punto 50, en donde dicho artículo de fabricación se selecciona del grupo que consiste en dispositivos y compuestos farmacéuticos para eliminar agua o disoluciones acuosas de un cuerpo, dispositivos para la liberación controlada de agua, nutrientes o compuestos fitofarmacéuticos en agricultura, productos absorbentes para la higiene personal y doméstica, juguetes y dispositivos adaptados para alterar su tamaño cuando se ponen en contacto con agua o disoluciones acuosas, dispositivos biomédicos y películas poliméricas capaces de liberación lenta de líquidos en oftalmología.

## REIVINDICACIONES

1. Un hidrogel polimérico para usar como un medicamento, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.
- 5 2. Un hidrogel polimérico para usar en la reducción de ingesta de calorías en un sujeto que lo necesita, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.
- 10 3. El uso de un hidrogel polimérico en la fabricación de un medicamento para reducir la ingesta de calorías en un sujeto que lo necesita, en donde dicho hidrogel polimérico comprende un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico seleccionado de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, ácidos tricarboxílicos y ácidos tetracarboxílicos.
4. El hidrogel polimérico para usar según la reivindicación 2 en donde dicho hidrogel polimérico es para el uso en el tratamiento de obesidad.
5. El uso del hidrogel polimérico según la reivindicación 3 en donde dicho medicamento es para el tratamiento de obesidad.
- 15 6. El hidrogel polimérico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el ácido policarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido o-ftálico, ácido tricarboxílico, ácido piromelítico, ácido 2,3,3',4'-bifeniltetracarboxílico, 3,3',4,4'-tetracarboxidifeniléter, 2,3',3,4'-tetracarboxidifeniléter, ácido 3,3',4,4'-benzofenonatetracarboxílico, 2,3,6,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,6-tetracarboxinaftaleno, 3,3',4,4'-tetracarboxifenilmetano, 2,2-bis(3,4-dicarboxifenil)propano, ácido butanotetracarboxílico y ácido ciclopentanotetracarboxílico.
- 20 7. El hidrogel polimérico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 6 en donde el polímero hidrófilo es un polisacárido, en donde el polímero hidrófilo se selecciona opcionalmente de:
- 25 a) el grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, carboximetilcelulosa, almidones, dextranos sustituidos, glucosaminoglicanos y ácidos poliurónicos; o una sal de los mismos; o
- 30 b) el grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, n-propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxi-n-propilcelulosa, hidroxi-n-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa; almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carboximetilalmidón, sulfato de dextrano, fosfato de dextrano, dietilaminodextrano, heparina, hialuronano, condroitina, sulfato de condroitina, sulfato de heparano, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico y ácido poliarabínico.
- 35 8. El hidrogel polimérico para usar según cualquiera de los reivindicaciones 1, 2, 4, 6 o 7 en donde el polímero hidrófilo es un polímero iónico, en donde el polímero iónico se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en alginato, sulfato de dextrano, carboximetilcelulosa, carboximetilalmidón, ácido hialurónico, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico, ácido poliarabínico, sulfato de condroitina, fosfato de dextrano, quitosano y dimetilaminodextrano o una sal de los mismos.
9. El hidrogel polimérico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 o 8 en donde el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
- 40 10. El hidrogel polimérico para usar según la reivindicación 9, en donde el polímero hidrófilo es carboximetilcelulosa o una sal de la misma, en donde la relación en peso de ácido cítrico a carboximetilcelulosa es opcionalmente 1% a 5%.
11. El hidrogel polimérico para usar según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde el hidrogel polimérico comprende adicionalmente un polímero no iónico, en donde el polímero no iónico se selecciona opcionalmente de:
- 45 a) el grupo que consiste en alcohol de polialilo, alcohol de polivinilo, almidones, alquilcelulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas y alquilcelulosas sustituidas; o
- b) el grupo que consiste en almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxietilcelulosa, hidroxi-n-propilcelulosa, hidroxi-n-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilhidroxietilcelulosa, en donde, opcionalmente, el polímero iónico es carboximetilcelulosa, o una sal de la misma, el ácido policarboxílico es ácido cítrico y el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa.
- 50 12. El hidrogel polimérico para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde el hidrogel polimérico es carboximetilcelulosa, o una sal de la misma, reticulada con ácido cítrico.

13. El uso del hidrogel polimérico según la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en donde el ácido policarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido o-ftálico, ácido isoftálico, ácido m-ftálico, ácido tereftálico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido aconítico, ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido piromelítico, ácido 2,3,3',4'-bifeniltetracarboxílico, 3,3',4,4'-tetracarboxidifeniléter, 2,3',3,4'-tetracarboxidifeniléter, ácido 3,3',4,4'-benzofenonatetracarboxílico, 2,3,6,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,6-tetracarboxinaftaleno, 3,3',4,4'-tetracarboxidifenilmetano, 2,2-bis(3,4-dicarboxifenil)propano, ácido butanotetracarboxílico y ácido ciclopentanotetracarboxílico.
14. El uso del hidrogel polimérico según cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 13 en donde el polímero hidrófilo es un polisacárido, en donde el polímero hidrófilo se selecciona opcionalmente de:
- a) el grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, carboximetilcelulosa, almidones, dextranos sustituidos, glucosaminoglicanos y ácidos poliurónicos; o una sal de los mismos; o
- b) el grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, n-propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxin-propilcelulosa, hidroxin-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa; almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, carboximetilalmidón, sulfato de dextrano, fosfato de dextrano, dietilaminodextrano, heparina, hialuronano, condroitina, sulfato de condroitina, sulfato de heparano, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico y ácido poliarabínico.
15. El uso del hidrogel polimérico según cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 13 o 14 en donde el polímero hidrófilo es un polímero iónico, en donde el polímero iónico se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en alginato, sulfato de dextrano, carboximetilcelulosa, carboximetilalmidón, ácido hialurónico, ácido poliglucurónico, ácido polimanurónico, ácido poligalacturónico, ácido poliarabínico, sulfato de condroitina, fosfato de dextrano, quitosano y dimetilaminodextrano o una sal de los mismos.
16. El uso del hidrogel polimérico según cualquiera de los reivindicaciones 3, 5, 13, 14 o 15 en donde el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
17. El uso del hidrogel polimérico según la reivindicación 16, en donde el polímero hidrófilo es carboximetilcelulosa o una sal de la misma, en donde la relación de peso de ácido cítrico a carboximetilcelulosa es opcionalmente 1% a 5%.
18. El uso del hidrogel polimérico según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 en donde el hidrogel polimérico comprende adicionalmente un polímero no iónico, en donde el polímero no iónico se selecciona opcionalmente de:
- a) el grupo que consiste en alcohol de polialilo, alcohol de polivinilo, almidones, alquilcelulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas y alquilcelulosas sustituidas; o
- b) el grupo que consiste en almidón de maíz, hidroxipropilalmidón, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> celulosas, hidroxietilcelulosa, hidroxin-propilcelulosa, hidroxin-butilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilhidroxietilcelulosa, en donde, opcionalmente, el polímero iónico es carboximetilcelulosa o una sal de la misma, el ácido policarboxílico es ácido cítrico y el polímero no iónico es hidroxietilcelulosa.
19. El uso del hidrogel polimérico según la reivindicación 3, en donde el hidrogel polimérico es carboximetilcelulosa, o una sal de la misma, reticulada con ácido cítrico.

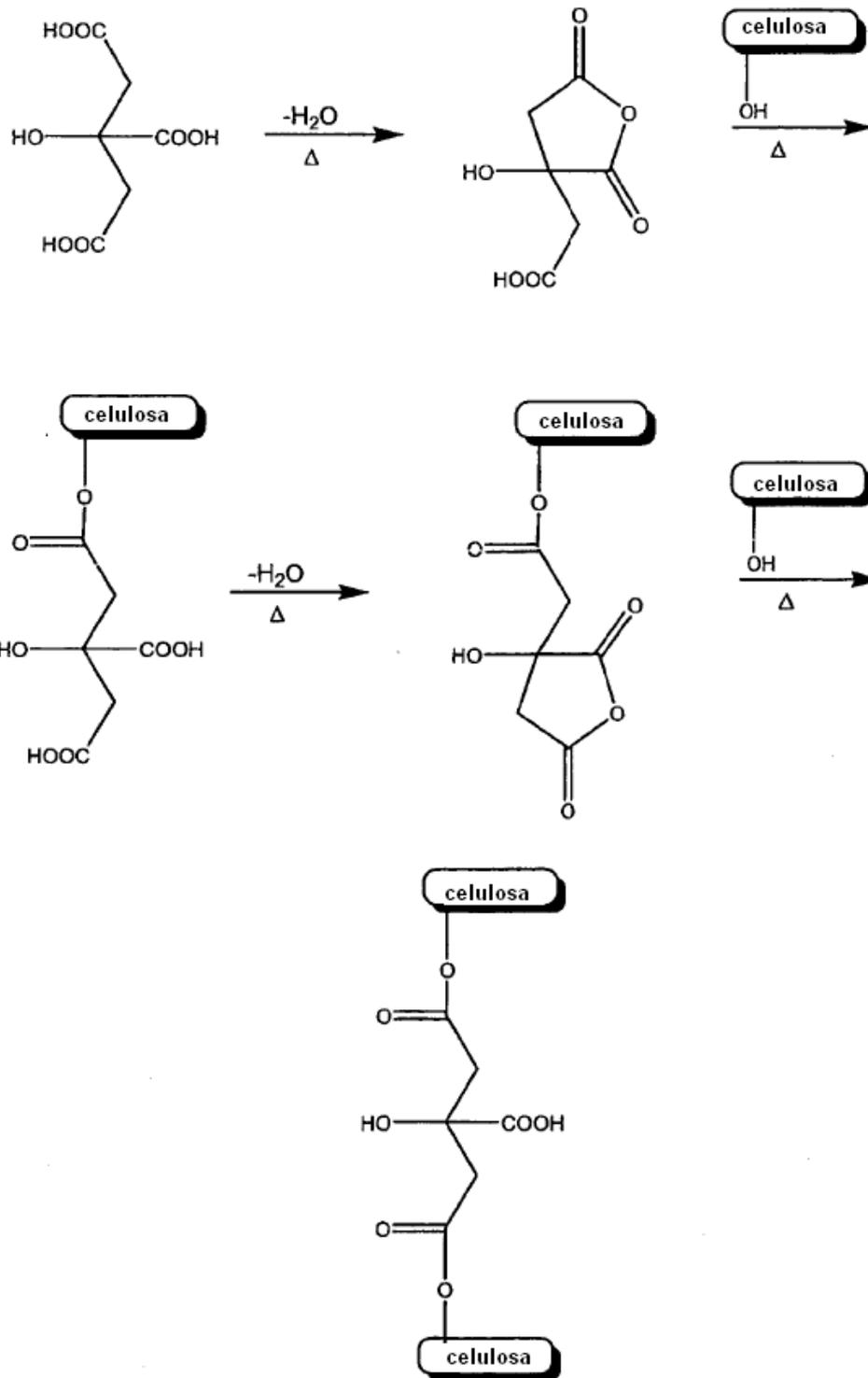


FIG. 1

Efecto del hidrogel polimérico superabsorbente (SAP) en la ingesta de alimentos en ratas

ingesta de alimentos acumulativa (gramos)

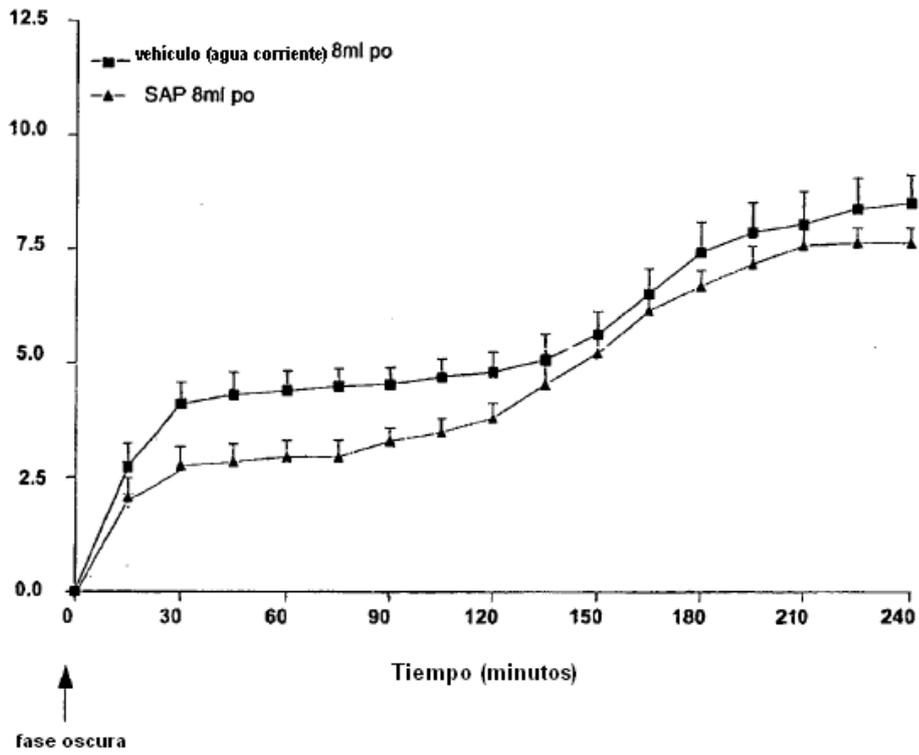


FIG. 2