

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 116**

51 Int. Cl.:

A23L 33/20 (2006.01)

A23L 33/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2009 PCT/US2009/064988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09828168 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2358218**

54 Título: **Métodos y composiciones para el control del peso y para mejorar el control glucémico**

30 Prioridad:

11.02.2009 US 151745 P

07.04.2009 US 167291 P

18.11.2008 US 115759 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2017

73 Titular/es:

**GELESIS LLC (100.0%)
500 Boylston Street Suite 1600
Boston MA 02116 , US**

72 Inventor/es:

**SANNINO, ALESSANDRO;
AMBROSIO, LUIGI;
RON, EYAL;
ZOHAR, YISHAI y
DEMITRI, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 626 116 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

Métodos y composiciones para el control del peso y para mejorar el control glucémico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la prevención y del tratamiento de la obesidad, del control del peso y de la diabetes y del bienestar general, incluyendo la salud intestinal y cardiaca.

10 Antecedentes de la invención

Los esfuerzos en la salud pública y los actuales agentes antiobesidad no han controlado la epidemia de obesidad. Dicho trastorno es cada vez más frecuente en las naciones industrializadas debido a la abundancia de alimentos y a la reducción de los niveles de actividad que acompañan al movimiento de las poblaciones de las zonas rurales a las zonas urbanas. La obesidad se define en términos generales como un exceso de grasa corporal con respecto a la necesaria para mantener la salud.

La obesidad es una afección en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta tal punto que la salud puede verse afectada negativamente. (Organización Mundial de la Salud (2000). Informe técnico serie 894: Obesidad: prevención y tratamiento de la epidemia mundial). Se define comúnmente como un índice de masa corporal (IMC = peso dividido entre la altura al cuadrado) de 30 kg/m² o superior. El sobrepeso se distingue y se define como un IMC entre 25-29,9 kg/m² (*Obes Res.* Septiembre de 1998; Suplemento 6 2:51S-209S. "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report". Institutos Nacionales de la Salud).

El peso corporal excesivo se asocia con diversas enfermedades, en particular, con enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus de tipo 2, la apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer y la osteoartritis ("National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults", Publicación del NIH n.º 98-4083, septiembre de 1998, Institutos Nacionales de la Salud). Como resultado de ello, se ha encontrado que la obesidad reduce la esperanza de vida. El tratamiento principal para la obesidad es la dieta y el ejercicio físico. Si la dieta y el ejercicio fallan, se pueden recomendar fármacos contra la obesidad y la cirugía bariátrica en los casos graves (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica. Guía Clínica 43: "Obesity: The prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children". Londres, 2006).

La patogénesis de la obesidad es multifactorial e incluye el control del comportamiento alimentario, los mecanismos de almacenamiento de grasa, los componentes de la ingesta y el gasto energético, y las influencias genéticas y psicológicas. Asimismo, el tratamiento de la obesidad, en general, es multifactorial. Desafortunadamente, los mecanismos de almacenamiento de grasa y las influencias genéticas no son, en términos generales, susceptibles de tratamiento. Además, el control del comportamiento alimentario y las influencias psicológicas requieren un tratamiento prolongado. Aunque los componentes de la ingesta y el gasto energéticos son tratables, muchas personas obesas son resistentes o incapaces de participar en actividades que aumenten significativamente su gasto energético. Por lo tanto, el control de la ingesta de energía es una atractiva metodología para el tratamiento de la obesidad.

La inclusión de alimentos de baja densidad energética con un volumen significativo reduce la ingesta calórica total en una sola comida (Bell *et al.* *Am J Clin Nutr*, 67:412-20, 1998; Rolls *et al.* *Am J Clin Nutr*, 70: 448-455, 1999). Dado el éxito en la reducción de la ingesta calórica en una comida, se ha demostrado que una metodología a más largo plazo de incluir alimentos de baja densidad energética en las dietas aumenta la pérdida de peso a largo plazo (Ello-Martin *et al.*, *Am J Clin Nutr*, 85:1465-7, 2007; Greene *et al.*, *Obesity*, 14: 1795-1801, 2006). El concepto de comer alimentos de baja energía para inducir la saciedad al absorber el volumen del estómago se ha denominado a veces la "dieta volumétrica", y se han escrito libros no técnicos para aquellos que deseen seguir dicha metodología (véase Barbara Rolls, "Volumetrics Eating Plan" Harper Collins, 2007). La dieta volumétrica ha sufrido de opciones alimentarias limitadas, lo que conduce a un cumplimiento deficiente.

La sensación de saciedad como medio para suprimir el apetito se conoce en la técnica, y está relacionada con el tratamiento de la obesidad y la pérdida de peso. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.336.486, concedida a Acharya *et al.*, describe la falsa sensación de saciedad inducida por el llenado del estómago con fibras vegetales digeribles pesadas. El consumo de grandes cantidades de fibra, sin embargo, requiere que el paciente expulse grandes cantidades de fibra, lo que puede causar molestias gastrointestinales. Otras personas son incapaces de tolerar dichos altos volúmenes de fibra por otras razones, tales como la flatulencia como resultado de la digestión por las bacterias del colon de la fibra. Para reducir el malestar causado por un estómago lleno que retiene las fibras vegetales durante un período relativamente más largo, se han perfeccionado recetas dietéticas a base de fibras vegetales mediante la adición de productos fácilmente digeribles con un bajo número de calorías. Las patentes de EE.UU. n.º 5.063.073, concedida a Kratochvil; 5.654.028, concedida a Christensen *et al.*; y 6.426.077, concedida a Grace *et al.*; las patentes de EE.UU. n.º 5.405.616 y 6.103.269, concedidas a Wounderlich *et al.* describen un material

compuesto de gelatina o hidrolizado de colágeno, uno o más agentes activos, y uno o más excipientes (es decir, plastificantes, odorantes, etc.). Se pueden obtener productos bajos en calorías para controlar el peso corporal usando biopolímeros de colágeno, tales como colágeno soluble, gelatina o hidrolizado de colágeno. (Véanse las patentes de EE.UU. n.º 5.100.688, 5.211.976, 5.219.599, 5.665.234 y 5.665.419). Los productos comerciales, tales como "Dietary Supplement CALORAD®", producido por EYI-Essentially Yours Industries, Inc. –EE.UU., se han usado para el control de la pérdida de peso y como estimulante muscular, así como para la osteoporosis y para el tratamiento de la artritis.

El aumento de la elasticidad (G') de los alimentos se ha relacionado con el aumento de la saciedad y, por lo tanto, se podría usar para el control del peso [I. T. Norton, W. J. Frith y S. Ablett; "Fluid gels, mixed fluid gels and satiety; Food Hydrocolloids"; Volumen 20, números 2-3, marzo-mayo 2006, páginas 229-239]. Este estudio y otros demostraron que los alimentos con mayor respuesta elástica creaban niveles más altos de saciedad. De manera similar, la viscosidad también se asoció con la saciedad; la saciedad y la plenitud fueron mayores para las comidas de alta viscosidad en comparación con las de baja viscosidad. [Marciani, L., Gowland, P. A., Spiller, R. C., Manoj, P., Moore, R. J. Young, P., y Fillery-Travis, A. J. (2001) "Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI". *American Journal of Physiology Gastrointestiology and Liver Physiology*, 280: G1227-G1233]. Además, el aumento de la viscosidad se correlacionó con la respuesta de la hormona intestinal a corto plazo, lo que implica la importancia de la estructura de los alimentos en la modulación de la fisiología relacionada con la saciedad postprandial [Juvonen, K. R. *et al.* "Viscosity of Oat Bran-Enriched Beverages Influences Gastrointestinal Hormonal Responses in Healthy Humans"; *Journal of Nutrition*, Vol. 139, n.º 3, 461-466, 2009]. Además, la saciedad estaba relacionada con las velocidades de vaciado gástrico en las que una mayor viscosidad se relacionaba con tiempos de vaciado más lentos y un aumento de la saciedad [Hlebowicz, J. *et al.* "Effect of commercial breakfast fiber cereals compared with corn flakes on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects: a randomized blinded crossover trial"; *Nutrition Journal* 2007, 6:22].

La tasa de obesidad ha ido aumentando constantemente en los últimos años. Tener más peso aumenta las posibilidades de desarrollar problemas de salud graves tales como enfermedades del corazón, apoplejía, ciertos tipos de cáncer, así como diabetes. La incidencia de la diabetes de tipo 2 en Estados Unidos está aumentando al mismo tiempo que aumenta la obesidad. La Asociación Estadounidense de la Diabetes estima que aproximadamente 21 millones de personas padecen diabetes, y que otros 54 millones de personas están diagnosticadas de prediabetes. La prediabetes es una afección en la que los niveles de glucemia en ayunas están elevados, pero no hasta el nivel indicado para la diabetes de tipo 2.

La diabetes de tipo 2 está asociada con la resistencia a la insulina. La insulina es una hormona importante que suministra glucosa (azúcar) a nuestras células. Cuando una persona tiene sobrepeso, las células del cuerpo se vuelven menos sensibles a la insulina que se libera del páncreas. Hay algunas pruebas de que las células de grasa son más resistentes a la insulina que las células musculares. Si una persona tiene más células de grasa que células musculares, entonces la insulina se vuelve menos eficaz en general, y la glucosa sigue circulando en la sangre en lugar de ser absorbida por las células para su uso en forma de energía.

"Control glucémico" es una expresión médica que se refiere a los niveles típicos de azúcar en sangre (glucosa) en una persona con diabetes mellitus. Muchas pruebas sugieren que muchas de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, especialmente las complicaciones microvasculares, se deben a muchos años de hiperglucemia (niveles elevados de glucemia). Un buen control glucémico, en el sentido de una "diana" para el tratamiento, se ha convertido en un objetivo importante para el cuidado de la diabetes, aunque investigaciones recientes sugieren que las complicaciones de la diabetes pueden ser causadas por factores genéticos [Tarnow, L; Groop; Hadjadj; Kazeem; Cambien; Marre; Forsblom; Parving *et al.* (2008). "European rational approach for the genetics of diabetic complications-EURAGEDIC: patient populations and strategy". *Nephrology, dialysis, transplantation* 23 (1): 161-8] o, en los diabéticos de tipo 1, por los efectos continuos de la enfermedad autoinmune que hizo primero que el páncreas perdiera su capacidad de producir insulina. [Adams, D. D. (2008). "Autoimmune destruction of pericytes as the cause of diabetic retinopathy". *Clinical ophthalmology* 2 (2): 295-8].

"Control glucémico perfecto" significaría que los niveles de glucosa eran siempre normales (70-130 mg/dl o 3,9-7,2 mmol/l) e indistinguibles de los de una persona sin diabetes. En realidad, debido a las imperfecciones de las medidas del tratamiento, incluso la expresión "buen control glucémico" describe niveles de glucemia que, como media, son algo superiores de lo normal la mayor parte del tiempo. Además, una encuesta de diabéticos de tipo 2 encontró que calificaron el daño en su calidad de vida por intervenciones intensivas para controlar su glucemia tan grave como el daño resultante de los niveles intermedios de las complicaciones diabéticas. [Huang, E. S.; Brown; Ewigman; Foley; Meltzer (2007). "Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments". *Diabetes care* 30 (10): 2478-83].

Ha habido varios intentos para controlar la absorción de los hidratos de carbono, en especial, después de las comidas. Los datos emergentes indican que la modulación de los niveles posprandiales de glucemia desempeña un papel importante en el control glucémico global. A principios del desarrollo de la diabetes de tipo 2, la explosión inicial de liberación de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos se ve comprometida, lo que permite el desarrollo de la hiperglucemia postprandial. La hiperglucemia asociada a las comidas contribuye además a

aumentar la resistencia a la insulina y a disminuir la producción de insulina. La evidencia de una fuerte correlación entre los altos niveles glucémicos postprandiales y el desarrollo de complicaciones vasculares subraya la importancia del tratamiento de la glucemia en las comidas.

5 Un método de medición de la tasa de absorción de hidratos de carbono se define por la escala del índice glucémico [<http://www.glycemindex.com/>]. Heaton *et al.* han informado que el índice glucémico se controla por las diferencias en los tamaños de partícula de trigo, maíz y avena (por ejemplo, Heaton K. W., Marcus S. N., Emmett P. M., Bolton C. H: "Particle size of wheat, maize, and oat test meals: effects on plasma glucose and insulin responses and on the rate of starch digestion *in vitro*", *Am. J. Clin. Nutr.*, Vol. 47, 675-682 (1988)). Por otra parte, se ha sabido que el índice glucémico de un alimento depende de la forma en que se presenta. Por ejemplo, el índice glucémico del arroz hervido es inferior al del arroz en polvo; el índice glucémico de una manzana entera es menor inferior al de una manzana "purificada" (véase, por ejemplo, Kunihiko Doi y Keisuke Tsuji Eds., Shokumotsu Sen-i (Dietary Fiber), pág. 412-420 (Asakura-shoten, Tokyo, 1997)). Además, se conocen métodos que utilizan un polisacárido con capacidad de formación de gel, tal como goma guar, pectina o glucomanano. Se trata de métodos de reducción de los niveles de glucosa postprandial y de mejora del control glucémico. El uso de ciertos polisacáridos en los alimentos prolonga el tiempo de residencia endogástrico de la glucosa debido a la formación de gel (véase, por ejemplo, "Kagaku to Seibutsu (Chemistry and Biology)," Vol. 18, pág 95-105, 1980).

20 La patente de EE.UU. n.º 7.601.705, y sus referencias, enseña un sistema de fibras de viscosidad inducida controlada para moderar la respuesta glucémica postprandial, que comprende una fuente de fibra soluble neutra, tal como goma guar, pectina, goma de algarroba, metilcelulosa y almidón ligeramente hidrolizado. La invención también describe un método de incorporación de fibra soluble a un producto líquido sin los problemas típicos negativos para la estabilidad organoléptica o física. La invención también se refiere a un método de inducción de la sensación de plenitud y saciedad alimentando el sistema de fibra de viscosidad inducida.

25 La patente de EE.UU. n.º 5.776.887 enseña un producto nutricional que tiene una absorción controlada de los hidratos de carbono. El producto que se enseña en la patente de EE.UU. n.º 5.776.887 comprende proteínas, grasas, hidratos de carbono, fibras y disacáridos. La patente de EE.UU. n.º 5.695.803 enseña productos nutricionales que contienen almidones tratados con ácido para mejorar la respuesta insulínica de los alimentos.

30 Los materiales absorbentes para el agua y medios acuosos, incluyendo los fluidos secretados por el cuerpo humano, son bien conocidos en la literatura. Estos materiales normalmente son de base polimérica y se producen en forma de polvos, gránulos, micropartículas, fibras o películas. En contacto con un medio acuoso, estos hidrogeles poliméricos comestibles se hinchan absorbiendo la fase líquida en su estructura sin disolverse. Cuando el hinchamiento alcanza el equilibrio, se forma un gel, que normalmente se denomina "hidrogel". Los hidrogeles capaces de absorber una cantidad de agua superior al 95 % de su peso total se definen como "superabsorbentes" (SAP).

35 Chen Jun *et al.* en "Gastric retention properties of superporous hydrogel composite" *J. Controlled Release*, 64, 39-51, 2000, y en la patente de EE.UU. n.º 6.018.033, y Park K. *et al.* en la patente de EE.UU. n.º 5.750.585 y la patente de EE.UU. n.º 6.271.278 desvelan que los hidrogeles obtenidos mediante injerto y reticulación de una mezcla de ácido acrílico, acrilamida, sal potásica de acrilato de 3-sulfopropilo y *N,N'*-metilbisacrilamida en presencia de AcDi-Sol® (pequeño polisacárido reticulado), se hinchan en el estómago tras la administración oral, y pueden usarse como un adyuvante en el control de la dieta. Burnett D. R. *et al.*, en el documento US 2004/192582, desvela una formulación ingerible para la reducción transitoria y no invasiva del volumen gástrico que comprende formulaciones poliméricas capaces de ser retenidas en el estómago durante un cierto período de tiempo, seguido por una rápida degradación al entrar en un intestino delgado. El concepto de usar polímeros para absorber el volumen de estómago con el fin de inducir saciedad también ha sido desvelado por otros autores (véanse, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n.º 20050245957 y 20060142794; y las solicitudes publicadas PCT n.º WO 2006/047882 y WO 40 2006/070337).

45 Otros polímeros no biodegradables pueden hincharse en el estómago y actuar como cargas para el estómago. Sin embargo, debido a que estos polímeros no son degradables, aumentarán el riesgo de impacción, definido como la presencia de heces de tipo masilla o endurecidas en el recto o sigmoide (síndrome de toxemia moderada, ausencia de movimientos y esfuerzo fecales). En ciertos casos, los polímeros pueden actuar como laxantes - otro efecto no deseado. Los laxantes (o purgantes) son alimentos, compuestos o fármacos que se toman para inducir movimientos intestinales o para ablandar las heces, y se toman con mayor frecuencia para tratar el estreñimiento. Ciertos tipos de laxantes son agentes formadores de volumen que producen heces más voluminosas y retienen más agua. Además, estos laxantes pueden formar un gel emoliente, facilitando la acción peristáltica para impulsar las heces a lo largo del sistema gastrointestinal. Estos agentes formadores de volumen incluyen fibras dietéticas e hidrogeles sintéticos 50 tales como ácidos poliacrílicos, incluyendo el policarbofilo de calcio (tal como Noveon AA-1 CA-1 o CA-2, Lubrizol, OH). Algunos productos que contienen este tipo de polímeros son: Equalactin™, FiberCon™, Fiber-Lax™, FiberNorm™, Konsyl™, Mitrolan™; todos ellos recomiendan una dosis de aproximadamente 1-1,5 g por administración. Otros productos contienen polímeros no degradables similares, tales como homopolímeros de hidrogel de ácido poliacrílico reticulado (tales como Carbopol 971P, 71G, 974P, Lubrizol, OH).

Tanto las fibras naturales no digeridas como los hidrogeles sintéticos absorben agua y actúan como cargas estomacales debido al efecto formador de volumen y, sin embargo, no se degradan en el tracto gastrointestinal.

5 El documento WO 2009/021701 desvela hidrogeles poliméricos comestibles que se desvelan como útiles en los métodos de tratamiento de la obesidad y otros trastornos médicos o enfermedades en los que la restricción de calorías tiene un beneficio para la salud. La inserción y el inflado de globos en el intestino delgado de las ratas produjo una disminución en la ingesta de líquidos, pero también pareció provocar una reacción dolorosa cuando los globos se inflaron más allá de cierto punto (Bardos, *Physiol Behav.*, 74:407-413, 2001). El uso de un balón en personas sería muy invasivo y difícil de insertar y de mantener. Además, la inserción de un balón produciría la estimulación continua del intestino delgado, produciendo habituación y adaptación, así como dolor, algo que no ocurre con la estimulación episódica producida de manera natural por el alimento.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona composiciones, alimentos y métodos de potenciación de la saciedad para reducir la cantidad de ingesta de alimentos y para mejorar el control glucémico.

20 En una realización, la invención proporciona un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el estómago y el intestino delgado para proporcionar o potenciar la saciedad por estímulos mecánicos y/o un aumento de la viscosidad.

En una realización, la invención proporciona una formulación de hidrogel polimérico comestible que se hincha en el intestino delgado, pero no en el estómago.

25 En una realización, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago, se deshace y entra en el intestino delgado, se hincha en el intestino delgado y se degrada en el colon.

30 En una realización, la invención proporciona métodos de inducción de la pérdida de peso, mantenimiento del peso, o potenciación o suministro del control glucémico en un sujeto, que comprenden la etapa de administrar por vía oral antes de o junto con una comida al sujeto un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el estómago y/o en el intestino delgado. El hidrogel polimérico comestible se administra preferentemente en una cantidad suficiente para retardar el vaciado gástrico y la absorción de los hidratos de carbono y las grasas en el intestino delgado.

35 En una realización, la invención proporciona alimentos modificados y productos alimenticios que comprenden un hidrogel polimérico comestible y que tienen una densidad de energía reducida en comparación con los alimentos convencionales o no modificados.

40 En una realización, la invención proporciona un alimento que comprende un hidrogel polimérico comestible en el que el hidrogel polimérico comestible está hinchado en el alimento. En dicha realización, el hidrogel polimérico comestible se añade como ingrediente durante la preparación del alimento en estado hinchado, o se añade en un estado deshidratado y luego se hincha durante la preparación del alimento. En otra realización, el hidrogel polimérico comestible se forma durante la preparación del alimento. En esta realización, el/los polímero/s y los componentes del agente reticulante del hidrogel polimérico comestible se añaden a uno o más ingredientes del alimento durante la preparación del alimento, dando lugar a la formación del hidrogel polimérico comestible.

45 En una realización, la invención proporciona un alimento que comprende un hidrogel polimérico comestible, en el que el hidrogel polimérico comestible está presente en el alimento en un estado deshidratado. En dicha realización, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago y/o en el intestino delgado tras la ingestión.

50 En una realización, la invención proporciona un método de preparación de un alimento o producto alimenticio que comprende un hidrogel polimérico comestible, que comprende poner en contacto un polímero con un agente reticulante en presencia de uno o más ingredientes adicionales, formando así el alimento o producto alimenticio que comprende el hidrogel polimérico comestible.

55 En una realización, la invención proporciona un hidrogel polimérico comestible recubierto con una barrera contra la humedad. La barrera contra la humedad puede comprender, por ejemplo, proteínas, grasas, azúcares o una combinación de los mismos. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible está en forma de partículas, y las partículas están recubiertas con la barrera contra la humedad.

60 En una realización, la invención proporciona una composición de hidrogel polimérico comestible que está recubierta con un recubrimiento entérico. El hidrogel polimérico comestible está preferentemente presente en la composición en el estado deshidratado y el recubrimiento entérico es suficiente para inhibir el hinchamiento del hidrogel polimérico comestible en el estómago. La degradación del recubrimiento entérico en el intestino delgado conduce entonces al hinchamiento del hidrogel polimérico comestible en el intestino delgado.

65

En una realización, la invención proporciona un alimento o una bebida que comprende un hidrogel polimérico comestible aniónico y un agente reductor del pH. El agente reductor del pH es preferentemente capaz de reducir el pH del alimento o de la bebida a un pH al que se inhibe o se retrasa el hinchamiento del hidrogel polimérico comestible.

5 En una realización, la invención proporciona una bebida que comprende un hidrogel polimérico comestible y burbujas de gas, o uno o más agentes que inducen efervescencia. La efervescencia es preferentemente capaz de inhibir o retardar el hinchamiento del hidrogel polimérico comestible.

10 En una realización, la invención proporciona un hidrogel polimérico comestible en una forma que se puede usar en cocina.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es un esquema de una bebida capaz de proporcionar agua de larga duración y un suministro mineral al intestino delgado para la hidratación prolongada.

La Figura 2 es un esquema de una bebida de la invención, que muestra cómo se rompe el recipiente bajo la tapa para liberar el hidrogel polimérico comestible en el líquido en el que comienza a hincharse.

La Figura 3 es un esquema de una bebida de la invención que comprende partículas de xerogel recubiertas.

20 La Figura 4 es un gráfico que compara la viscosidad de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico con viscosidades de ciertas fibras alimentarias.

La Figura 5 es un gráfico que compara la viscosidad de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico con viscosidades de goma guar y psilio.

25 La figura 6 es un gráfico que compara la respuesta elástica de carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico y ciertas fibras alimentarias.

La Figura 7 es un resumen de un estudio de carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico en ratas.

La Figura 8 es un gráfico que ilustra el efecto de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico sobre la ingesta de alimentos en ratas.

30 La Figura 9 es un gráfico que muestra cómo se hincha y se deshace un hidrogel polimérico comestible a medida que se mueve a través del tracto gastrointestinal.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere a un hidrogel polimérico comestible que comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico para su uso en la potenciación del control glucémico en un sujeto, en el que dicho sujeto es diabético, resistente a la insulina o se encuentra en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina o diabetes, y siendo el hidrogel polimérico comestible administrado por vía oral al sujeto.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un alimento o producto alimenticio modificado que comprende un hidrogel polimérico comestible, en el que dicho hidrogel comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico, y está en forma de partículas deshidratadas recubiertas con una barrera contra la humedad.

45 La expresión "bolo alimentario", como se usa en el presente documento, se refiere a una masa de alimento masticado y/o parcialmente digerido que está presente en una región del tracto digestivo, por ejemplo, en la boca, el estómago, el intestino delgado o el colon, tras la ingestión del alimento.

50 El sujeto que se va a tratar puede necesitar un control del peso y/o de la forma con un IMC inferior a 25. El sujeto que se va a tratar puede estar en necesidad de perder peso o de mantener el peso. El sujeto puede tener sobrepeso, con un IMC de 25 a 30, o ser obeso, con un IMC superior a 30. El sujeto también puede tener un peso normal, con un IMC inferior a 25, pero tener riesgo de aumento de peso. El sujeto también puede necesitar un control glucémico. Dicho sujeto puede tener sobrepeso, obesidad o peso normal o inferior al normal (IMC inferior a 25). El sujeto puede ser diabético o prediabético. El sujeto también puede estar en riesgo de desarrollar diabetes, en particular diabetes de tipo II. Por ejemplo, el sujeto puede padecer resistencia a la insulina o síndrome metabólico. El método puede usarse para prevenir, inhibir o retrasar el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o diabetes.

55 En el presente documento, se describen métodos de reducción del colesterol y de reducción del riesgo de cáncer de colon en un sujeto. Estos métodos comprenden la etapa de administrar por vía oral al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un hidrogel polimérico comestible que comprende un polímero celulósico reticulado. Tras la administración oral, el hidrogel polimérico comestible se traslada desde el estómago del sujeto, a través del intestino delgado y hacia el colon, en el que se fermenta para producir ácidos grasos de cadena corta, que han demostrado reducir el riesgo de cáncer de colon mediante la reducción del pH del colon y producen niveles reducidos de colesterol en suero (Samelson S. L., *et al.*, *J R Soc Med* 1985; 78: 230 -233). El sujeto puede estar en riesgo de cáncer de colon o enfermedad cardíaca. Por ejemplo, el sujeto puede tener una historia familiar de cáncer de colon, o exposición ambiental o un gen que aumente el riesgo de cáncer de colon.

- 5 En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible de la invención se hincha en el estómago después de la administración. En presencia del alimento ingerido, el hidrogel polimérico comestible, tras absorber agua o fluidos gástricos y/o mezclarse con los alimentos en el estómago, hará que el volumen de un bolo alimentario aumente sin aumentar esencialmente el contenido energético del bolo. En dichas realizaciones, el aumento del tamaño del bolo alimentario provocará saciedad y disminución de la ingesta calórica. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible permanece hinchado en el estómago durante un período de tiempo, luego se encoge, se degrada y/o se deshace. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago y, por tanto, retrasa el vaciado gástrico para mejorar el efecto de saciedad de una comida de calorías limitadas.
- 10 En ciertas realizaciones, tras la administración, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el intestino delgado, pero no en el estómago. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el intestino delgado. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el intestino delgado y así absorbe el volumen y/o ejerce presión sobre las paredes del intestino delgado. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible desplaza el volumen de líquido en el intestino delgado, dando lugar a un mejor control glucémico, saciedad y
- 15 disminución de la ingesta calórica. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible ejerce presión sobre las paredes del intestino delgado, produciendo saciedad y disminución de la ingesta calórica. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible permanece hinchado en el intestino delgado durante un período de tiempo, tras el que se encoge, se degrada y/o se deshace. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible se degrada al menos parcialmente en el colon.
- 20 En el presente documento, se describen métodos que implican la administración a un sujeto de una composición que comprende un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el estómago, se encoge después de un primer período de tiempo, pasa al intestino delgado, se hincha de nuevo en el intestino delgado y se encoge en el intestino delgado tras un segundo período de tiempo. En otra realización, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el
- 25 estómago y luego pasa al intestino delgado, donde se deshace, se encoge y/o al menos se degrada parcialmente. En otra realización más de la invención, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago, pasa a través del intestino delgado y no se encoge en el estómago ni en el intestino delgado. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible se degrada, al menos parcialmente, en el colon, preferentemente lo suficiente para liberar la mayor parte del líquido que ha absorbido.
- 30 En el presente documento, se describen métodos que implican la administración a un sujeto de una composición que comprende un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el estómago, se encoge después de un primer período de tiempo, pasa al intestino delgado, se hincha de nuevo en el intestino delgado, pasa al colon y luego se encoge, se deshace y/o se degrada. En una realización, el hidrogel polimérico comestible se hinchará en el
- 35 estómago y luego pasará al intestino delgado, y luego al colon donde se deshará, se contraerá y/o se degradará al menos parcialmente. En otra realización más de la invención, el hidrogel polimérico comestible se hinchará en el estómago, pasará a través del intestino delgado y no se contraerá en el estómago ni en el intestino delgado, sino que se degradará, se encogerá o se deshará en el colon.
- 40 En las realizaciones preferidas, el hidrogel polimérico comestible es un hidrogel polimérico comestible que, cuando se hincha, tiene un módulo de elasticidad de al menos aproximadamente 100 Pa y una viscosidad de al menos 20^{-1} s en el medio gastrointestinal, por ejemplo, en agua, FGS/agua 1:8 o FIS.
- 45 Los datos del uso de globos gástricos que ocupan el volumen del estómago, procedimiento que es una práctica común para la pérdida de peso en algunas partes del mundo, indican que se requieren al menos 200 ml de volumen, pero preferentemente 400 ml, para que sean eficaces. Los estudios en animales han demostrado que la cantidad de reducción de la ingesta de alimentos causada por el hidrogel hinchado en el estómago está directamente correlacionada con la cantidad de material que se administró. Basándose en los datos *in vivo*, también se demostró que la cantidad de reducción de la ingesta de alimentos también se ve afectada por la cantidad de hidrogel
- 50 polimérico comestible hinchado en el intestino delgado, que también es "impulsada por el volumen".
- Los estudios han demostrado una correlación directa entre la viscosidad del contenido gastrointestinal y la saciedad. Un material tendría preferentemente propiedades reológicas similares a las de los alimentos digeridos y sería degradable antes de la secreción para lograr la eficacia, pero reduciría al mínimo los eventos adversos. El requisito de un polímero degradable es importante, ya que un polímero no degradable en las cantidades necesarias para iniciar la saciedad (preferentemente al menos 200 ml cuando está hinchado) provocará efectos secundarios adversos y/o no deseados tales como diarrea, deshidratación y estreñimiento. Por lo tanto, contar con materiales que se degraden en el tracto gastrointestinal es importante para la seguridad y el cumplimiento. El hidrogel polimérico comestible es preferentemente al menos parcialmente degradable en el colon y no en el estómago o el
- 60 intestino delgado.
- Por consiguiente, en una realización adicional, el hidrogel polimérico comestible aumenta su volumen en el estómago o el intestino delgado. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible induce saciedad después de la absorción de agua y/o fluidos fisiológicos en el estómago, y se hincha hasta un volumen de al menos 50, 100, 200,
- 65 300, 400, 600 y 800 ml, mientras que, en otras realizaciones, el hidrogel polimérico se hincha hasta aproximadamente 400 ml. La cantidad de hidrogel polimérico comestible administrado depende del volumen

hinchado deseado y del grado en el que el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago, es decir, en presencia de fluido gástrico. Por ejemplo, para conseguir un volumen de 400 ml de hidrogel polimérico comestible hinchado, basta con 4 gramos de un hidrogel polimérico comestible, que se hincha 100 veces en el estómago. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible administrado se hincha al menos aproximadamente 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 veces o más en FGS/agua 1:8.

Se ha de entender que, a menos que se indique lo contrario, las propiedades del hidrogel polimérico comestible mencionadas, tales como las relaciones de hinchamiento, el módulo de elasticidad y la viscosidad, se refieren al hidrogel polimérico comestible en forma pura o purificada, es decir, antes de la adición a materiales alimentarios o al recubrimiento.

La cantidad de hidrogel polimérico comestible administrado depende de la viscosidad deseada y del grado al que el hidrogel polimérico comestible se vuelve viscoso en el estómago y en el intestino delgado, es decir, en presencia de fluidos gástricos o intestinales. Por ejemplo, para conseguir una viscosidad del bolo alimentario superior a 10 s^{-1} y preferentemente superior a 50 s^{-1} , la absorción de material polimérico debe ser del al menos 0,5 % en peso del alimento y del líquido total consumido. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible administrado aumenta la viscosidad del bolo alimentario en el doble en presencia de fluidos gástricos e intestinales. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible aumenta la viscosidad del bolo alimentario en el intestino delgado lo suficiente para retrasar significativamente la absorción de nutrientes.

Preferentemente, tras la ingestión, el hidrogel polimérico comestible mantiene una reología (por ejemplo, módulo de elasticidad) similar a la del alimento masticado o parcialmente digerido para potenciar la saciedad medida mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, una escala analógica visual, o para reducir la ingesta de alimentos, por ejemplo, en al menos un 10 %.

En ciertas realizaciones, la composición del hidrogel polimérico comestible reduce la concentración máxima en el torrente sanguíneo de los hidratos de carbono y las grasas absorbidos, y prolonga su tiempo de absorción al torrente sanguíneo.

En ciertas realizaciones, la composición comprende un hidrogel polimérico comestible que solo se hinchará en el intestino delgado (es decir, no se hinchará en ninguna otra parte del tracto gastrointestinal (GI)). En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se formula de modo que solo se exponga en el entorno de pH del intestino delgado (es decir, a un pH de aproximadamente 6). Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible puede estar recubierto por un material entérico que permanece intacto al pH del estómago, pero que se degrada o se elimina a un pH más alto del intestino delgado. El hidrogel polimérico comestible también se puede recubrir con un material que es eliminado enzimáticamente por enzimas que se encuentran en el intestino delgado, pero no en el estómago.

En ciertas realizaciones, la composición comprende un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el intestino delgado, produciendo un vaciado gástrico más lento y una saciedad prolongada. Por ejemplo, el tiempo de vaciado gástrico puede ser del 20 % al 100 % más largo o más en presencia del hidrogel polimérico comestible que en su ausencia.

En una realización, la invención se refiere a métodos de tratamiento de la obesidad, inducción de pérdida de peso y/o prevención de la ganancia de peso desplazando volumen de líquido y/o creando presión sobre las paredes del intestino delgado de un sujeto de una manera no invasiva, preferentemente, sin crear dolor significativo ni incomodidad fuera de lo normal en el sujeto. Los métodos comprenden la etapa de administrar por vía oral al sujeto un hidrogel polimérico comestible que se hincha en el intestino delgado y aumenta la viscosidad del contenido intestinal. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible puede aumentar la proporción de los semisólidos con respecto a líquidos en el contenido intestinal. En dicha realización, el hidrogel polimérico comestible desplaza un volumen de líquido y/o induce presión sobre las paredes del intestino delgado con el fin de inducir una sensación de saciedad, ya sea directamente o aumentando el tiempo de vaciado gástrico.

En una realización, los métodos descritos en el presente documento implican administrar a un sujeto una composición de la invención que provoca el freno ileal (Maljaars P. W., Peters H. P., Mela D. J., Masclee A. A., "Ileal brake: a sensible food target for appetite control", *Physiol Behav.* 20 de octubre de 2008; 95(3):271-81), liberando así hormonas y neurotransmisores que indican saciedad. Dichas hormonas y neurotransmisores pueden incluir colecistoquininas (CCK), leptina, obestatina, nesfatina-1 y otras señales neurales que pueden inducir saciedad.

En algunas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible crea presión sobre la pared del intestino delgado, aumenta el volumen del contenido del intestino delgado, o ambas cosas. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible reduce el contacto entre el revestimiento del intestino delgado y las partículas de alimento diluyendo el alimento dentro del bolo, retardando de este modo la absorción de los nutrientes en el torrente sanguíneo.

En una realización preferida, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago tras su ingestión, se desplaza al intestino delgado y se mueve hacia el colon, donde se degrada. Preferentemente, la degradación del hidrogel polimérico comestible en el colon libera una cantidad sustancial de su contenido de agua, por ejemplo, al menos aproximadamente el 70, 80, 90 o 95 % del contenido de agua del hidrogel, manteniendo de este modo el equilibrio de fluido del sujeto.

En una realización más preferida, el hidrogel polimérico comestible comprende un polímero aniónico reticulado que no es esencialmente absorbente al pH del fluido gástrico. La ingestión de alimentos provoca un rápido aumento del pH del estómago haciendo que el hidrogel polimérico comestible se hinche en el estómago. A medida que se digiere el alimento, el pH del estómago cae, haciendo que se deshaga el hidrogel polimérico comestible en una forma que pueda moverse hacia el intestino delgado. Al pH del intestino delgado, el hidrogel polimérico comestible se hincha de nuevo, luego se desplaza al colon, donde se degrada, liberando al menos aproximadamente el 70, 80, 90 o 95 % de su contenido de agua.

En algunas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible tiene propiedades reológicas esencialmente similares a las de los alimentos masticados o parcialmente digeridos. En algunas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se combina con un bolo de alimento existente en el estómago o intestino delgado del sujeto para aumentar el volumen del bolo alimentario sin producir un aumento correspondiente en el contenido de energía. Preferentemente, el hidrogel polimérico comestible no tiene esencialmente ningún contenido energético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a hidrogeles poliméricos comestibles con propiedades reológicas esencialmente similares a las de las fibras. En algunas realizaciones, la composición se combina con un bolo de alimento existente en el sujeto para retardar el vaciado del estómago, retrasar la absorción de algunos nutrientes en el intestino delgado y reducir el colesterol en suero. La composición puede, por ejemplo, reducir el colesterol en suero, reducir el riesgo de enfermedad crónica de las enfermedades cardiovasculares (Jacobs D. R., Jr., Meyer K. A., Kushi L. H., Folsom A. R. "Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study". *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(2):248-257; Rimm E. B., Ascherio A., Giovannucci E., Spiegelman D., Stampfer M. J., Willett W. C. "Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men". *JAMA.* 1996; 275(6):447-451; Keenan J. M., Pins J. J., Frazel C., Moran A., Turnquist L. "Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial". *J Fam Pract.* 2002; 51(4):369), del cáncer colorrectal (Trock B., Lanza E., Greenwald P. "Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence". *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82(8):650-661), reducción del riesgo de diverticulosis (una afección relativamente común que se caracteriza por la formación de pequeñas bolsas (divertículos) en el colon) (Korzenik J. R. "Case closed? Diverticulitis: epidemiology and fiber". *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40 Supl. 3:S112-116).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención son fermentadas por bacterias que normalmente colonizan el colon, generando la formación de ácidos grasos de cadena corta beneficiosos (acetato, propionato y butirato) (Kumar, C. M. *et al.* "Modulatory effect of butyric acid-a product of dietary fiber fermentation in experimentally induced diabetic rats", *The Journal of Nutritional Biochemistry*, volumen 13, número 9, páginas 522-527). Se ha demostrado que dichos ácidos grasos de cadena corta reducen el nivel de colesterol en suero, inducen saciedad y protegen contra el cáncer de colon.

En los métodos anteriores, el hidrogel polimérico comestible se puede administrar antes de tomar, por ejemplo, una comida o una merienda, o con alimentos. El hidrogel polimérico comestible se puede administrar, por ejemplo, a la una o dos horas de haber comido, o simultáneamente con el consumo de alimentos. El hidrogel polimérico comestible se puede administrar en una variedad de formas, por ejemplo, como un polvo, en una cápsula, un comprimido o una bolsita, o como componente de un alimento o de una bebida. En el presente documento, se describen formas de dosificación adecuadas, así como alimentos y bebidas modificados.

Alimentos y productos alimenticios

La presente invención se refiere a alimentos y productos alimenticios modificados, incluyendo alimentos preparados con productos alimenticios modificados de la invención, con una densidad energética reducida en comparación con alimentos y productos alimenticios convencionales correspondientes. Así pues, cuando se consumen en el mismo volumen que los alimentos convencionales correspondientes, los alimentos modificados de la invención proporcionan menos calorías mientras que producen un grado esencialmente similar de saciedad en comparación con los alimentos convencionales. Por lo tanto, cuando se consume con una cantidad dada de alimento, el volumen del alimento parcialmente digerido modificado en el estómago y el intestino delgado aumentará y producirá una mayor saciedad.

El término "alimento", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición comestible y sabrosa que se puede ingerir y puede estar en forma cocinada o no cocinada. Los alimentos incluyen cereales calientes y fríos, por ejemplo, harina de avena y cereales; barritas nutricionales, productos horneados, pastas, siropes, purés, dulces, bebidas, batidos, carnes procesadas, alimentos para mascotas, productos lácteos, alimentos congelados tales como helado, yogur congelado; preparados congelado, incluyendo cubitos de hielo; polenta, risoto, humus,

cuscús, etcétera. Un alimento puede estar destinado a los seres humanos, mascotas y/o a uso veterinario, aunque se prefiere el alimento modificado para seres humanos.

5 El término "producto alimenticio", como se usa en el presente documento, se refiere a un material o a una composición que se usa como ingrediente en la preparación de alimentos. Los ejemplos de productos alimenticios que pueden modificarse como se describe en el presente documento incluyen productos alimenticios preparados a partir de granos, cereales, frutas almidonadas y verduras. Los ejemplos adecuados incluyen harinas, tales como harinas preparadas a partir de trigo, arroz, maíz, avena, patata, sorgo, mijo, centeno, triticale y cebada. Otras harinas incluyen harina de sémola, harina Atta, harina de trigo sarraceno, harina de tapioca, harina de arroz integral, 10 harina de arroz glutinoso, harina de tallarines, harina de pasta, harina de castaña, harina de diversos frutos secos, harina de garbanzo, harina de frijol, harina de guisante, harina de espelta y harina de almidón de patata. Los productos alimenticios que pueden modificarse incluyen además almidón de maíz, puré de patata instantáneo, mezclas preparadas para productos horneados, incluyendo pasta de pan, mezclas para tartas, mezclas para panqueques, etc. Los productos alimenticios adicionales que se pueden modificar de acuerdo con la invención incluyen preparados de bulgur, quinoa, triticale, chirivía, plátano, patata, calabaza, calabacín, calabaza de verano, guisantes, maíz, ñames, taro, yuca y pana. Los productos alimenticios preferidos para su uso en la presente invención son productos alimenticios a base de hidratos de carbono.

20 El término "modificado", como se aplica en el presente documento a alimentos y productos alimenticios, se refiere a un alimento o producto alimenticio que incluye un hidrogel polimérico comestible como ingrediente o componente. Un alimento o producto alimenticio modificado puede compararse con el alimento o producto alimenticio correspondiente "convencional" o no modificado, es decir, el alimento o producto alimenticio correspondiente que no incluye el hidrogel polimérico comestible. El hidrogel polimérico comestible tiene una densidad energética inferior a la del alimento o producto alimenticio convencional y, por lo tanto, diluye el contenido energético del alimento o 25 producto alimenticio modificado. Así pues, los alimentos y productos alimenticios modificados de la invención tienen una densidad energética inferior a la de sus homólogos convencionales. Sin embargo, pueden consumirse en el mismo volumen que los alimentos convencionales, logrando así un grado esencialmente similar de saciedad. Además, en ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible se deshidrata en el alimento y se hincha una vez que está en contacto con el contenido del estómago o del intestino delgado, induciendo así una mayor sensación de plenitud con respecto al volumen de alimento consumido. 30

En una realización, la invención se refiere a un hidrogel polimérico comestible, como los descritos en el presente documento, en una forma que se puede usar en cocina. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible se puede secar y moler para producir gránulos, granos o un polvo fino. El hidrogel polimérico comestible también puede 35 proporcionarse en un estado deshidratado, hinchado o parcialmente hinchado, o una combinación de éstos, y en cualquier forma, tal como polvo, gránulos, granos, gel y películas. El hidrogel polimérico comestible puede ser envasado para su venta y uso, por ejemplo, en un recipiente hermético o en bolsa hermética, y está opcionalmente envasado con instrucciones para usar en cocina. En una realización, las instrucciones de uso incluyen recetas que utilizan el hidrogel polimérico comestible. 40

Los alimentos y productos alimenticios modificados de la invención incluyen preferentemente un ingrediente de hidrato de carbono, tal como un ingrediente de hidrato de carbono digerible. Preferentemente, en dichos alimentos y productos alimenticios modificados, el hidrogel polimérico comestible reemplaza al menos una parte de al menos un ingrediente de hidrato de carbono. En particular, se prefiere que el hidrogel polimérico comestible reemplace al 45 menos una parte del hidrato de carbono digerible con respecto al alimento o producto alimenticio convencional. Por lo tanto, en dicha realización, el alimento o producto alimenticio modificado tiene un contenido en hidratos de carbono digeribles reducido en comparación con el alimento o producto alimenticio convencional correspondiente.

50 En una realización, el alimento modificado comprende un hidrogel polimérico comestible hinchado o hidratado. En dicha realización, el hidrogel polimérico comestible se añade como ingrediente durante la preparación del alimento en estado hinchado, o se añade en un estado deshidratado o parcialmente hinchado, y luego se hincha durante la preparación del alimento. En una realización, el hidrogel polimérico comestible se forma durante la preparación del alimento. En dicha realización, el/los polímero/s y los componentes del agente reticulante del hidrogel polimérico comestible se añaden a uno o más ingredientes del alimento durante la preparación del alimento, dando como 55 resultado la formación del hidrogel polimérico comestible durante el proceso de preparación, por ejemplo, mientras se cocina.

60 En una realización, la invención proporciona un alimento que comprende un hidrogel polimérico comestible, en el que el hidrogel polimérico comestible está presente en el alimento en un estado deshidratado. En dicha preferida, el hidrogel polimérico comestible se hincha en el estómago y/o intestino delgado tras su ingestión. El hidrogel polimérico comestible deshidratado está opcionalmente recubierto con una barrera contra la humedad para prevenir o inhibir la absorción de humedad por el hidrogel durante la preparación y/o el almacenamiento del alimento.

65 En una realización, la invención proporciona un método de preparación de un alimento o producto alimenticio que comprende un hidrogel polimérico comestible, que comprende poner en contacto un polímero con un agente

reticulante en presencia de uno o más ingredientes adicionales, formando así el alimento o producto alimenticio que comprende el hidrogel polimérico comestible.

5 En una realización, la invención proporciona un producto alimenticio que se puede usar para preparar un alimento modificado de la invención, comprendiendo el producto alimenticio un hidrogel polimérico comestible. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible se puede secar y triturar hasta un tamaño de partícula fina y añadirse a harina, por ejemplo, a cualquiera de las harinas descritas anteriormente, para producir harina modificada. El hidrogel polimérico comestible también se puede añadir a la harina en otras formas, incluyendo gránulos, granos y películas. La cantidad de hidrogel polimérico comestible de la harina modificada puede variar, pero normalmente estará en el intervalo del 5 al 55 % en peso. La harina modificada se puede envasar junto con instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden incluir recetas para preparar un alimento modificado. Las harinas modificadas de la invención pueden usarse en mezclas envasadas para productos horneados, tales como mezclas para tartas, mezclas para pan, mezclas para galletas y mezclas para panqueques, y en pastas envasadas tales como masa de pan y masa para galletas. Como alternativa, las mezclas modificadas y las masas se pueden preparar añadiendo 10 harina convencional a los otros ingredientes en una cantidad reducida, por ejemplo, del aproximadamente 5 % al aproximadamente 55 % menos en comparación con una mezcla convencional, preparándose el resto con el hidrogel polimérico comestible molido o en película. Las harinas, mezclas y pastas modificadas de la invención se pueden usar para preparar cualquier artículo alimentario en el que se use harina, incluyendo productos horneados tales como panes, tartas, molletes, pastas, cereales de desayuno, pastas, pudines y salsas.

20 Como alternativa, dichos alimentos modificados se pueden preparar reduciendo la cantidad de harina usada en el alimento convencional correspondiente, estando la diferencia compuesta con el hidrogel polimérico comestible, presente en un estado deshidratado, hinchado o parcialmente hinchado, o una combinación de los mismos, y en cualquier forma, tal como polvo, gránulos, granos, películas, etc.

25 La invención proporciona además alimentos modificados que incluyen un hidrogel polimérico comestible como ingrediente. Los alimentos modificados preferidos incluyen alimentos que tienen una base de hidratos de carbono, incluyendo alimentos preparados a partir de granos, cereales y/o verduras almidonadas. En una realización, el hidrogel polimérico comestible reemplaza al menos una parte, por ejemplo, del aproximadamente 5 % al aproximadamente 55 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 20 % o del 5 % al 10 % del contenido de hidratos de carbono, con respecto al alimento convencional correspondiente. Los alimentos modificados con una base de hidratos de carbono incluyen productos horneados, panes, galletas, galletas saladas, pastas, cereales, incluyendo cereales para desayuno calientes y fríos, alimentos a base de patata, incluyendo puré de patata y patatas fritas, barras nutricionales, suplementos nutricionales, bebidas, incluyendo bebidas nutricionales y batidos.

35 La invención también proporciona métodos de producción de un alimento o producto alimenticio modificado. El método comprende reemplazar al menos una parte del contenido de hidratos de carbono de un alimento o producto alimenticio con un hidrogel polimérico comestible, formando de este modo el alimento o producto alimenticio modificado. La parte del contenido de hidratos de carbono se puede reemplazar retirando la parte del alimento o producto alimenticio o de uno o más ingredientes usados para preparar el alimento o producto alimenticio, y reemplazándola con el hidrogel polimérico comestible, preferentemente en un volumen que sea esencialmente similar al volumen de la parte eliminada. Por ejemplo, se puede preparar pan modificado usando harina modificada de la invención o reemplazando al menos una parte de la harina de la receta de pan convencional por un hidrogel polimérico comestible.

40 En una realización, el alimento modificado de la invención es un alimento para mascotas, por ejemplo, un alimento para perros o gatos u otras mascotas mamíferas. El alimento para mascotas puede ser un pienso seco para mascotas en forma de fragmentos o gránulos que incluyan un hidrogel polimérico comestible como ingrediente. En otra realización, el alimento para mascotas seco se mezcla con gránulos del hidrogel polimérico comestible en forma hidratada o deshidratada. En otra realización, el alimento para mascotas es un alimento húmedo, tal como un alimento para mascotas enlatado que comprende un hidrogel polimérico comestible. La invención también proporciona un hidrogel polimérico comestible en forma hidratada o deshidratada, que es adecuado para mezclarse con un alimento para mascotas. Por ejemplo, la mezcla de un alimento para mascotas húmedo con un hidrogel polimérico comestible aumenta el volumen del alimento sin aumentar esencialmente su valor calórico.

55 En una realización, el alimento modificado de la invención proporciona beneficios nutricionales significativos en forma de fibra, hidrato de carbono, proteína, vitaminas, minerales y/o grasas y aceites saludables solubles y/o insolubles. El alimento modificado es también preferentemente sabroso con un sabor y una textura apetecibles.

60 En una realización, el alimento modificado proporciona un vehículo conveniente para la sustitución de una comida o un tentempié diseñado para su uso por parte de personas que buscan perder peso. Mientras que los consumidores expresan su preferencia por tentempiés y otros alimentos que son más saludables y que pueden ayudarles a controlar su forma y peso y otros objetivos de salud, muestran poca inclinación hacia sacrificar las propiedades organolépticas de sus comidas o tentempiés favoritos. Por lo tanto, los alimentos modificados preferidos de la invención son sabrosos.

65

En una realización, el alimento modificado de la invención es una barrita nutricional. Las barritas modificadas de la invención representan una mejora con respecto a las barritas convencionales.

5 Los alimentos modificados de la invención tales como las barritas nutricionales pueden incluir una variedad de ingredientes alimentarios además de un hidrogel polimérico comestible. Dichos ingredientes alimentarios incluyen hidratos de carbono, fibra, proteínas, grasas y aceites, edulcorantes y aromatizantes, y vitaminas y minerales.

10 En una realización, el alimento modificado es un cereal caliente o frío, o una barrita nutricional. El cereal puede ser un cereal frío que comprende trigo, maíz, avena, arroz u otros granos, tales como copos de maíz y otros cereales conocidos en la técnica. El cereal también puede ser un cereal caliente que comprende trigo, maíz, avena, arroz u otros granos, tales como harina de avena.

15 En otras realizaciones, el alimento modificado es un producto lácteo tal como yogur o queso, incluyendo quesos blandos, tales como queso crema, requesón y queso americano procesado. Los productos lácteos modificados de la invención tienen una densidad energética reducida en comparación con sus homólogos convencionales, conservando al mismo tiempo la textura y/o las propiedades organolépticas de los alimentos convencionales. El hidrogel polimérico comestible puede añadirse a alimentos tales como yogur para proporcionar sabor y/o textura, por ejemplo, como sustituto de trozos de fruta. El hidrogel polimérico comestible puede, por ejemplo, hincharse en una solución acuosa que comprende un agente aromatizante adecuado, tal como un aroma de fruta.

20 En otra realización, el alimento modificado es un postre tal como un sirope, pudín, mouse, helado, yogur congelado o natillas.

25 La invención proporciona además métodos de producción de los alimentos modificados de la invención. Los alimentos modificados se pueden preparar usando procesos y recetas convencionales, pero con la adición del hidrogel polimérico comestible como ingrediente adicional o como sustituto de todo o parte de otro ingrediente. El hidrogel polimérico comestible puede mezclarse bien en todo el alimento modificado, o puede incluirse en una parte diferenciada de la composición, por ejemplo, como un recubrimiento, o en partículas o perlas. Los alimentos pueden estar crudos o cocidos, por ejemplo, horneados, fritos, asados o tostados.

30 En una realización, el hidrogel polimérico comestible es un ingrediente en componentes de un alimento, tales como galletas o trozos de chocolate (por ejemplo, virutas de chocolate o trozos de chocolate). Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible se puede añadir como un polvo al chocolate fundido que después se enfría para formar trozos o recubrimientos de chocolate que comprenden el hidrogel polimérico comestible.

35 En otra realización, el hidrogel es uno de los componentes del propio alimento.

40 En otra realización, el alimento modificado, tal como una barrita o una galleta, se prepara mediante cocinado, preferentemente por horneado. En dicho método, se prepara una masa o pasta que comprende el hidrogel polimérico comestible y otros ingredientes tales como un ingrediente de hidrato de carbono, una grasa o un aceite, un ingrediente proteico y aromatizante. Con esta masa se pueden formar galletas individuales o barritas o una forma de mayor tamaño a partir de la que se pueden cortar barritas o galletas individuales antes o después de hornear. Tras el horneado, las barritas o galletas se pueden recubrir opcionalmente con un recubrimiento convencional, tal como un recubrimiento fundido, que incluye chocolate fundido o vainilla, nueces, muesli u otros recubrimientos conocidos en la técnica.

45 En otra realización, el método de producción de un alimento modificado de la invención no implica cocinar ni calentar. Este método tiene la ventaja de evitar la destrucción de las vitaminas y los minerales sensibles al calor. Además, en este proceso, los requisitos energéticos y los tiempos de procesamiento se reducen. Dicho proceso puede ser un proceso discontinuo o un proceso continuo. En una realización para la producción de una barrita, el proceso es un proceso continuo en el que primero se combinan los ingredientes. Los ingredientes se pueden combinar mezclando, siempre que cuando los ingredientes incluyen trozos de muesli, galletas, etcétera que se pretende que permanezcan intactos, el proceso de mezclado mantenga esencialmente la integridad de estos trozos. Los ingredientes combinados se transfieren sobre una cinta transportadora y a tolvas que van a un extrusor de barra de tipo confitería convencional, tal como un extrusor de barra Werner-Lahara, que tiene rodillos opuestos que fuerzan la mezcla a través de un troquel para formar el extrudido o núcleo. La extrusión se realiza preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente. La forma extruida preferida es una barrita rectangular, pero pueden fabricarse otras barritas conformadas, conocidas en la técnica de las barritas de tentempié, tales como barritas de forma cilíndrica y semicilíndrica usando troqueles de extrusión apropiados.

60 El producto extruido se corta en trozos de tamaño de ración individual usando un medio de corte adecuado, tal como un cortador de tipo guillotina o un cortador de alambre, por ejemplo, de una manera convencional. El material extruido se corta preferentemente para producir una barrita del tamaño deseado.

65 El proceso de preparación de las barritas o galletas de la invención puede incluir además la etapa de recubrir las barritas o galletas, por ejemplo, envolviéndolas, pulverizándolas o sumergiéndolas en un material de recubrimiento

tal como un material de recubrimiento fundido, por ejemplo, chocolate fundido. El material de recubrimiento fundido puede ser igual o diferente de la barrita recubierta. El recubrimiento superficial se deja enfriar, preferentemente mediante enfriamiento en un túnel de refrigeración, para solidificar el material del recubrimiento. El producto recubierto puede cubrirse con una cobertura convencional, tal como el muesli o nueces molidas de manera convencional.

Los alimentos modificados, tales como las barritas nutricionales o galletas, pueden envasarse entonces, preferentemente, en una película laminada de aluminio de envasado de grado alimentario convencional. El envasado en una película laminada de aluminio preserva el contenido de humedad del producto e impide que el hidrogel polimérico comestible absorba la humedad ambiental y el hinchamiento antes de la ingestión tras el almacenamiento durante un período prolongado de tiempo. El interior del envase puede lavarse abundantemente con un gas inerte, tal como nitrógeno, de una manera convencional para reducir el contenido de oxígeno del envase.

En una realización, un alimento modificado de la invención tiene bajo contenido de humedad, por ejemplo, inferior al aproximadamente 10 % en peso, pero es de sabor masticable y húmedo. En una realización, el alimento es estable en almacenamiento durante al menos 6 a 12 meses en condiciones no refrigeradas.

Los cereales de desayuno calientes o fríos modificados de la invención se pueden preparar recubriendo los trozos de cereal, tales como copos, con el hidrogel polimérico comestible. El hidrogel polimérico comestible también puede añadirse al cereal como trozos distintas, opcionalmente combinadas con uno o más ingredientes alimentarios, tales como nueces, azúcares, etc. El hidrogel polimérico comestible también puede añadirse como un componente integral del cereal, por ejemplo, en un cereal horneado, que se añade a la masa o pasta antes del horneado. El hidrogel polimérico comestible puede recubrirse con una barrera contra la humedad, recubrirse parcialmente con una barrera contra la humedad o no recubrirse.

Para los cereales calientes modificados de la invención, el hidrogel polimérico comestible puede usarse para recubrir trozos de cereal y se puede deshidratar, hinchar parcialmente o hinchar para crear un mayor volumen y un volumen reducido.

En una realización, la invención proporciona una bebida que comprende un ácido, tal como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico o fosfato monopotásico, y un hidrogel polimérico comestible sensible al pH. Preferentemente, el pH de la bebida es preferentemente de 4 o inferior, y más preferentemente de entre 2,5 y 4. Los hidrogeles poliméricos comestibles adecuados incluyen hidrogeles poliméricos comestibles que comprenden un polímero poliácido tal como los descritos anteriormente. Dichos hidrogeles poliméricos comestibles no absorberán cantidades significativas de agua a un pH bajo de la bebida, pero absorberán el fluido del estómago, en particular, cuando el pH del estómago aumenta de inmediato durante una comida. La bebida se puede aromatizar, por ejemplo, con aroma de frutas o zumos de frutas. La bebida también puede contener nutrientes tales como vitaminas y minerales, proteínas, electrolitos y/o azúcares tales como sacarosa o glucosa. Dichos nutrientes pueden ser proporcionados por un ingrediente de zumo de fruta o añadirse como nutrientes purificados o mezclas de nutrientes. La bebida puede comprender otros aromas, incluyendo edulcorantes artificiales, y colores naturales y/o artificiales. Las bebidas de la invención se pueden comercializar como listas para beber, o como un concentrado o polvo al que el consumidor añade agua.

En una realización, la presente invención proporciona una bebida que es capaz de proporcionar un suministro de agua y minerales de larga duración al intestino delgado para una hidratación prolongada. Este resultado se consigue añadiendo microesferas de hidrogel polimérico comestible hinchadas a la bebida. El hidrogel polimérico comestible se ingiere junto con la bebida y, una vez en el intestino delgado, suministra el líquido y las sales bajo un gradiente de concentración. El hidrogel polimérico comestible se expulsa luego con las heces.

Para proporcionar este producto, la adición de partículas de hidrogel o microesferas en el estado deshidratado se envasa protegida del líquido, por ejemplo, bajo el tapón (Figura 1). Las microesferas de hidrogel se cargan opcionalmente con aditivos, tales como proteínas, sales y/o moléculas destinadas a su administración por vía oral. Antes de beberlo, se rompe el recipiente bajo el tapón, liberando el hidrogel polimérico comestible en el líquido donde empieza a hincharse (Figura 2). La liberación de los aditivos comienza, primero en la masa líquida, y luego a través del paso por el tracto gastrointestinal.

La cantidad de hidrogel polimérico comestible almacenado cambia en función del tiempo de hidratación y de la carga de sales y nutrientes deseada. Sin embargo, la cantidad máxima de hidrogel polimérico comestible almacenada en la botella será modulada de manera que no será capaz de absorber toda la fase líquida, con el fin de crear una suspensión de microperlas en lugar de un gel a granel.

Una segunda aproximación a este campo de aplicación particular consiste en el uso de una bebida u otro alimento líquido, semilíquido o congelado como portador para el material de hidrogel polimérico comestible, creando un efecto de agente formador de volumen (Figura 3). Los alimentos adecuados incluyen productos lácteos, tales como yogur, helado, yogur congelado, crema congelada y sopas, con este fin, el hidrogel polimérico comestible, en forma seca, se recubre de una proteína o una película macromolecular u otra barrera protectora contra la humedad adecuada,

que no se disuelve en el agua ni en soluciones acuosas, impidiendo así que el hidrogel se hinche en el líquido antes de la ingestión. Una vez que el hidrogel polimérico comestible alcanza el estómago, el recubrimiento se disuelve o se digiere, y el hidrogel polimérico comestible comienza a hincharse, aumentando así la viscosidad del líquido presente en el estómago. Además, mediante esta protección del recubrimiento, el material puede ingerirse en cantidades elevadas sin la necesidad de tragar un gran número de cápsulas rellenas de xerogel.

Hidrogeles poliméricos comestibles

Los hidrogeles poliméricos comestibles de la presente invención se seleccionan de un grupo que consiste en homopolímeros, copolímeros, mezclas de polímeros, polímeros reticulados, mezclas de polímeros, polímeros superporosos, polímeros interpenetrantes, polímeros superabsorbentes y materiales compuestos poliméricos. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible es un hidrogel polimérico comestible superabsorbente. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible tiene propiedades reológicas similares a las de los alimentos masticados o triturados mezclados con fluido gástrico o intestinal.

Un "hidrogel polimérico comestible", como se usa esta expresión en el presente documento, es un polímero hidrófilo reticulado capaz de absorber agua y soluciones acuosas en cantidades que son muchas veces el peso del polímero seco. La expresión hidrogel polimérico comestible se refiere a cualquier estado de hidratación del polímero reticulado, desde el estado seco o "xerogel", hasta el estado de gel totalmente hidratado. Un experto en la materia comprenderá que el estado de hidratación deseado de un hidrogel polimérico comestible depende de su uso pretendido. Por ejemplo, en los métodos descritos anteriormente, en los que el hidrogel polimérico comestible se hincha tras la administración oral, el hidrogel polimérico comestible se administra en un estado esencialmente deshidratado, es decir, un estado que retiene esencialmente toda la capacidad de absorción del hidrogel polimérico comestible. Un hidrogel polimérico comestible "deshidratado" retiene al menos aproximadamente el 70, 80, 90, 95, 98 o 99 %, o más, de su capacidad de absorción. Un hidrogel polimérico comestible deshidratado, por ejemplo, normalmente es inferior al 25 % de agua en peso, preferentemente inferior al aproximadamente 10 % de agua en peso y más preferentemente del aproximadamente 5 % o menos de agua en peso.

La expresión "hidrogel polimérico comestible", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrogel polimérico en cualquier estado de hidratación, que (1) se produce mediante la reticulación de un polímero, tal como un polímero comestible, con un agente de reticulación, por ejemplo, un agente de reticulación comestible y/o (2) un polímero hidrófilo reticulado con un ácido policarboxílico. Preferentemente, un hidrogel polimérico comestible se prepara a partir de materiales comestibles, tales como materiales de calidad alimentaria, o materiales que generalmente se consideran seguros ("GRAS") según lo definido por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU., o un aditivo alimentario definido por la Unión Europea. Un hidrogel polimérico comestible se prepara a partir de materiales comestibles si procede de la reticulación de un polímero GRAS o de calidad alimentaria con un agente de reticulación. Preferentemente, un hidrogel polimérico comestible se degrada en el colon, pero no se degrada en el estómago ni en el intestino delgado. Un hidrogel polimérico comestible tiene reticulaciones biodegradables, una estructura principal biodegradable o, preferentemente, ambas cosas.

Un "polímero comestible" es un polímero que tiene una estructura principal biodegradable.

Un "agente de reticulación comestible" es un agente de reticulación que forma reticulaciones biodegradables con el polímero, y los productos de degradación de la reticulación son seguros para el consumo.

El término "biodegradable", como se usa en el presente documento, se refiere a material que se degrada, parcial o totalmente, dentro del tracto gastrointestinal de un sujeto al que se ha administrado por vía oral. Dicha degradación se produce durante el tiempo de residencia del material dentro del tracto gastrointestinal y se produce preferentemente dentro del colon. Preferentemente, el grado de degradación es suficiente para liberar al tracto gastrointestinal o al colon del sujeto al menos el 70, 80 o 90 % o más del líquido absorbido en el hidrogel polimérico comestible.

No es necesario que todos los materiales usados en la síntesis del hidrogel polimérico comestible, por ejemplo, los disolventes, sean comestibles. Sin embargo, se prefiere que dichos materiales no comestibles estén esencialmente ausentes del hidrogel polimérico comestible. Por ejemplo, cualquier disolvente orgánico que no sea comestible usado en la preparación del hidrogel polimérico comestible debería eliminarse esencialmente de los materiales antes de su uso. Ciertos bajos niveles de residuos no materiales pueden ser aceptables dependiendo de su identidad, como es conocido en la técnica.

El polímero que es reticulable para producir los hidrogeles poliméricos comestibles de uso en el presente documento es la carboximetilcelulosa. El agente de reticulación es el ácido cítrico. El polímero también se puede reticular directamente, por ejemplo, según lo descrito en el documento la solicitud de patente publicada de EE.UU. n.º 2008/0227944.

Estructuralmente, los hidrogeles poliméricos comestibles son configuraciones macromoleculares bidimensionales o tridimensionales. Se producen a través de varios métodos incluyendo, pero sin limitación: a) síntesis a partir de

monómeros (polimerización de reticulación); b) síntesis a partir de polímeros y polimerización auxiliar (polimerización por injerto y reticulación); c) síntesis a partir de polímeros y adyuvantes no polimerizables (polímeros reticulantes); d) síntesis a partir de polímeros con fuentes de energía (polímeros reticulantes sin adyuvantes) y e) síntesis a partir de polímeros (reticulación mediante interconexión polímero-polímero reactiva). Las materias primas y la tecnología usadas en la síntesis son los principales factores de las propiedades clave de los hidrogeles y su selección de aplicaciones.

Hay una serie de métodos conocidos para la obtención de materiales absorbentes de alta pureza para medios acuosos con configuraciones poliméricas tridimensionales para posibles aplicaciones en el campo farmacéutico y/o médico: a) métodos químicos: intercomplejación iónica y/o coordinativa (es decir, patente de EE.UU. n.º 4.570.629, concedida a Widra, y patente de EE.UU. n.º 5.153.174, concedida a Band *et al.*); reticulación con oligómeros o polímeros reactivos que tienen grupos reactivos con dobles enlaces o anillos (es decir, patente de EE.UU. n.º 5.489.261, concedida a Franzblau *et al.*) y patente de EE.UU. n.º 5.863.984, concedida a Doillon *et al.*); reticulación con radiación (es decir, patente de EE.UU. n.º RE33.997, concedida a Kuamz *et al.*, patente de EE.UU. n.º 4.264.155, concedida a Miyata; y patente de EE.UU. n.º 5.948.429, concedida a Bell *et al.*); y b) métodos físicos: reticulación con microondas (es decir, patentes de EE.UU. n.º 5.859.077 y 6.168.762, concedidas a Reichman *et al.*); liofilización (es decir, patentes de EE.UU. n.º 5.676.967, concedidas a Williams *et al.*, y 5.869.080, concedida a McGregor *et al.*); y deshidrotermo-reticulación (es decir, patente de EE.UU. n.º 4.837.285, concedida a Berg *et al.*, patente de EE.UU. n.º 4.950.485, concedida a Akhtar *et al.*, y patente de EE.UU. n.º 4.971.954, concedida a Brodsky *et al.*).

En realizaciones preferidas, el hidrogel polimérico comestible es sensible al pH, es decir, su capacidad fluida es una función del pH. Dichos hidrogeles poliméricos comestibles incluyen los formados a partir de polímeros polibásicos o poliácidos. Los hidrogeles poliméricos comestibles que comprenden polímeros poliácidos presentarán mayor capacidad de fluido a pH alto que a pH bajo. Cuando se consumen con o como un componente de los alimentos, dichos hidrogeles poliméricos comestibles se hincharán a medida que el pH del estómago aumenta tras la introducción del alimento, y luego se desharán al menos parcialmente cuando el pH del estómago caiga tras la digestión del alimento. En una realización, el hidrogel polimérico comestible se deshace en el estómago lo suficiente para liberar al menos el 50 % de su contenido de fluido. Una vez que el hidrogel polimérico comestible se ha deshecho, será eliminado al intestino delgado mediante el mecanismo de eliminación del estómago. Preferentemente, las partículas de hidrogel polimérico comestible se deshacen en el estómago hasta un tamaño inferior a 2 mm, permitiéndoles pasar a través del píloro, el esfínter localizado en la unión del estómago y el intestino delgado. Debido al pH neutro del tracto gastrointestinal superior, dicho hidrogel polimérico comestible se hinchará en el intestino delgado durante un período de tiempo suficiente para reducir significativamente la absorción de los azúcares y las grasas y, por lo tanto, potenciar la saciedad y el control glucémico, antes de encogerse lo suficiente en el colon para la excreción del organismo. Dicho encogimiento puede ocurrir, por ejemplo, por degradación del hidrogel polimérico comestible a través de la pérdida de reticulaciones, produciendo la liberación de fluido y una disminución de volumen suficiente para la excreción del organismo. La liberación de agua tras la degradación del polímero puede ayudar a prevenir la diarrea y la deshidratación.

Los hidrogeles poliméricos comestibles útiles en los productos y los métodos de la invención tienen preferentemente una relación de hinchamiento de al menos aproximadamente 40. La relación de hinchamiento (SR) es una medida de la capacidad del hidrogel polimérico comestible para absorber agua. La SR se obtiene a través de mediciones del hinchamiento en el equilibrio (usando, por ejemplo, una microescala de Sartorius (Sartorius A. G., Goettingen, Alemania) con una sensibilidad de 10⁻⁵) y se calcula mediante la siguiente fórmula:

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

en la que W_s es el peso del hidrogel polimérico comestible tras la inmersión en agua destilada (FGS/agua 1:8 o FIS) durante 1 hora, y W_d es el peso del hidrogel polimérico comestible antes de la inmersión, habiéndose secado previamente el hidrogel polimérico comestible con el fin de eliminar cualquier agua residual. A menos que se indique otra cosa, la expresión "relación de hinchamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a una medición realizada en agua destilada como medio de hinchamiento, y se determina como se describe en el Ejemplo 32C.

En realizaciones preferidas, el hidrogel polimérico comestible tiene una SR de al menos aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90 o aproximadamente 100. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible tiene una 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 otras realizaciones, el hidrogel polimérico comestible tiene una SR de aproximadamente 40 a aproximadamente 200, de aproximadamente 40 a aproximadamente 250, de 40 a aproximadamente 300 o de 100 a aproximadamente 500. En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible tiene una SR de hasta 150, 200, 250, 300, 400, 500 o superior. Todos los intervalos de SR limitados por cualquiera

de los límites inferiores y cualquiera de los límites superiores establecidos en el presente documento se contemplan en la presente invención.

5 En ciertas realizaciones, el hidrogel polimérico comestible puede absorber una cantidad de fluido intestinal o fluido gástrico que es al menos aproximadamente 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 o más veces su peso seco. La capacidad del hidrogel polimérico comestible para absorber dichos fluidos se puede ensayar usando medios convencionales incluyendo ensayos con muestras de fluidos corporales obtenidas de uno o más sujetos, o con fluidos corporales simulados, tales como fluido gástrico simulado. En ciertas realizaciones preferidas, los hidrogeles poliméricos comestibles pueden absorber cantidades significativas de FIS o un fluido preparado combinando un volumen de fluido gástrico simulado (FGS) con ocho volúmenes de agua. El FGS y el FIS se pueden preparar usando procedimientos de soluciones de ensayo USP que son conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los hidrogeles poliméricos comestibles de la invención pueden absorber al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 o más veces su peso seco de FGS/agua 1: 8 y/o FIS.

15 El módulo de elasticidad de un material es una descripción matemática de la tendencia de un objeto o de una sustancia para ser deformada elásticamente (es decir, de manera no permanente) cuando se le aplica una fuerza. A menos que se indique lo contrario, la expresión "módulo de elasticidad", como se usa en el presente documento, se refiere a una medición realizada en agua destilada como medio, y se determina como se describe en el Ejemplo 32A. Los hidrogeles poliméricos comestibles preferidos de uso en el presente documento tienen un módulo de elasticidad de al menos aproximadamente 100 Pa, 200 Pa, 300 Pa, 400 Pa o superior en agua destilada medido mediante el método del Ejemplo 32A.

25 La viscosidad es una medida de la resistencia de un fluido que está siendo deformado ya sea por esfuerzo de cizalla o tensión extensional (una tensión que se aplica paralela o tangencial a una cara de un material). A menos que se indique lo contrario, el término "viscosidad" de un material, tal como un hidrogel polimérico comestible, se refiere a un valor determinado en agua destilada usando el protocolo descrito en el Ejemplo 32B. Los hidrogeles poliméricos comestibles preferidos de uso en la presente invención tienen una viscosidad de al menos aproximadamente 15 s^{-1} , 30 s^{-1} , 50 s^{-1} o 100 s^{-1} , medida usando el método del Ejemplo 32.

30 En una realización, el hidrogel polimérico comestible de uso en el presente documento tiene una relación de hinchamiento superior a 40, un módulo de elasticidad de al menos 200 Pa y una viscosidad de al menos 30 s^{-1} .

35 El hidrogel polimérico comestible se usa preferentemente en forma de partículas o polvo. Las partículas de hidrogel polimérico comestible pueden ser de una variedad de tamaños, pero normalmente estarán en el intervalo de aproximadamente 1-1.000 μm . Preferentemente, los tamaños de partícula estarán en el intervalo de aproximadamente 10-800 μm y más preferentemente de aproximadamente 50-600 μm . Se puede seleccionar un intervalo de tamaños de partícula apropiado para un determinado uso por un experto en la materia.

40 Cuando se hincha, el hidrogel polimérico comestible puede tener propiedades reológicas variables dependiendo de la naturaleza del alimento modificado. Por ejemplo, en una composición sólida tal como una barrita o un producto horneado, el polímero hinchado puede ser firme para coincidir con las propiedades reológicas del alimento. Las propiedades reológicas del hidrogel polimérico comestible pueden ajustarse controlando el grado de reticulación. Por ejemplo, un hidrogel altamente reticulado será más rígido y normalmente también tendrá una capacidad de absorción de agua reducida en comparación con un hidrogel ligeramente reticulado. Así pues, el hidrogel polimérico comestible puede ser manipulado para proporcionar un equilibrio de las propiedades reológicas deseadas y la absorbencia deseada.

45 En una realización, el hidrogel polimérico comestible deshidratado se recubre con una barrera contra la humedad antes de su uso en la preparación de los alimentos modificados de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona un hidrogel polimérico comestible que está recubierto con una capa de humedad. Esta capa es impermeable o resistente para prevenir o inhibir la absorción y el hinchamiento de agua del hidrogel polimérico comestible durante el almacenamiento, ya sea solo o como componente de un alimento modificado de la invención y/o al contacto con la saliva. Se ha encontrado que el transporte de agua entre componentes con un contenido de humedad diferente en un alimento compuesto se puede prevenir, al menos inhibir, usando una capa de recubrimiento entre los dos componentes. Como los hidrogeles poliméricos comestibles de la invención son higroscópicos, es deseable recubrirlos.

50 La industria farmacéutica ha realizado extensas investigaciones en el campo de las barreras contra la humedad para recubrir píldoras. Por ejemplo, la solicitud de patente británica 756082 desvela que se puede reducir la sensibilidad a la humedad de los comprimidos mezclando ingredientes en polvo sensibles a la humedad con una solución de una prolamina en alcohol y luego procesar los polvos recubiertos en comprimidos.

55 La goma laca es un biopolímero de uso común en la aplicación de un recubrimiento de barrera contra la humedad en los alimentos, y se usa a menudo en combinación con hidroxipropilcelulosa (documento US 4.820.533). La combinación de goma laca con prolamina se ha usado también para este fin (documento EP 0 090 559). En la solicitud de patente WO 95/23520, se describe una composición de helado en la que están presentes partículas de

- azúcar, encapsuladas en una capa de grasa de mantequilla. Las partículas de azúcar son muy pequeñas ($> 100 \mu\text{m}$). Debido a la capa de grasa de mantequilla, se evita que el azúcar se disuelva en el helado. El documento US 2006/0286264 detalla el recubrimiento de partículas con triglicéridos con una longitud de cadena de ácidos grasos y un contenido de sólidos específicos. El documento US 2002/0146495 describe la composición de barrera contra la
- 5 humedad para formar una barrera contra la humedad para productos alimenticios, especialmente para aplicaciones de horneado, que comprende aceite comestible de bajo punto de fusión y grasa comestible de alto punto de fusión. El documento EP0471558 describe la creación de una barrera de humedad a partir de un biopolímero tal como caseinato sódico y lípidos.
- 10 Otros recubrimientos para productos alimenticios están exentos de la sensación "cérea" en boca, que permanecen sólidos a temperatura ambiente, pero que se funden enormemente a temperatura corporal y con un intervalo de fusión que puede controlarse dentro de estrechos límites. En una realización, el recubrimiento comprende uno o más de los otros ingredientes tales como aceites, proteínas o grasas, usados en la preparación del producto alimenticio.
- 15 Se pueden emplear todas las técnicas anteriores y otras conocidas en la materia para recubrir las partículas de hidrogel polimérico comestible utilizando técnicas conocidas en la materia tales como el recubrimiento por pulverización, granulación (solidificación por pulverización), recubrimiento de lecho fluido, recolección, dispersión, pulverización, chorreo, atomización, inmersión, cepillado y/o laminado.
- 20 Preparación de hidrogeles poliméricos comestibles
- En realizaciones preferidas, los hidrogeles poliméricos comestibles para su uso en la invención pueden prepararse mediante un método que comprende la reticulación de una solución acuosa que comprende carboximetilcelulosa con ácido cítrico, produciendo así el hidrogel polimérico comestible.
- 25 La reacción de reticulación se realiza preferentemente a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura superior a la temperatura ambiente ($25 \text{ }^\circ\text{C}$). La reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente $30 \text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $300 \text{ }^\circ\text{C}$ o superior, preferentemente de aproximadamente $50 \text{ }^\circ\text{C}$ a $140 \text{ }^\circ\text{C}$. En una realización, mientras que la reacción de reticulación se realiza a una temperatura elevada, la solución de reacción se concentra mediante la eliminación de agua. La eliminación del agua se puede conseguir, por ejemplo, por
- 30 evaporación. En una realización, se elimina una fracción del agua. En otra realización, se elimina esencialmente toda el agua, produciendo de este modo un residuo seco. Opcionalmente, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura elevada durante un período de tiempo posterior a la eliminación del agua hasta la sequedad.
- 35 La carboximetilcelulosa se puede usar en la forma de ácido, o como una sal con un catión adecuado, tal como sodio, potasio o calcio.
- El método puede incluir además las etapas de purificación del hidrogel polimérico comestible, por ejemplo, lavando el hidrogel polimérico comestible en un disolvente polar tal como agua, un disolvente orgánico polar, por ejemplo, un
- 40 alcohol tal como metanol o etanol, o una combinación de los mismos. El hidrogel polimérico comestible sumergido en el disolvente polar se hincha y libera cualquier componente, tal como subproductos o ácido policarboxílico sin reaccionar que no se incorporó a la red polimérica. Se prefiere el agua como disolvente polar, prefiriéndose aún más el agua destilada. El volumen de agua necesario para alcanzar el grado máximo de hinchamiento del gel es de aproximadamente 10 a 20 veces mayor que el volumen inicial del propio gel. La importancia de evitar la presencia
- 45 de cualquier subproducto tóxico en el proceso de síntesis se hace evidente cuando se tienen en cuenta las cantidades sustanciales de agua implicadas a escala industrial, así como la eliminación y/o el reciclaje de los lavados durante esta etapa. La etapa de lavado con hidrogel polimérico comestible puede repetirse más de una vez, cambiando opcionalmente el disolvente polar empleado. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible puede lavarse con metanol o etanol seguido de agua destilada, repitiéndose opcionalmente estas dos etapas una o más
- 50 veces. La etapa de lavado también puede realizarse usando una mezcla de agua/metanol, en una composición que puede variar de 1/10 a 10/1 de metanol/agua (volumen/volumen). En una realización preferida, esta composición puede estar comprendida en el intervalo de 1/5 a 5/2 de metanol/agua. En una realización preferida particular, esta composición será 1/3 de metanol/agua.
- 55 El método puede incluir además el secado del hidrogel polimérico comestible. La etapa de secado se lleva a cabo sumergiendo el hidrogel polimérico comestible totalmente hinchado en un no solvente de celulosa, un proceso conocido como inversión de fase. Los no solventes de celulosa adecuados incluyen, por ejemplo, acetona y etanol. El secado del hidrogel polimérico comestible por inversión de fase da lugar a una estructura microporosa final que mejora las propiedades de absorción y la velocidad de absorción del hidrogel polimérico comestible por capilaridad.
- 60 Además, si la porosidad es interconectada o abierta, es decir, los microporos se comunican entre sí, también se mejorará la cinética de absorción/desorción del gel. Cuando se sumerge un gel completa o parcialmente hinchado en un no disolvente, el gel experimenta una inversión de fase con la expulsión de agua, hasta que el gel precipita en forma de un sólido vítreo como partículas de color blanco. Se pueden requerir diversos enjuagues en el no disolvente para obtener el gel seco en un corto período de tiempo. Por ejemplo, cuando el hidrogel polimérico
- 65 comestible hinchado se sumerge en acetona como el no disolvente, se forma una mezcla de agua/acetona que aumenta el contenido de agua a medida que se seca el hidrogel polimérico comestible; a una cierta concentración

de acetona/agua, por ejemplo, al aproximadamente 55 % en acetona, el agua ya no puede salir del hidrogel polimérico comestible y, por lo tanto, se debe añadir acetona recién preparada al hidrogel polimérico comestible para proceder con el proceso de secado. Cuanto mayor es la proporción de acetona/agua durante el secado, más rápido es el proceso de secado. Las dimensiones de poro (es decir, la dimensión de los poros generados en la matriz de masa del hidrogel debido al método de secado particular) se ven afectadas por la velocidad del proceso de secado y las dimensiones iniciales de las partículas de hidrogel polimérico comestible: las partículas de mayor tamaño y un proceso más rápido tienden a aumentar el tamaño de poro.

Cuando se usa después de la etapa de lavado con el uso de una mezcla de agua/metanol, este procedimiento de inversión de fase de acetona requiere una cantidad esencialmente inferior de acetona (hasta 15 veces inferior). Esto se debe a que el hidrogel no se hincha completamente en una mezcla de metanol/agua, incluso si todavía está lavada de residuos. Así pues, el volumen de producto que se va a desecar por inversión de fase es esencialmente inferior, requiriendo una cantidad menor de no disolvente por desecar. A nivel industrial, esto es importante debido a los gastos asociados con el uso de acetona en términos de procedimientos de control de seguridad y tratamiento de residuos.

Los hidrogeles poliméricos comestibles de la invención también pueden secarse mediante otros procedimientos, tales como secado al aire, liofilización o secado en horno. Estos métodos de secado se pueden usar solos, combinados o en combinación con la etapa de secado en no disolvente descrita anteriormente. Por ejemplo, el hidrogel polimérico comestible se puede secar en un no disolvente, seguido del secado al aire, la liofilización, el secado en horno o una combinación de los mismos para eliminar cualquier traza residual de no disolvente. El secado en el horno se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 30-45 °C hasta que el no disolvente residual se elimine por completo. El hidrogel polimérico comestible lavado y secado puede usarse entonces tal como está, o puede ser molido para producir partículas de hidrogel polimérico comestibles de un tamaño deseado.

La solución de reticulación puede incluir opcionalmente un compuesto que sirva como espaciador molecular. Un "espaciador molecular", como se usa en el presente documento, es un compuesto polihidroxilado que, aunque no participa en la reacción que da lugar a la formación de la red de hidrogel polimérico comestible reticulada en un grado significativo, da lugar a un hidrogel polimérico comestible con una mayor capacidad de absorción. Aunque en algunos casos el espaciador molecular puede participar en la reacción de reticulación en pequeña medida, se cree que los espaciadores moleculares funcionan bloqueando estéricamente el acceso a las cadenas de polímero, aumentando así la distancia media entre las cadenas de polímero durante la reacción de reticulación. Por lo tanto, la reticulación puede producirse en sitios que no estén próximos entre sí, aumentando de este modo la capacidad de la red polimérica para expandirse y aumentar en gran medida las propiedades de absorción del hidrogel polimérico comestible. Desde el punto de vista molecular, esto corresponde a una disminución de la contribución elástica (naturaleza entrópica) al hinchamiento del polímero, asociado a un menor grado de reticulación de la red. Los compuestos adecuados para su uso como espaciadores moleculares en los métodos de la presente invención incluyen monosacáridos, disacáridos y alcoholes de azúcar, incluyendo sacarosa, sorbitol, glicerol vegetal, manitol, trehalosa, lactosa, maltosa, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, arabitól, glicerol, Isomalt y celobiosa. El espaciador molecular se incluye preferentemente en la solución de reticulación en una cantidad del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 30 % en peso con respecto al disolvente, o de 1 a 5 veces con relación al polímero, más preferentemente del aproximadamente 10 % al aproximadamente 20 %, y más preferentemente del aproximadamente 18 % en peso con respecto al disolvente.

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

De acuerdo con una realización particularmente preferida del método de la invención, el sorbitol se usa como espaciador molecular, a una concentración dentro del intervalo del 0,5 al 24 % en peso referido al peso de agua, preferentemente dentro del intervalo del 10 al 20 % en peso referido al peso de agua, aún más preferentemente a una concentración del 18 % en peso referido al peso de agua.

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

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

Las relaciones en peso de los polímeros iónicos y no iónicos (iónicos:no iónicos) pueden variar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, preferentemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1. En realizaciones preferidas, la relación en peso es superior a 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 en peso (iónico:no iónico) es de aproximadamente 3:1.

En una realización preferida, la concentración total de precursores en la solución acuosa es de al menos un 2 % en peso referida al peso del agua de la solución acuosa de partida, y la cantidad del agente reticulante está entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 5 % en peso referida al peso del precursor. En la presente descripción, el término "precursor" indica el/los polímero/s hidrófilo/s usado/s como precursores para la formación de la red polimérica del hidrogel polimérico comestible. En ciertas realizaciones, el "peso del precursor" es el peso de CMC usado o los pesos combinados de CMC y HEC usados. La solución acuosa incluye preferentemente sorbitol en una cantidad del aproximadamente 18 % en peso con relación al peso de agua.

La reacción de reticulación se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente 50 °C y 140 °C. La variación de la temperatura durante esta etapa del proceso permitirá aumentar o disminuir el grado de reticulación de la red polimérica. Se prefiere una temperatura de reticulación de aproximadamente 80 °C. En una realización, el polímero hidrófilo es carboximetilcelulosa, preferentemente en forma de sal sódica ("CMCNa") (2-10 %), el agente reticulante es ácido cítrico (del 0,01 al 5 %), el espaciador molecular es sorbitol (del 6 al 24 %), la temperatura de reticulación está en el intervalo de 65 a 100 °C y el tiempo de reticulación es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 48 horas.

Recubrimientos

En ciertas realizaciones, la composición comprenderá partículas poliméricas recubiertas individualmente. En otras realizaciones, la composición contendrá partículas poliméricas que están encapsuladas con el recubrimiento. En ciertas realizaciones, el recubrimiento evitará el hinchamiento en el estómago.

En ciertas realizaciones, el recubrimiento evitará el hinchamiento en la boca y/o en la comida. Dichos recubrimientos, preferentemente, se degradan en el estómago, exponiendo de este modo el hidrogel polimérico comestible al contenido estomacal y permitiendo el hinchamiento del hidrogel polimérico comestible en el estómago. Los recubrimientos adecuados incluyen recubrimientos de barrera contra la humedad que comprenden proteínas, grasas, azúcares o una combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones, la composición comprenderá hidrogel polimérico comestible con un recubrimiento entérico. La expresión "recubrimiento entérico" se define como una barrera aplicada a la medicación oral que controla la ubicación de la absorción en el sistema digestivo. Entérico se refiere al intestino delgado, por lo que los recubrimientos entéricos previenen la liberación de la medicación antes de que llegue al intestino delgado. La mayoría de los recubrimientos entéricos funcionan presentando una superficie que es estable al pH altamente ácido del estómago, pero se descomponen rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). Por ejemplo, no se disolverán en el medio estomacal ácido (pH de 1,5 a 5), pero sí en el pH más alto (pH superior a aproximadamente 5,5) del medio del intestino delgado. Los materiales usados para los recubrimientos entéricos incluyen ácidos grasos, ceras y goma laca, así como plásticos. En una realización, el recubrimiento entérico no es digerible en el estómago del sujeto, evitando de este modo la liberación del hidrogel polimérico comestible en el estómago del sujeto. En una realización, el recubrimiento entérico está diseñado para disolverse en condiciones digestivas después de un período de tiempo. Este período de tiempo es preferentemente no inferior a aproximadamente 50 minutos, evitando de este modo la exposición del hidrogel polimérico comestible en el sujeto hasta después de que el material se haya vaciado del estómago.

Los ejemplos de dichos recubrimientos entéricos incluyen celulósicos, vinilo, derivados acrílicos, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, derivados de hidroxipropilmetilcelulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato de metilo y acrilato de etilo, y combinaciones de los mismos. Más concretamente, los recubrimientos adecuados incluyen derivados de celulosa que incluyen carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y similares; los derivados de polivinilo incluyen ftalato de alcohol polivinílico, ftalato de butilato polivinílico, ftalato de acetoacetal polivinílico y similares; los copolímeros de ácido maleico-compuestos de vinilo incluyen poli(acetato de vinilo, anhídrido de ácido maleico), poli(vinilbutiléter, anhídrido de ácido maleico), poli(estireno, monoéster de ácido maleico), y similares; los copolímeros acrílicos incluyen poli(acrilato de etilo, ácido metacrílico), poli(estireno, ácido acrílico), poli(acrilato de metilo, ácido metacrílico, acrilato de octilo), poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato) (por ejemplo, Eudragit L y Eudragit S, cada uno de los cuales es un nombre comercial, disponible en Rohm Pharma, Alemania), y combinaciones de los mismos, así como recubrimientos entéricos similares conocidos por el experto en la materia.

En ciertas realizaciones, la composición comprenderá un recubrimiento que se disolverá a una velocidad predeterminada basándose en el espesor y en la composición del recubrimiento. Dichos recubrimientos podrían incluir éteres de celulosa (tales como ETHOCEL y METHOCEL, y sus mezclas), Instacoat Aqua (que incluye sistemas a base de HPMC y PVA) y mezclas de resina acrílica (tales como copolímeros de acrilato de etilo/metacrilato de metilo).

Métodos de formulación y administración

5 En ciertas realizaciones, la composición se administra por vía oral. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, composiciones masticables, polvos, jarabes, soluciones, suspensión y batidos. En una realización, la composición se comprime con uno o más excipientes y, opcionalmente, con uno o más agentes modificadores del pH y/o uno o más agentes activos para formar un comprimido. Los excipientes adecuados usados para preparar comprimidos incluyen agentes aglutinantes, conservantes, lubricantes, antioxidantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y combinaciones de los mismos.

10 En una realización, el hidrogel polimérico comestible está encapsulado en una cápsula de gelatina dura o blanda. El material de relleno de la cápsula contiene el material y, opcionalmente, uno o más agentes modificadores del pH y/o agentes activos. El material de relleno también puede contener uno o más excipientes. Como se ha descrito anteriormente, los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, plastificantes, inhibidores de la cristalización, agentes humectantes, agentes de relleno a granel, agentes de prevención de la agregación, solubilizantes, deslizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, disolventes y combinaciones de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, el agente tampón se selecciona de un grupo que consiste en bicarbonato amónico, carbonato amónico, hidróxido amónico, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, hidróxido cálcico, carbonato magnésico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico o combinaciones de los mismos.

20 Otros ejemplos de excipientes incluyen sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol o glucosa, almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, celulosa cristalina, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, dióxido de silicio hidratado y similar. Los ejemplos de aglutinantes incluyen un oligosacárido o un alcohol de azúcar tal como sacarosa, glucosa, lactosa, maltosa, sorbitol o manitol; un polisacárido tal como dextrina, almidón, alginato sódico, carragenano, goma guar, goma arábiga o agar; un polímero natural tal como tragacanto, gelatina o gluten; un derivado de celulosa tal como metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa; un polímero sintético tal como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, un polietilenglicol, ácido poliacrílico o ácido polimetacrílico; y similares.

25 En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica se incorpora en una base semisólida para formar un sistema de suministro con cuchara. La base semisólida puede estar constituida por pectina, goma de guar, goma de xantano, goma árabe, goma arábiga, goma de algarroba, goma de carragenato, ácido algínico, hidrocoloide de psilio, goma de harina de avena, goma de harina de arroz, glucomanano, goma tragacanto, goma karaya, tapioca, almidón de maíz, goma de celulosa, agar, gelatina, poliácridatos, polisacáridos, polivinilpirrolidonas, pirrolidonas, polioles, colágeno, polietilenglicoles, poli(alcoholes vinílicos), poliéteres, poliésteres, aceites naturales o sintéticos, parafina líquida, cera de abejas, ceras de silicona, ácidos grasos naturales o modificados, o combinaciones de los mismos. Además, se pueden usar purés de frutas viscosos tales como manzana, ciruela, albaricoque, pera, piña, plátano, uva, fresa, frambuesa, zarzamora, baya de Boysen, *Rubus loganobaccus*, moras árticas, grosella espinosa, arándano, morera, baya del saúco, higo, grosella, kiwi.

30 En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas pueden ser una bolsita que contenga el polvo polimérico que se pueda consumir en forma de un polvo seco o añadirse a una base semisólida para formar un sistema de suministro con cuchara. La base semisólida puede comprender un puré de fruta viscoso, tal como manzana, ciruela, albaricoque, pera, piña, plátano, uva, fresa, frambuesa, zarzamora, baya de Boysen, *Rubus loganobaccus*, moras árticas, grosella espinosa, arándano, morera, baya del saúco, higo, grosella, kiwi o combinaciones de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, la composición se administra con un supresor del apetito o un agente antiobesidad. En ciertas realizaciones, la composición y el agente supresor del apetito o antiobesidad se administran simultánea o secuencialmente (es decir, en formulaciones separadas). En ciertas realizaciones, la composición y el agente supresor del apetito, antiobesidad nutracéutico o antiobesidad están en la misma formulación.

40 En ciertas realizaciones, el agente supresor del apetito, antiobesidad nutracéutico o antiobesidad se selecciona de un grupo que consiste en clorhidrato de sibutramina, orlistat, rimonabant, benzfetamina, dietilpropión, mazindol fendimetrazina, fentermina, anfetamina, fenfluramina, nalmetreno, Fentermina (Fastin, Adipex, Ionamin y otros); Dietilpropión (Tenuate); Sibutramina (Meridia, Reductil); Rimonabant (Acomplia); benfluorex; butenolida; dietilpropión; FG 7142 (*N*-metil-9*H*-pirido[5,4-*b*]indol-3-carboxamida); norpseudofedrina; fenmetrazina; fentermina; fenilpropanolamina; piroglutamil-histidil-glicina; sibutramina; fendimetrazina (Prelu-2, Bontril); Benzfetamina (Didrex); Oxintomodulina; Metilfenidato; (Concerta) (Ritalin); Feniletilamina (Trimspa), piruvato, DHEA, B-hidroxi-B-metilbutirato, quitosano, ácido linoleico conjugado (CLA), hoodia gordonii, naranja amarga (*citrus naringin*), kava, ácido úsnico y efedra y combinaciones de los mismos.

45 En ciertas realizaciones, la composición se administra junto con una intervención quirúrgica para la obesidad. En ciertas realizaciones, la intervención quirúrgica para tratar la obesidad se selecciona del grupo que consiste en bandas gástricas, cirugía de bypass gástrico, balón intragástrico, estimulante gástrico implantable y estimulación eléctrica gástrica.

Ejemplos

La invención que ahora se describe en términos generales se comprenderá más fácilmente por los siguientes ejemplos, que se incluyen a efectos meramente ilustrativos de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención y no se pretende que limiten la invención.

Ejemplo 1. Reticulación de ácido cítrico de mezclas de carboximetilcelulosa/hidroxietilcelulosa

Materiales

Las sales de sodio de carboximetilcelulosa (CMCNa, PM 700 kDa, DS 0,9, calidad alimentaria), HEC (PM 250 kDa, calidad alimentaria) se adquirieron en Eigenmann e Veronelli S.p.A. Milano, y el ácido cítrico fue suministrado por Dal Cin S.p.A. Sesto San Giovanni Milano y se usó como se recibió.

Síntesis de hidrogeles poliméricos comestibles

Se obtuvieron muestras de hidrogel polimérico comestible haciendo reaccionar CMCNa y HEC con ácido cítrico como agente reticulante en agua de acuerdo con el siguiente procedimiento. En primer lugar, se disolvió una concentración total de polímero del 2 % en peso de agua, usando una mezcla de CMCNa y HEC con una proporción en peso igual a 3/1 en agua destilada agitando suavemente a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente. (Se ha informado de una mala eficacia de reticulación si se usa solo CMCNa, debido a la repulsión electrostática entre las cadenas de polielectrólitos y al alto grado de sustitución de los grupos hidroxilo en C6, la posición más reactiva [1]). La disolución del CMCNa es lenta a la concentración adoptada. Por lo tanto, se añadió HEC primero al agua hasta que se obtuvo una solución transparente con un ligero aumento de la viscosidad después de 5 minutos. A continuación, se añadió CMCNa con agitación continua hasta que se obtuvo una solución transparente (24 h), con un aumento significativo de la viscosidad. Finalmente, se añadió ácido cítrico (CA) a diferentes concentraciones (polímero al 1,75 %, 2,75 %, 3,75 %, 10 % y 20 % p/p) para obtener muestras con diversos grados de reticulación. Se usó esta solución final para moldear muestras de 10 mm de espesor. Todas las muestras se secaron previamente a 30 °C durante 24 h para retirar una gran parte del agua absorbida y luego se mantuvieron a 80 °C para la reacción de reticulación (24 horas con control intermedio).

Además, también se prepararon muestras que contenían muestras de HEC puras o CMCNa puras reticuladas con CA, siguiendo exactamente las mismas condiciones experimentales usadas para mezclas de HEC/CMCNa.

Todas las muestras se analizaron mediante mediciones de FT-IR. La formación de anhídrido se detectó mediante el control de su banda de estiramiento característico en la región carbonilo a 1.738 cm^{-1} [2].

Relación de hinchamiento

Para este ejemplo, se llevaron a cabo mediciones de hinchamiento en equilibrio para todas las muestras en agua destilada usando una microbalanza de Sartorius (sensibilidad de 10-15). La relación de hinchamiento se midió pesando las muestras antes y después de su inmersión en agua destilada durante aproximadamente 24 h. La relación de hinchamiento (SR) se define como la siguiente

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

en la que W_s es el peso del hidrogel polimérico comestible hinchado y W_d es el peso de la muestra seca [3].

Calorímetro diferencial de barrido

Para el análisis térmico, se usó un calorímetro diferencial de barrido (Mettler-Toledo 822e Mettler DSC). El intervalo de temperaturas de barrido y la velocidad de calentamiento fueron de 10 a 200 °C y de 5 °C/min, respectivamente.

El ciclo térmico que se usó fue: (1) calentamiento de 10 a 100 °C; (2) isotérmico a 100 °C durante 3 minutos; (3) enfriamiento de 100 °C a 10 °C; (4) calentamiento de 10 °C a 200 °C; (5) isotérmico a 200 °C; (6) enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se usó un recipiente vacío como referencia.

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

Todos los espectros de FT-IR se registraron en un espectrómetro JASCO FT IR 660 plus dotado de 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^{-1} , mediante 300 barridos, en un intervalo de absorbancia de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} .

Resultados y discusión

Un termograma diferencial de barrido (DSC) de ácido cítrico puro mostró un pico a aproximadamente 60 °C, atribuible a un proceso de pérdida de agua asociado con la deshidratación del anhídrido. Se observó una degradación completa, comenzando a aproximadamente 160 °C, en la segunda exploración.

El análisis por DSC de los polvos de CMCNa y HEC puros indicó que todavía había agua absorbida en los polímeros. Por encima de 100 °C, se detectó un posible pico de degradación de CMCNa. Tanto CMCNa como HEC mostraron estabilidad térmica por debajo de 100 °C.

Se analizó una película de hidrogel polimérico comestible obtenida con una proporción de 3:1 de CMCNa/HEC y 3,75 % en peso de polímero de ácido cítrico por DSC después de secar la muestra a 30 °C durante 24 horas y reducirla a polvo. Se observó un gran pico endotérmico asociado con la evaporación del agua producida por el proceso de anhidricación. Se atribuyó un pequeño pico exotérmico que se superpone al primer pico más grande a la esterificación. En el segundo ciclo de calentamiento, se observó la transición vítrea ($T_g = 38\text{ °C}$) de la mezcla de celulosa reticulada.

Después de este estudio de DSC preliminar, se prepararon diferentes muestras de hidrogel polimérico comestible de acuerdo con los siguientes procedimientos. Tras mezclar los reactivos en agua, se mantuvo el recipiente de reacción a 30 °C durante 24 h en condiciones secas para eliminar el agua. La temperatura se elevó entonces por encima de 60 °C, calculando a partir de los resultados del primer análisis de DSC, obtener el anhídrido de ácido cítrico. El anhídrido está disponible para reticularse con grupos hidroxilo de celulosa por encima de 60 °C. Se utilizaron diferentes condiciones de reacción tales como la temperatura y la concentración de CA para optimizar el procedimiento sintético como se resume en la Tabla 1. Se intentaron dos temperaturas de reacción diferentes (80 °C y 120 °C) para el proceso de reticulación. A continuación, se seleccionó una temperatura de reacción de 80 °C para prevenir el riesgo de degradación o limitar la velocidad de reacción. Además, se usaron inicialmente concentraciones muy elevadas (10 % y 20 % en peso) de CA para amplificar las señales de FT-IR asociadas con cada etapa de reacción química. Primero se reticularon la CMCNa y la HEC puros con CA para examinar su reactividad con cada uno de los polímeros.

Tabla 1. El efecto de las diferentes condiciones de reacción tales como la temperatura y la concentración de CA sobre el procedimiento sintético

Marcador de reacción	Polímero inicial	Concentración de ácido cítrico (% 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

Se registraron los espectros de FT-IR del ácido cítrico, la mezcla de reacción A10 antes del calentamiento y la mezcla de reacción de A10 después de 5 h de calentamiento. En el espectro de CA, es posible observar una banda de C=O potente centrada en 1.715 cm^{-1} debido al ácido carboxílico. El espectro de FT-IR de la muestra A10 presenta una banda de absorción potente a 1.590 cm^{-1} característica de la celulosa [4]. Después del calentamiento, se sigue observando la banda de absorción a aproximadamente 1590 cm^{-1} y, además, aparece una nueva banda a 1.738 cm^{-1} . Los anhídridos presentan dos bandas de estiramiento en la región carbonílica alrededor de 1.758 cm^{-1} y 1.828 cm^{-1} . La banda de frecuencia más alta fue más intensa en los anhídridos acíclicos. Los anhídridos cíclicos muestran la menor frecuencia (banda de estiramiento de C=O) más potente que la banda de estiramiento a mayor frecuencia [2]. El nuevo pico observado a 1.738 cm^{-1} se puede atribuir a la banda de estiramiento 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. Por el contrario, el pico de carbonilo esperado a mayor frecuencia no es detectable, probablemente debido a su débil intensidad.

Se registraron los espectros de FT-IR de ácido cítrico, mezcla de reacción B10 antes de calentar y mezcla de reacción B10 después de 6,5 h de calentamiento. El espectro de HEC vuelve a mostrar la banda a 1.590 cm^{-1} antes y después del calentamiento, mientras que la absorción del grupo carbonilo a 1.738 cm^{-1} solo aparece después de calentar a 80 °C como se observó para la muestra A10.

Aunque el análisis de FT-IR, en general, se considera una técnica cualitativa, un estudio publicado realizado por Coma y colaboradores demostró que se podría usar la espectroscopia infrarroja en una primera aproximación para la determinación de la tasa de reticulación en derivados celulósicos reticulados [4]. Partiendo de esta premisa, se controló la evolución de las diferentes reacciones que condujeron a la reticulación a 80 °C, registrando espectros de FT-IR a diferentes tiempos de reacción.

Se comparó el área bajo el pico de absorbancia a 1.738 cm^{-1} (A1), que representa el grupo carbonilo, con el área bajo el pico de absorbancia de referencia a 1.592 cm^{-1} (A2), que es invariable en todos los espectros. La evolución del anhídrido se evaluó como la proporción de A1/A2 en función del tiempo de reacción. Los espectros de FTIR del polímero de CMCNa cuando la reacción se realiza a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con CA al 20 % o CA al 10 %, ambos muestran una

tendencia similar: la banda del anhídrido que está ausente antes del calentamiento alcanza un máximo casi inmediatamente después de la primera hora, disminuye sucesivamente hasta un mínimo después de 3 h, luego aumenta de nuevo para alcanzar un segundo máximo después de 5 h. Finalmente, un proceso más lento redujo el área de la banda a cero después de 24 h. Cabe señalar que, en el espectro de la reacción de CA al 20 %, el segundo máximo igualó un valor (A1/A2 = 0,10) superior al observado en la reacción de CA al 10 % (A1/A2 = 0,04).

Se supone que el pico a alrededor de 1.738 cm^{-1} se debe al proceso de anhidrifación que implica CA libre seguido de la primera condensación de este anhídrido con hidroxilo de celulosa, conduciendo a la pérdida de los grupos carbonilo del anhídrido. Entonces, los grupos carboxilato unidos ahora al polímero son capaces de formar de nuevo un anhídrido, lo que conduce a un aumento del pico de 1738 cm^{-1} . La segunda reacción de este anhídrido es responsable de la reticulación, y da lugar a una eliminación adicional del grupo anhídrido y la consiguiente reducción del pico a 1.738 cm^{-1} . Esta segunda reacción es más lenta, ya que implica grupos ligados a macromoléculas grandes y, por tanto, es más estéricamente impedida, como también se ha informado para otros procesos de reticulación de celulosa [1]. Este posible mecanismo de reacción se confirma mediante las mediciones del hinchamiento.

También se registraron los espectros de FTIR para las reacciones de polímero HEC cuando la reacción se realizó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con CA al 20 % o CA al 10 %. En el escenario de CA al 10 %, la intensidad de la banda de anhídrido aumentó de 0 a 0,098 cuando el tiempo de reacción aumentó de 0 h a 6,5 h, pero disminuyó a 0 cuando el tiempo de reacción alcanzó 24 h. La reacción del CA al 20 % fue paralela a la misma tendencia y proporcionó un valor máximo de 0,079 a las 5 h. Suponiendo que el mecanismo de reticulación es el mismo que el descrito para CMCNa, las reacciones de anhidrifación y esterificación aparecen superpuestas. Por lo tanto, en los espectros de FTIR, el polímero de HEC muestra un solo pico. Este último resultado coincidió con la conclusión de Xie y colaboradores [5]. Ellos estudiaron el grado de sustitución mediante la evaluación de la esterificación de la reticulación en almidón reaccionado térmicamente con CA a diferentes tiempos de reacción, y se encontró un máximo después de unas horas.

Para explicar los datos observados en todos los espectros de FTIR registrados después de 24 horas, se postula que el polímero es inestable cuando se mantiene en el horno durante 24 horas debido a reacciones secundarias no identificadas. Estas reacciones modifican la estructura polimérica y también implican funciones éster. Xie y colaboradores [5] trabajan la hipótesis de que el grado de sustitución alcanzó un máximo y luego disminuyó, pues se produjo la disociación de los sustituyentes de almidón cuando el tiempo de reacción fue superior a 7 h.

Finalmente, se reticularon las mezclas de polímero de CMCNa y HEC. CMCNa contiene grupos funcionales de ácido carboxílico que aumentan el proceso de variación del volumen en solución. Un intento preliminar de seguir la vía de reacción falló. Es probable que los sistemas de reacción considerados sean demasiado complejos y tengan muchos centros de reacción diferentes. Se compararon los espectros de FT-IR de la reacción de C10 registrados antes, después de 8 h y después de 13 h de calentamiento. La muestra de reacción de C20 mostró espectros similares. Por otra parte, cabe señalar que, cuando se usaron mezclas de polímeros (C10 y C20), apareció una señal amplia a aproximadamente 1.715 cm^{-1} , especialmente cuando se usó una concentración de CA más alta en la reacción. De hecho, con un 20 % de CA, la señal de CA a 1.715 cm^{-1} fue muy amplia y se superpuso a la señal de polímero a 1.590 cm^{-1} , haciendo que una banda clara fuera indetectable. Sin embargo, cabe señalar que se detectó una banda alrededor de 1.715 cm^{-1} antes del calentamiento. La mezcla de reacción C10 antes del calentamiento mostró una banda alrededor de 1.715 cm^{-1} cubriendo la región de absorbancia monitorizada previamente para las otras reacciones (A10, A20, B10, B20), por lo que es difícil asignarla claramente al grupo carbonilo. Sin embargo, los otros dos espectros indicaron que esta banda se movió a mayores números de onda durante la reacción de reticulación. En particular, el espectro de FT-IR mostró una banda ancha en el intervalo de 1.711 cm^{-1} - 1.736 cm^{-1} después de 8 h, y después de 13 h esta banda apareció más claramente como una banda de absorbancia estrecha a 1.737 cm^{-1} , que es típica de los grupos carbonilo. Los espectros de la reacción de C20 proporcionan resultados similares. Aunque no es posible un análisis cuantitativo de los grupos carbonilo cuando las muestras C10 y C20 están reticuladas, se puede suponer una evaluación del pico de carbonilo similar a las observadas para la reacción de los polímeros puros.

La cinética de reticulación también se controló estudiando el comportamiento de hinchamiento durante el progreso de la reacción. La relación de hinchamiento se calculó en 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 una concentración del 10 % o 20 % de CA; (d) la mezcla de CMCNa y HEC (3/1) con una concentración de CA del 1,75 %, 2,75 % o 3,75 %.

Los resultados indicaron que el hinchamiento de CMCNa reticulado con 10 % de ácido cítrico fue superior al de HEC con la misma concentración de ácido cítrico después de 24 h. Cuando se añadió 20 % de ácido cítrico a las celulosas, la forma de las curvas de hinchamiento fue similar para HEC y CMCNa. En este caso, a medida que avanzaba la reticulación, el hinchamiento de las muestras a base de HEC disminuyó más rápidamente que las muestras de CMCNa. Esto indicó una mayor velocidad de reacción entre CA y HEC. Esto ocurre probablemente

porque HEC está menos impedido estéricamente que CMCNa, y puede reaccionar más rápidamente que las cadenas de CMCNa. Además, HEC tiene más grupos OH que CMCNa (3 frente a 2) en cada unidad de repetición.

5 El hinchamiento máximo de la muestra de CMC/CA se observa al comienzo de la gelificación, después de 3 h. Esto corresponde al comienzo de la segunda reacción de esterificación. A medida que aumenta el proceso de reticulación, disminuye la correspondiente absorción de agua en equilibrio, confirmando los resultados del análisis de FTIR.

10 Se puede suponer el mismo mecanismo de reacción para HEC reticulada con CA. En este caso, sin embargo, el comportamiento global es ligeramente diferente debido a la ausencia de grupos carboxílicos unidos al polímero. Los resultados de los experimentos de hinchamiento deben interpretarse teniendo en cuenta que el CA introduce los grupos carboxílicos hidrófilos altos que son responsables de la formación de una red de polielectrolitos. Por lo tanto, la absorción de agua aumenta significativamente a medida que los grupos carboxílicos se unen primero a las cadenas de HEC y después a la red gelificada. Este efecto no se puede apreciar en los hidrogeles poliméricos comestibles de CMC, ya que una gran cantidad de grupos -COOH, los enlazados a las cadenas de CMCNa, ya está unida a la red al inicio de la gelificación. Se observa una tendencia similar para las mezclas de HEC y CMCNa.

20 Se obtuvieron hidrogeles poliméricos comestibles de uso práctico que presentaban un alto grado de hinchamiento con una concentración reducida de ácido cítrico (1,75 %, 2,75 % y 3,75 % en peso de polímero). Con una concentración de ácido cítrico del 3,75 %, la relación de hinchamiento puede llegar a 900. Este hidrogel polimérico comestible, después del hinchamiento, se caracteriza por una rigidez adecuada y es capaz de mantener la misma forma de la cuba de síntesis. Los hidrogeles poliméricos comestibles anteriormente sintetizados [1] usando divinilsulfona, un reactivo tóxico, como agentes de reticulación y la misma proporción entre CMCNa y HEC se caracterizaron por una relación de hinchamiento máxima de 200. En este caso, se obtiene una relación de hinchamiento más alta usando un agente de reticulación respetuoso con el medio ambiente. A concentraciones inferiores al 1,75 % de CA, se observa una reticulación débil asociada a una propiedad mecánica insuficiente.

Conclusiones

30 Este trabajo muestra por primera vez que se puede usar CA satisfactoriamente como agente de reticulación de mezclas de CMCNa/HEC. Se propone un mecanismo de esterificación basado en una formación intermedia de anhídrido para explicar la reacción de los polímeros de celulosa con CA.

35 La reacción de reticulación para el sistema de CMCNa/HEC se observó bien mediante análisis de DSC o FTIR. La evolución de las diferentes reacciones de reticulación se controló por medio de espectros de los FTIR recogidos en diferentes tiempos de reacción usando un exceso de ácido cítrico. La relación de hinchamiento, controlada a diferentes tiempos de reacción, confirmó la trayectoria de la reacción deducida del análisis de FTIR. Se logró un grado óptimo de hinchamiento (900 veces) para las aplicaciones prácticas usando concentraciones bajas de CA. El hidrogel polimérico comestible obtenido mediante el método descrito en el presente Ejemplo 1 tiene la gran ventaja de reducir los costes primarios y de producción, y evitar compuestos intermedios tóxicos durante su proceso sintético.

Ejemplo 2. Reticulación con ácido cítrico de carboximetilcelulosa y de mezclas de carboximetilcelulosa/hidroxietilcelulosa en presencia de un espaciador molecular

45 Materiales y métodos

50 Todos los materiales empleados fueron proporcionados por Aldrich Italia y usados sin ninguna modificación adicional. Los dispositivos usados en la caracterización fueron un microscopio electrónico de barrido (SEM) JEOL JSM-6500F, una escala Sartorius de 10-5 g de precisión, un mezclador Isco y un reómetro ARES, además de la cristalería de laboratorio convencional, armarios y contadores para la síntesis convencional.

55 Los hidrogeles poliméricos comestibles se prepararon mediante la reticulación de una solución acuosa de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa) e hidroxietilcelulosa (HEC), usando ácido cítrico (CA) como agente de reticulación y sorbitol como espaciador molecular. La composición de un gel viene dada por la cantidad nominal de los reactivos en la solución de partida. Los parámetros usados para definir dicha composición son los siguientes:

(i)

60 La concentración en peso de precursor (%) = la masa total de los polímeros en la solución (por ejemplo, CMCNa + HEC) (g) x 100/masa de agua (g);

(ii) la proporción en peso de CMCNa con respecto a HEC = la masa de CMCNa (g) de la solución/masa de HEC de la solución (g);

5 (iii) la concentración en peso de agente de reticulación (CA) (%) = la masa de CA en la solución (g) x 100/la masa de los precursores en la solución (g);

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

15 Los ensayos de laboratorio demostraron que las concentraciones de polímero inferiores al 2 % y las concentraciones de CA inferiores al 1 % no alcanzan la reticulación ni conducen a la síntesis de un gel que tiene propiedades mecánicas muy malas. Por otra parte, las concentraciones de CA superiores al aproximadamente 5 % aumentan significativamente el grado de reticulación y la estabilización del polímero, pero reducen excesivamente las propiedades de absorción del gel superabsorbente.

20 Dado que CMCNa es la especie de polímero iónico, es posible conseguir las propiedades de absorción deseadas ajustando la relación en peso de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa) a hidroxietilcelulosa (HEC). Se observó una proporción en peso de CMCNa/HEC de entre 0/1 y 5/1, preferentemente de entre 1/1 y 3/1, para permitir la síntesis de un hidrogel polimérico comestible que tuviera propiedades óptimas de absorción.

25 A continuación, se proporcionan ejemplos relacionados con la síntesis de diferentes hidrogeles poliméricos comestibles de acuerdo con la invención, que difieren entre sí en el porcentaje en peso (% en peso) de ácido cítrico y en la composición del precursor polimérico.

30 Preparación del hidrogel polimérico comestible A: En un vaso de precipitados que contiene agua destilada, se añadió sorbitol a una concentración del 4 % en peso y se mezcló hasta que se disolvió completamente en pocos minutos. Se añadieron los polímeros de CMCNa y HEC a una concentración total del 2 % en peso, con una relación en peso de CMCNa/HEC de 3/1. La mezcla prosiguió hasta que se alcanzó la solubilización de la cantidad total de polímero y la solución se volvió clara. En esta etapa, se añadió ácido cítrico a una concentración del 1 % en peso a la solución, cuya viscosidad había aumentado considerablemente. Se vertió la solución obtenida en un recipiente y se secó a 48 °C durante 48 horas. Durante este proceso, se estabilizan las macromoléculas en una red polimérica que es la estructura principal del hidrogel polimérico comestible. Al final del proceso de reticulación, se lavó el hidrogel polimérico comestible con agua destilada durante 24 horas a temperatura ambiente. Durante esta fase, se hinchó el hidrogel polimérico comestible, eliminándose así las impurezas. Para obtenerse el grado máximo de hinchamiento y la eliminación de todas las impurezas, se realizaron al menos 3 enjuagues con agua destilada durante las 24 horas de lavado. Al final de esta etapa de lavado, se secó el hidrogel polimérico comestible mediante la inversión de fase en acetona como el no disolvente, hasta que se obtuvo un precipitado blanco vítreo. A continuación, se introdujo el precipitado en un horno a 45 °C durante aproximadamente 3 horas para eliminar cualquier traza residual de acetona.

45 Preparación del hidrogel polimérico comestible B: el hidrogel polimérico comestible B se preparó como el hidrogel polimérico comestible A, a excepción de que el polímero se preparó solo de CMCNa, y que la concentración de CMCNa fue del 2 % en peso referida al peso de agua destilada.

50 Preparación del hidrogel polimérico comestible C: el hidrogel polimérico comestible C se preparó como el hidrogel polimérico comestible B, a excepción de que la concentración de ácido cítrico fue del 0,04 % en peso referida al peso de agua destilada.

55 Preparación del hidrogel polimérico comestible D: el hidrogel polimérico comestible D se preparó como el hidrogel polimérico comestible B, a excepción de que la concentración de ácido cítrico fue del 0,01 % en peso referida al peso de agua destilada.

60 Preparación del hidrogel polimérico comestible D: el hidrogel polimérico comestible D se preparó como el hidrogel polimérico comestible B, con la única excepción de que la concentración de ácido cítrico fue del 0,5 % en peso referida al peso de CMCNa.

Preparación del hidrogel polimérico comestible E: el hidrogel polimérico comestible D se preparó como el hidrogel polimérico comestible A, con la única excepción de que los polímeros de CMCNa y HEC se añadieron a una concentración total del 4 % referida al peso de agua destilada.

Preparación del hidrogel polimérico comestible F: el hidrogel polimérico comestible F se preparó como el hidrogel polimérico comestible A, con la única excepción de que la concentración de ácido cítrico fue del 0,5 % en peso referida al peso combinado de la CMCNa y la HEC.

5 Mediciones de absorción

Las propiedades de absorción de los hidrogeles poliméricos comestibles, como se ha descrito anteriormente, se ensayaron mediante las mediciones de la absorción en agua destilada. Las mediciones de la absorción consistieron esencialmente en colocar la muestra seca, obtenida de la etapa de secado, en agua destilada y dejar que se hinchara hasta alcanzar una condición de equilibrio.

Las propiedades de absorción del gel se evaluaron en base a su relación de hinchamiento (SR), definida de acuerdo con la fórmula ilustrada anteriormente. Con el fin de minimizar la influencia de los errores experimentales, cada ensayo se realizó en tres muestras de cada gel, y el valor medio de los resultados de las tres mediciones se tomó como el valor eficaz.

Se tomaron tres muestras secas de cada uno de los geles de ensayo, teniendo cada una diferentes pesos y tamaños. Tras registrar los pesos, se hincharon las muestras en cantidades abundantes de agua destilada a temperatura ambiente. Al alcanzar el equilibrio después de 24 horas, se pesaron las muestras una vez más con el fin de determinar la relación de hinchamiento.

Resultados

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

Tabla 2. El efecto de la concentración de reactivo y del tiempo de reticulación sobre la relación de hinchamiento

Muestra	CMCNa	HEC	Ácido cítrico	Sorbitol	Tiempo de reticulación/relación de hinchamiento			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
-	75 %	25 %	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g16	2 %		0,02 %	4 %	nr	50	30	20
g17	4 %		0,04 %	4 %	nr	25	10	5
nr = no reticulado								

El aumento de la concentración de polímero ejerció un efecto negativo sobre las propiedades de hinchamiento del producto final, y el tiempo de reticulación ejerció un efecto significativo de las propiedades de absorción.

Por lo tanto, se llevaron a cabo experimentos adicionales manteniendo la concentración de polímero constante al 2 % y variando la concentración de ácido cítrico. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

35 Tabla 3. El efecto de variación de la concentración de ácido cítrico sobre la relación de hinchamiento

Muestra	CMCNa	HEC	Ácido cítrico	Sorbitol	Tiempo de reticulación/relación de hinchamiento			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
-	75 %	25 %	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g21	2 %		0,04 %	4 %	40	25	20	10
g22	2 %		0,02 %	4 %	nr	50	30	20
g23	2 %		0,01 %	4 %	nr	nr	50	30
nr = no reticulada								

La Tabla 3 presenta que la muestra g22 con una concentración de CA del 0,02 % resultó tener la mejor relación de hinchamiento.

40 Se realizaron experimentos adicionales en los que la HEC se eliminó por completo de la solución. Esto debería haber vuelto al hidrogel polimérico comestible más hidrófilo, conduciendo de este modo a un aumento de la relación de hinchamiento. La Tabla 4 muestra algunos de los resultados obtenidos.

Tabla 4. El efecto de la eliminación de HEC sobre la relación de hinchamiento

Muestra	CMCNa	HEC	Ácido cítrico	Sorbitol	Tiempo de reticulación/relación de hinchamiento			
					6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
-	100 %	0 %	-	-	6 horas	13 horas	18 horas	24 horas
g30	2 %		0,04 %	4 %	nr	85	55	30
g31	2 %		0,02 %	4 %	nr	100	75	40
g32	2 %		0,01 %	4 %	nr	nr	70	50
nr = no reticulada								

45

La relación de hinchamiento más alta se asocia con un tiempo de reticulación de 13 horas y una concentración de ácido cítrico del 0,02 %. Además, las concentraciones de ácido cítrico más altas junto con los tiempos de reticulación más cortos conducen a relaciones de hinchamiento igualmente satisfactorias, aunque la reacción es muy rápida y menos fácil de controlar.

5 Finalmente, se evaluó la posibilidad de aumentar la relación de hinchamiento creando porosidad en el material para potenciar las propiedades de absorción. Para ello, se dejó que la muestra g31, sometida a reticulación durante 12 horas, se hinchara en agua destilada durante 24 horas, y luego se secó por inversión de fase en acetona. Con esta técnica, se obtuvo una relación de hinchamiento de 200.

10 Ejemplo 3. Hinchamiento de un hidrogel polimérico comestible en fluido gástrico simulado (FGS) y mezclas de FGS/agua

15 El presente ejemplo describe una evaluación del hidrogel polimérico comestible superabsorbente denominado hidrogel polimérico comestible B en el Ejemplo 2 en experimentos de hinchamiento y colapso *in vitro* en diversos medios a 37 °C.

Cinética de hinchamiento (en FGS al 100 %) a 37 °C

20 Se sumergieron 100 mg del hidrogel polimérico comestible seco en fluido gástrico simulado ("FGS") o una mezcla de FGS y agua, y se dejaron hinchar hasta alcanzar un estado de equilibrio. El FGS se preparó de acuerdo con los procedimientos para las soluciones de ensayo USP. Se determinó la relación de hinchamiento en cada fluido en diversos puntos de tiempo. Los resultados se exponen en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Hinchamiento del hidrogel polimérico comestible seco B en FGS al 100 % a 37 °C

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

25 Tabla 6. Hinchamiento del hidrogel polimérico comestible seco B en una mezcla de FGS y agua (1:8) a 37 °C

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

30 Cinética de colapso (con adición de SGF) a 37 °C

35 Para simular el efecto de la digestión en un hidrogel polimérico comestible hidratado, al hidrogel polimérico comestible hinchado anterior (Tabla 6, SGF/agua) después de 60 minutos, se añadió lentamente SGF al 100 % para deshacer las partículas de gel. Se controló la relación de hinchamiento en función del volumen acumulativo de SGF añadido. Los resultados se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Relación de hinchamiento en función del volumen acumulativo de FGS añadido

FGS añadido (ml)	Relación de hinchamiento (g/g)
0	88,6
8	23,1
30	22,6
50	23,1
75	17,1

40 Cinética del hinchamiento (en FGS/agua (1:8)), degradación (en FGS) y rehinchamiento (en fluido intestinal simulado)

45 Los experimentos se realizaron mediante el control de la relación de hinchamiento a través de un ciclo completo de hinchamiento en FGS/agua 1:8, degradación en FGS y rehinchamiento (tras la degradación) en fluido intestinal simulado (FIS), todo a 37 °C. Los experimentos realizados y los resultados se proporcionan en la Tabla 8, para la cinética de rehinchamiento/degradación. Se dan los valores de pH de los que se dispone.

Tabla 8. Cinéticas de hinchamiento en FGS/agua, degradación en FGS y rehinchamiento en FIS

Experimento n.º	Hinchamiento de 60 min en FGS/AGUA	Colapso en 70 ml de FGS	Rehinchamiento/Degradación en FIS			
	Relación de hinchamiento	Relación de hinchamiento	30 min	45 min	90 min	120 min
1	95,5 a pH 4,82	20,7 a pH 1,76		71,2	87,3	
2	95,3	19,5 a pH 1,75	72,6			80,5

Conclusiones

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

10

Ejemplo 4. Método de preparación general de carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

15 Se examinaron las síntesis alternativas de un hidrogel polimérico comestible que consistía en carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico. Estos métodos de preparación difieren de los expuestos anteriormente con respecto a las concentraciones iniciales de polímero; procedimiento de reacción de reticulación (cambiado de 100 °C al vacío a 80 °C en atmósfera de aire); procedimientos de lavado; y procedimientos de secado. En este ejemplo, se describe el procedimiento de síntesis general, seguido de una serie de ejemplos.

Materias primas

20 Todos los materiales usados son de grado alimentario y están actualmente en uso para una amplia selección de preparados alimentarios. A continuación, se ofrece una lista de las aplicaciones más comunes para las materias primas usadas en esta preparación:

25 1. Celulosa (CAS n.º 9004-32-4, E466):

30 Los principales campos de aplicación de la celulosa se encuentran en los productos lácteos congelados, alimentos para mascotas, productos de panadería, bebidas, alimentos bajos en calorías, productos instantáneos y aderezos para ensaladas. La celulosa también se usa en productos farmacéuticos y cosméticos, y productos de cuidado personal. Permite el control de la viscosidad y la reología, y se usa como un agente de suspensión y aglutinante. Debido a sus propiedades hidrófilas, la celulosa también se usa para la retención de agua en los alimentos. Además inhibe el crecimiento de cristales, y en forma de película es fuerte y resistente. En los siguientes ejemplos, el polímero celulósico usado es la sal sódica de carboximetilcelulosa (CMCNa), que es un aditivo alimentario.

35 2. Ácido cítrico (CAS n.º 77-92-9, E330):

40 Como aditivo alimentario, el ácido cítrico se usa como saborizante y conservante en alimentos y bebidas, en especial, en los refrescos. El ácido cítrico es reconocido como seguro para su uso en alimentos por todas las principales agencias nacionales e internacionales de regulación de alimentos. Está presente de forma natural en casi todas las formas de vida, y el exceso de ácido cítrico se metaboliza y se elimina fácilmente del organismo.

3. Sorbitol (CAS n.º 50-70-4, E420):

45 El sorbitol es un alcohol polihidroxilado hidroxilado con sabor dulce y alta estabilidad (además de propiedades de humectación y plastificación). Se usa en la fabricación de pasta de dientes, tónicos/formulaciones farmacéuticas líquidas, productos cosméticos como cremas faciales y lociones. Tiene una amplia selección de aplicaciones. Los usos principales se encuentran en dentífricos, cremas cosméticas, lociones y colonias, que se han convertido en producto de consumo diario de la sociedad moderna. En el sector farmacéutico, se usa en jarabes vitaminados, jarabes para la tos y composición de comprimidos, entre otros. El sorbitol también es una materia prima para la producción de vitamina C y también tiene aplicaciones en productos alimenticios, acondicionamiento del tabaco, papeles de alta calidad, etc.

50

Preparación de la solución

55 La primera etapa de la síntesis de hidrogel es la mezcla de las materias primas. Las materias primas son carboximetilcelulosa sódica (CMCNa, polímero), ácido cítrico (reticulante) y sorbitol (espaciador molecular/físico). Aunque la solubilidad del ácido cítrico y del sorbitol es muy alta en las soluciones acuosas, se producen problemas con la carboximetilcelulosa sódica. Hay muchos procedimientos que se pueden usar para acelerar la disolución de la CMCNa y algunos de ellos se describen a continuación.

1. Humedecer las materias primas (en particular, la CMCNa) con un alcohol (etanol, metanol o alcohol isopropílico) antes de la adición del agua. Este procedimiento reduce la velocidad de hidratación en la primera etapa de la mezcla y evita la formación de coágulos). Cuando se logra una solución homogénea (entre el alcohol y el agua) dentro de los granos, la CMCNa comienza a absorber agua y se disuelve rápidamente.

2. Humedecer la CMCNa con agua mezclando rápidamente para evitar la formación de coágulos. La adición de una pequeña cantidad de ácido acético en el agua puede mejorar la velocidad de disolución de la celulosa (el pH de 3,74 se consigue añadiendo 25 ml de ácido acético glacial a 100 ml de agua purificada).

3. El mantenimiento del tanque a 10 °C bajo la mezcla constante permite una disolución rápida de la CMCNa.

Se requieren solo unas cuantas horas (normalmente, aproximadamente 6 h) para disolver por completo la CMCNa usando una combinación de las técnicas 1 y 4 anteriores (sin el uso del ácido acético).

Proceso de secado de la solución

La solución preparada en la etapa anterior se seca en una película húmeda. La etapa de secado es importante para controlar las propiedades finales del hidrogel. La reticulación de la celulosa se produce por medio de una reacción de equilibrio con una producción de agua como subproducto de la reacción. Esto significa que la reacción tiene lugar solo cuando la humedad dentro del material es inferior a un cierto valor. Por esta razón, se vierte la solución inicial en un recipiente plano para fundir en una película. El espesor de la película es otro parámetro importante para controlar la modulación de la velocidad de evaporación del agua y la cinética de reticulación del material. La temperatura de secado debe ser inferior a 45 °C, y un condensador de agua (para eliminar la humedad de la cámara de secado) puede ayudar a acelerar el proceso.

Etapa de reticulación

La reacción de reticulación de la película tiene lugar cuando la temperatura del material se eleva por encima de la temperatura de la formación dentro de la lactona del ácido cítrico (aproximadamente a 60 °C). Los parámetros importantes son: espesor de la película, humedad del material y del aire, tiempo y temperatura.

Etapa de lavado

La etapa de lavado, en combinación con el secado del material, es una parte importante del proceso. El término "lavado" normalmente indica la acción de eliminar las impurezas de un material, pero adopta un significado diferente en el caso de un hidrogel. De hecho, durante esta etapa se controlan las propiedades finales de un hidrogel. Cuando se coloca un hidrogel reticulado en una solución acuosa, comienza a hincharse hasta el equilibrio con la solución circundante. La red de hidrogel es capaz de liberar todos los materiales de partida sin reaccionar. Por esta razón, el medio de lavado debe cambiarse varias veces (aproximadamente 3). El lavado del hidrogel en una mezcla de agua y un alcohol (etanol o metanol) acelera la etapa de lavado y reduce significativamente el volumen de disolvente solicitado. Esto afecta significativamente el coste de gestión de la seguridad en la línea de producción.

Etapa de lavado

La etapa de secado afecta significativamente a las propiedades finales del hidrogel (rendimiento y relación de hinchamiento). Se puede aplicar una serie de métodos de secado. Uno es la extracción del agua por medio de un procedimiento de inversión de fase en un no disolvente (por ejemplo, acetona) para la red de hidrogel. Varios estudios confirman que el método de inversión de fase es probablemente el más adecuado en la producción de un hidrogel con propiedades de hinchamiento mejoradas. Por otro lado, este método es menos eficaz en términos de costes operativos relacionados con el procedimiento de control de la seguridad. La evaporación del agua es menos costosa, pero la capacidad de hinchamiento final del material es, en general, más baja. Este comportamiento diferente se ha atribuido a un efecto de retención del agua capilar diferente asociado con una microporosidad diferente, que en el caso de la inversión de fase es superior y está interconectado (material de tipo esponja), mientras que con el secado al aire es mucho menor (material a granel).

Una tercera posibilidad es el lavado parcial de la película reticulada, con una mezcla de agua y metanol, y el subsiguiente secado por inversión de fase en acetona. Este procedimiento tiene la doble ventaja de obtener un hidrogel de alto rendimiento (en términos de capacidad de hinchamiento) y un bajo coste de procesamiento debido a un menor volumen del hidrogel parcialmente hinchado que se va a secar.

Ejemplos 5-15. Producción del hidrogel

Los siguientes Ejemplos 5-15 se refieren a varios grupos de hidrogeles, que difieren en términos de una o más de entre la concentración inicial de CMCNa, la concentración de sorbitol, el tiempo de reticulación, y los procedimientos de lavado y de secado. Las síntesis de cada ejemplo se refieren a la misma síntesis, en la que solo se cambia el tiempo de reticulación.

Ejemplo 5

- 5 A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 60 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona
- 10 Relación de hinchamiento en fluido gástrico simulado (FGS) tras 15 min = 33,16
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 30,46
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 49,38
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 33,98.
- 15 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona
- 20 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 32,38
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 29,5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 28,4
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 26,2.
- 25 C: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona
- 30 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 23,14
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 24,46
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 18,94
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 17,7.
- 35 D: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona
- 40 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 24,54
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 23,22
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 26,16
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 23,06.

Discusión

- 45 Se puede observar que el aumento del tiempo de reticulación y, por tanto, del grado de reticulación, reduce la relación de hinchamiento media como era de esperar. Cabe señalar que cuando la temperatura de reticulación se reduce de 100 °C al vacío a 80 °C en atmósfera de aire, la sensibilidad de la diferencia en la capacidad de hinchamiento entre las muestras reticuladas en diferentes momentos (60, 90, 120, 150 min) cambia ligeramente. Cabe señalar que se usó agua corriente para sintetizar y lavar todas las muestras de hidrogel del presente ejemplo.
- 50 En general, el lavado con agua corriente reduce la capacidad de hinchamiento del producto final en aproximadamente un 20 %, y se puede realizar la misma síntesis usando agua desionizada para obtener mejores resultados en términos de capacidad de hinchamiento del producto final.

Ejemplo 6

- 55 A: CMCNa al 3 %; 9% Sorbitol; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 60 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona
- 60 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 60,1
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 63,8
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 71,42
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 65,26.
- 65

B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 9 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 73,5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 81,62
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 64,6
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 63,14.

10
 C: CMCNa al 3 %; sorbitol al 9 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

15
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 47,86
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 42,14
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 49,5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 42,58.

20
 D: CMCNa al 3 %; sorbitol al 9 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

25
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 53,32
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 63,96
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 61,28
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 68,88.

30 Discusión

Las síntesis en el presente ejemplo son iguales a las del Ejemplo 5, a excepción de la cantidad de espaciador (sorbitol) usada, que se aumentó de dos a tres veces la cantidad de CMCNa (9 %). Se observó un aumento en la capacidad de hinchamiento para todas las muestras para todos los tiempos de reticulación, confirmando así que un aumento en la distancia media entre las cadenas de polímero durante la estabilización química reduce la respuesta elástica (entropía) al hinchamiento de la red macromolecular. Los mejores resultados en términos de capacidad de hinchamiento se obtuvieron mediante las muestras reticuladas durante 60 y 90 min. La muestra 8, aunque mostró una capacidad de hinchamiento ligeramente inferior, pareció ser muy estable después de un largo tiempo en SGF (120 min), aumentando siempre su capacidad de hinchamiento en el tiempo. Las propiedades reológicas parecieron ser buenas, y no se observó lixiviación en gel.

35 Ejemplo 7

45
 A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

50
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 98,3
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 98,68
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 109,46
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 91,42.

55
 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

60
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 55,5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 64,42
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 70,12
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 92,94.

C: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Pérdida en el secado = 7-10 %
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

5

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 47,14
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 55,84
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 59,84
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 60,9.

10

Discusión

Las síntesis del presente ejemplo se caracterizaron por una mayor concentración de espaciador (sorbitol al 12 %). Esto se realizó habiendo evaluado una sensibilidad significativa, en términos de capacidad de hinchamiento del producto final, a la concentración de espaciador de la mezcla de reacción. La muestra A, reticulada durante 90 minutos, mostró el mejor rendimiento, aumentando hasta casi 109 la relación de hinchamiento en SGF después de 60 min. El aumento adicional del tiempo de reticulación a 120 y 150 minutos disminuyó significativamente la capacidad de hinchamiento de los productos finales, mostrando así una mayor sensibilidad al tiempo de reticulación para las síntesis en el presente ejemplo en comparación con los Ejemplos 5 y 6.

15

20

Ejemplo 8

A: CMCNa al 6 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,3 % (5 % p/p de CMCNa)
 + 25 ml de ácido acético glacial/100 ml de agua (pH 3,76)
 Reticulada durante 60 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

25

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 62,4
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 61,74
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 72,92
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 65,58.

30

B: CMCNa al 6 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,3 % (5 % p/p de CMCNa)
 + 25 ml de ácido acético glacial/100 ml de agua (pH 3,76)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

35

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 52,62
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 56,70
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 59,9
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 55,54.

40

C: CMCNa al 6 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,3 % (5 % p/p de CMCNa)
 + 25 ml de ácido acético glacial/100 ml de agua (pH 3,76)
 Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

45

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 31,16
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 37,96
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 39,72
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 35,54.

50

D: CMCNa al 6 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,3 % (5 % p/p de CMCNa)
 + 25 ml de ácido acético glacial/100 ml de agua (pH 3,76)
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en acetona

60

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 26,42
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 30,26
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 27,1
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 25,32.

65

Discusión

Se añadió ácido acético a la mezcla de reacción de partida de las síntesis del presente ejemplo para cambiar el pH de la solución a 3,76 y disolver mejor la mayor concentración de polímero (celulosa al 6 %). La cantidad de sorbitol usada en esta síntesis es siempre el doble con respecto a CMCNa (12 %), y la concentración de ácido cítrico fue siempre del 5 % de CMCNa para todas las muestras.

El primer resultado relevante fue que no solo se obtuvo la disolución de CMCNa completa y fácil de lograr, sino también una red reticulada estable. Además, la relación de hinchamiento del material fue significativa, con un máximo de aproximadamente 73 para la muestra reticulada durante 60 minutos y mantenida en el SGF durante 60 minutos. Por supuesto, el aumento del tiempo de reticulación produce una reducción concomitante de la relación de hinchamiento; esta reducción pareció ser bastante suave, por lo que no mostró una alta sensibilidad a las variaciones del tiempo de reticulación.

15 Ejemplo 9

A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
Reticulada durante 60 min a 80 °C (presión ambiente)

20 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 22,66
Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 22,08
Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 22,56
Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 20,74.

25 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)

30 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 17,3 (± 5%)
Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 16,38 (± 5%)
Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 16,76 (± 5%)
Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 15,8 (± 5%).

35 C: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)

40 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 13,06
Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 13,4
Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 14,26
Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 12,94.

45 D: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 12,74
Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 13,26
Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 13,8
Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 13,02.

Discusión

50 Con el fin de evaluar la eliminación de las etapas de lavado con agua y de secado con acetona, se han producido las muestras del Ejemplo 9 con la misma composición del Ejemplo 5, pero eliminando estas dos etapas. Así pues, las muestras se reticularon en tiempos diferentes, y el polvo seco resultante se usó directamente para los estudios de hinchamiento. El resultado no fue bueno, con una relación de hinchamiento no superior a 22 en el mejor de los casos. Esto sugiere que al menos una de las dos etapas, el lavado y el secado con acetona, es necesaria para obtener un producto con las propiedades de hinchamiento deseadas. Esto se debe muy probablemente a una combinación de los efectos, incluyendo la microestructura (de una microporosidad conectada a un material voluminoso), la presencia de impurezas sin reaccionar (que también puede tener un efecto secundario adicional del aumento de la reticulación durante el tiempo de almacenamiento, debido a reacciones en estado sólido), etc.

60 Ejemplo 10

65 A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
Reticulada durante 60 min a 80 °C (presión ambiente)

Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en atmósfera de aire a 45 °C

5 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 43,52
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 41,44
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 59,06
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 58,36.

10 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en atmósfera de aire a 45 °C

15 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 57,45
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 45,72
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 50,7
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 55,86.

20 C: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 120 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en atmósfera de aire a 45 °C

25 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 51,94 (± 5%)
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 74,4 (± 5%)
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 74,76 (± 5%)
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 85,9 (± 5%).

30 D: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)

Lavada en agua corriente (700 ml) durante toda la noche
 Secada en atmósfera de aire a 45 °C

35 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 91,5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 96,54
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 98,24
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 95,98.

40 **Discusión**

Las muestras del presente ejemplo se prepararon para evaluar la eliminación de dolo la etapa de secado en acetona, ya que es la más cara, tanto en términos de costes como en los aspectos de seguridad relacionada con la fabricación. Las muestras se prepararon nuevamente en la misma composición y con el mismo procedimiento del Ejemplo 5, pero se eliminó la etapa de secado por acción. Las muestras se lavaron entonces en agua después de la reticulación y se desecaron en atmósfera de aire a 45 °C. Los resultados parecen ser muy interesantes. De hecho, la capacidad de hinchamiento es sorprendentemente alta, con una relación de hinchamiento máxima superior a 90, por ejemplo, 23, obtenida todavía usando solo agua corriente para lavar y solo una concentración doble de sorbitol con respecto a CMCNa. Por otra parte, cabe señalar que el procedimiento de secado al aire añadirá un coste energético a todo el proceso, relacionado con la eliminación de calor y humedad, que en el secado con acetona no estaba presente, habiéndose sustituido por la termodinámica de la inversión de fase. Los costes adicionales del consumo energético son inferiores a los del tratamiento con acetona, tanto en términos de costes asociados como de los procedimientos de seguridad implicados, incluyendo el control de las trazas de disolvente en el producto final seco.

55 Ejemplo 11

A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)

60 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada durante toda la noche en horno a 45 °C

65 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 19,12
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 23,96
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 23,12
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 24,30.

B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada durante toda la noche en horno a 45 °C

5
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 21,06
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 20,28
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 19,09
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 21,76.

10 Discusión

15 Las muestras del presente ejemplo se sintetizaron sin el secado con acetona. También se añadió metanol al agua durante la etapa de lavado para reducir significativamente el volumen de agua usado durante la etapa de lavado y todavía purificar el material antes de la etapa de desecación final. Se encontró que la capacidad de hinchamiento en SGF fue bastante baja. Sin embargo, se puede mejorar cambiando la composición de la mezcla. La cuestión relevante es la obtención de un hidrogel con buenas propiedades mecánicas y una configuración de red estable.

20 Ejemplo 12

A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada durante toda la noche en horno a 45 °C

25
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 24,02
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 24,70
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 24,11
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 25,73.

30
 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 %
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada durante toda la noche en horno a 45 °C

35
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 22,80
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 27,10
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 26,50
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 28,11.

40 Discusión

45 Estas muestras del presente ejemplo se obtuvieron con el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 11, pero con una mayor concentración de espaciador. Se observó un ligero aumento de la capacidad de hinchamiento.

50 Ejemplo 13

A: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada/lavada en acetona al 100 % 2 veces, después, secada en horno (45 °C) durante 3 h para la eliminación total de la acetona

55
 Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 75,38
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 76,67
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 124,20
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 138,60.

60
 B: CMCNa al 3 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,15 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en metanol/agua destilada (70 %/30 %) tres veces (durante ~24 h)
 Secada/lavada en acetona al 100 % 2 veces, después, secada en horno (45 °C) durante 3 h para la eliminación total de la acetona

Relación de hinchamiento en FGS tras 15 min = 61,73
 Relación de hinchamiento en FGS tras 30 min = 80,47
 Relación de hinchamiento en FGS tras 60 min = 99,86
 Relación de hinchamiento en FGS tras 120 min = 116,45.

5

Discusión

En este caso, la etapa de lavado se realizó en una mezcla de metanol-agua. Después del lavado, se desecó el material directamente en acetona sin ninguna etapa de lavado en agua. Debido a que el material se encontraba en un estado parcialmente hinchado antes del procedimiento de desecación con acetona, el volumen de acetona requerido para la desecación fue bajo, y los costes asociados a las cuestiones de seguridad y gestión de procesos fueron bajos. A su vez, el rendimiento del producto, en términos de capacidad de hinchamiento final fue excelente.

10

Ejemplo 14

15

CMCNa al 3 %; sorbitol al 6 %; ácido cítrico al 0 %
 25 ml de ácido acético glacial/100 ml de agua (pH ~3,74)
 Reticulada durante 30, 60, 90 o 150 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua destilada tres veces (durante aproximadamente 24 h)

20

Relación de hinchamiento a los 15 min = sh
 Relación de hinchamiento a los 30 min = sh
 Relación de hinchamiento a los 60 min = sh
 Relación de hinchamiento a los 120 min = sh
 (sh = sin hinchamiento).

25

Discusión

Esta muestra se ha sintetizado sin el uso de ácido cítrico, y dichas síntesis se ha realizado con el objetivo de demostrar que no se consigue reticulación sin el reticulante. Esta hipótesis ha sido demostrada por el hecho de que el material se disuelve cuando se sumerge en agua después de la desecación.

30

Ejemplo 15

A: CMCNa al 6 %; sorbitol al 18 %; ácido cítrico al 0,3 % (5 % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 90 min a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente seguida de una desecación en acetona y, finalmente, secado en atmósfera de aire a 45 °C

35

Relación de hinchamiento en FGS/agua (1/8) tras 30 min = 94
 Relación de hinchamiento en FGS/agua (1/8) tras 60 min = 98
 Módulo de elasticidad de CMC al 1 %/CA en FGS/agua (1/8) a 10 rad/s = 1.238 Pa
 Viscosidad de CMC al 1 %/CA en FGS/agua (1/8) a 0,5 s⁻¹ = 68.

40

B: CMCNa al 6 %; sorbitol al 12 %; ácido cítrico al 0,06 % (1% % p/p de CMCNa)
 Reticulada durante 18 h a 80 °C (presión ambiente)
 Lavada en agua corriente seguida de una desecación en acetona y, finalmente, secado en atmósfera de aire a 45 °C

45

Relación de hinchamiento en FGS/agua (1/8) tras 30 min = 100
 Relación de hinchamiento en FGS/agua (1/8) tras 60 min = 105
 Módulo de elasticidad de CMC al 1 %/CA en FGS/agua (1/8) a 10 rad/s = 1.300 Pa
 Viscosidad de CMC al 1 %/CA en FGS/agua (1/8) a 0,5 s⁻¹ = 140.

50

Ejemplo 16. Ensayo de estabilidad del hidrogel polimérico comestible

Se colocaron las muestras del hidrogel polimérico comestible preparado mediante el método del Ejemplo 15B en viales sellados a temperatura elevada y a temperatura ambiente. Se midió, para cada muestra, el hinchamiento del hidrogel en FGS:agua (1:8) en puntos de tiempo predeterminados. Los resultados que se muestran a continuación indican que el hidrogel polimérico comestible es estable a temperatura ambiente y a temperaturas elevadas.

55

6 días a 25 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 102
 12 días a 25 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 107
 20 días a 25 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 104
 25 días a 25 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 99

60

- 3 días a 70 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 87
- 6 días a 70 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 75
- 10 días a 70 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 82
- 20 días a 70 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 81
- 25 días a 70 °C – hinchamiento en FGS/agua (1/8) = 79.

5

Ejemplos 17-23. Alimentos y productos alimenticios modificados

10 La presente invención engloba alimentos y productos alimenticios que son preferentemente capaces de proporcionar saciedad y/o proporcionar una parte de la cantidad diaria recomendada de vitaminas y minerales según lo establecido por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos. Cada uno de estos alimentos comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico ("hidrogel de CMC/CA").

15 Los ejemplos de alimentos de los cinco grupos enumerados a continuación se dan para ilustrar diferentes aplicaciones de la presente invención.

- Pasta
- barritas
- Cereales calientes y fríos
- 20 Panes y tartas
- Bebidas

25 En un tipo de preparación, el hidrogel polimérico comestible se hincha dentro del alimento bien durante la preparación de alimentos (por ejemplo, pasta, yogur, postres, bebidas) o en el estómago/tracto GI (barritas, copos de maíz). En un segundo tipo de preparación, el hidrogel se forma durante el proceso de procesamiento de alimentos (pastas, panes).

Ejemplo 17. Barritas nutricionales modificadas

30 La presente parte de la presente invención proporciona tentempiés nutricionales capaces tanto de proporcionar saciedad como de incluir una parte de la cantidad diaria recomendada de vitaminas y minerales según lo establecido por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos.

35 La barra nutritiva contiene un hidrogel polimérico comestible que no se degrada en el estómago. Cuando se hincha en el estómago, proporciona saciedad adicional debido a los medios mecánicos. Tras la ingestión y el contacto con el fluido gástrico o una combinación de fluido gástrico y agua, el hidrogel polimérico comestible se hinchará. De este modo, el volumen del estómago absorbido por el hidrogel puede ser significativamente superior al volumen del hidrogel polimérico comestible ingerido por el sujeto. Los hidrogeles poliméricos comestibles de la invención también pueden absorber el volumen y/o ejercer presión sobre la pared del intestino delgado moviéndose desde el estómago hacia el intestino delgado e hinchándose.

40

A. Barra nutritiva rica en proteínas

Ingredientes:

45

- 473 ml (2 tazas) avena rápida
- 355 ml (1 1/2 tazas) leche desnatada en polvo
- 7 g de hidrogel polimérico comestible (como el preparado en el Ejemplo 10D)
- 4 cucharadas de chocolate bajo en hidratos de carbono o proteína de vainilla en polvo
- 50 236 ml (1 taza) jarabe de arce sin azúcar
- 2 claras de huevo batidas
- 59 ml (1/4 taza) de zumo de naranja
- 5 ml (1 cucharadita) de vainilla
- 55 59 ml (1/4 taza) de compota natural de manzana.

55

1. Se precalienta el horno a 163 °C (325 °F) y se pulveriza una bandeja para hornear o una placa para hornear de 9 x 12 con un pulverizado antiadherente.
2. Se mezcla la avena, la leche en polvo y la proteína en polvo en un cuenco y se mezclan bien.
3. En un cuenco separado, se combinan las claras de huevo, el zumo de naranja, la compota de manzana y el jarabe sin azúcar, y se mezcla bien.
- 60 4. Se agita la mezcla líquida en los ingredientes secos hasta que se mezcla. La consistencia será espesa y similar a la masa de las galletas.
5. Se añade el hidrogel polimérico comestible y se homogeniza durante 5 min.
6. Se separa la masa sobre el recipiente y se hornea hasta que los bordes estén crujientes y dorados.
- 65 7. Se cortan en 10 barritas y se almacenan en un recipiente hermético o se congelan.

B. Barrita sin grasa

Ingredientes:

- 5 236 ml (1 taza) de mantequilla de almendras o de cacahuetes
 177 ml (3/4 taza) de miel
 2,5 ml (1/2 cucharadita) de extracto de vainilla
 1,25 ml (1/4 cucharadita) de canela
 473 ml (2 tazas) rollos de avena tradicionales
 10 237 ml (1 taza) almendras fileteadas tostadas
 5 g de hidrogel polimérico comestible (como el preparado en el Ejemplo 10D)
 de 59 a 118 ml (de 1/4 a 1/2 taza) de pasas u otras frutas desecadas.

- 15 1. Se precalienta el horno a 177 °C (350 °F). Se pulveriza un recipiente cuadrado de 23 cm (9 pulgadas) con pulverizado de colza para cocinar.
 2. Se mezcla la mantequilla de almendra, la miel en una sartén de fondo pesado a fuego medio-alto. Se bate hasta que se derrita – de tres a cinco minutos.
 3. Se agregan la vainilla y la canela.
 4. Se añade la avena, las almendras y las pasas.
 20 5. Se añade el hidrogel polimérico comestible y se mezcla durante 5 min.
 6. Se hornea durante 15 minutos. Se deja enfriar por completo y se corta en nueve cuadrados iguales.

C. Hidrogel polimérico comestible recubierto

- 25 1. Se disponen 100 g de hidrogel polimérico comestible como se preparó en el Ejemplo 10D en un lecho fluidizado de Worcester y se pulverizó una solución de acetoglicérido sobre las partículas poliméricas y se dejó secar.
 2. Se mezclan partículas de hidrogel polimérico comestibles (200-600 um), azúcar, sólidos de leche desnatada y caseinato sódico en un mezclador Hobart de 2,841 litros (3 cuartos de galón), mantenido a 49 °C (120 °F). Se
 30 agrega grasa, precalentada a aproximadamente 60 °C (140 °F) a la mezcla seca y se sigue mezclando durante 15 minutos usando un brazo de masa a baja velocidad.

D. Barritas de muesli sin hornear

35 Ingredientes:

- 118 ml (1/2 taza) de azúcar moreno firmemente empaquetada
 118 ml (1/2 taza) de jarabe de maíz bajo en calorías
 237 ml (1 taza) de mantequilla de cacahuete
 40 5 ml (1 cucharadita) de vainilla
 355 ml (1 1/2 taza.) de rollos de avena de cocción rápida
 355 ml (1 1/2 taza.) de cereal de arroz crujiente
 10 g de hidrogel polimérico comestible recubierto (como el preparado en el Ejemplo 10D) con un intervalo de tamaño de partículas de 200 a 1.000 um
 45 237 ml (1 taza) de pasas 118 ml (1/2 taza) de coco
 118 ml (1/2 taza) de pipas de girasol
 30 ml (2 cucharadas) de semillas de sésamo.

- 50 1. En una cacerola mediana, se combinan el azúcar moreno y el jarabe de maíz. Se lleva a ebullición agitando constantemente.
 2. Se retira del fuego, se agregan la mantequilla de cacahuete y la vainilla; se mezcla bien.
 3. Se añaden la avena, el cereal, el hidrogel polimérico comestible, las pasas, el coco, las pipas de girasol y las semillas de sésamo. Se mezcla bien.
 55 4. Se presiona en un recipiente cuadrado de 23 cm (9 pulgadas) sin engrasar. Se enfría. Se corta en 20 barritas.

Se recubrieron las partículas con el jarabe de maíz y grasas, y no se hincharon. Tras una semana a temperatura ambiente, se analizó la barrita, y parecía que el hidrogel polimérico comestible no se había hinchado. Se colocaron la barrita con el hidrogel polimérico comestible y una barrita sin el hidrogel polimérico comestible en un vaso de precipitados de agua (150 ml). La barrita sin el hidrogel polimérico comestible se deshizo tras 1 h y el agua fluyó libremente. Por otra parte, la barrita con las partículas de hidrogel polimérico comestible se deshizo, las partículas de hidrogel polimérico comestible se hincharon hasta 200 veces y el agua se volvió viscosa.

60

E. Barritas de cereales rellenas de fresa

Se prepara el relleno de fresa;

591 ml (2 1/2 tazas) de fresas cocidas picadas en trozos grandes

118 ml (1/2 taza) de azúcar

37 ml (2 1/2 cucharadas) de almidón de maíz

177 ml (3/4 taza) de mantequilla, ablandada

237 ml (1 taza) de azúcar moreno empaquetada

473 ml (2 tazas) de harina para todo uso

2,5 ml de bicarbonato sódico (1/2 cucharadita)

355 ml (1 1/2 taza) de muesli de cereales

10 g de hidrogel polimérico comestible recubierto (como el preparado en el Ejemplo 10D)

Indicaciones

1. Se llevan todos los ingredientes a ebullición en una sartén pesada pequeña, removiendo constantemente y machacando las fresas ligeramente con la parte posterior de la cuchara

2. Se hierve durante 2 minutos para espesar; removiendo constantemente (la mezcla tendrá trozos un poco grandes).

3. Se forma una crema con la mantequilla y el azúcar. Se remueve la harina y el bicarbonato sódico. Se añade a la mezcla de crema con muesli y polímero; se mezcla bien.

4. Se aplica con toques la mitad en un recipiente de horno de 33 x 23 x 5 cm engrasado y enharinado. Se extiende con el relleno.

5. Se añade 1 cucharada de agua a la mezcla grumosa restante; se espolvorea encima del relleno. Se presiona ligeramente con la mano fría y se corta en barritas mientras está caliente.

Las semillas de fresa enmascararon la sensación granular en boca del hidrogel polimérico comestible.

F. Barrita de muesli con hidrogel polimérico comestible que contiene trozos de chocolate

3 g de hidrogel polimérico comestible (como se preparó en el Ejemplo 10D) con tamaño de partícula de 200-1.000 um y 5 g de chocolate (chocolate negro, Hershey, PA).

Se fundió el chocolate a baja temperatura usando una caldera doble, y se mezcló el hidrogel polimérico comestible con un tamaño de partícula de 200-600 um lentamente. Los aceites del chocolate cubrieron las partículas e impidieron el hinchamiento. Tras la formación de una mezcla homogénea, se vertió el chocolate fundido que contenía las partículas de hidrogel polimérico comestible sobre un contador de mármol frío y se le dio forma de cubo (2 x 1 x 1 cm). Se colocó el cubo de chocolate en el refrigerador durante la noche. A la mañana siguiente, se cortó el cubo en trozos más pequeños de 2 a 3 mm de tamaño para preparar la barrita del Ejemplo 16D.

Tras una semana a temperatura ambiente, se analizaron las partículas de chocolate, y el hidrogel polimérico comestible no se hinchó. Sin embargo, después de desmenuzar los trozos de chocolate y de colocarlas en agua, el hidrogel polimérico comestible se hinchó ~200 veces.

Ejemplo 18. Barrita recubierta

Se desmenuzó una barrita Special K™ de Kellogg™ (Kellogg NA Co., Battle Creek, MI) en trozos pequeños, y los trozos se ablandaron calentando durante 10 minutos a 50 °C. Se añadió el hidrogel polimérico comestible preparado como en el Ejemplo 15B a los trozos ablandados (se añadieron 3 g de hidrogel polimérico comestible a 21 g de trozos de barrita). Se amasó la mezcla a mano y se le dio forma de barrita. Una vez enfriada la barrita, se colocaron 10 g de la barrita en un vaso de agua (200 ml). También se colocaron 10 g de una barrita original no alterada en un vaso de agua. La barrita que contenía hidrogel se deshizo en un minuto, y después de 8 minutos absorbió todo el agua para formar un gel semisólido. La barrita original seguía intacta tras 10 min.

Ejemplo 19. Cereales modificados

Copos de maíz

Se mezclan copos de maíz sin azúcar y con azúcar (harina de maíz, zumo de fruta concentrado, sal marina) con CMC/CA, y se pulveriza la mezcla con una solución de azúcares, minerales, vitaminas, proteínas, aromatizantes y colorantes para crear un recubrimiento sobre los copos de maíz que permita la unión del hidrogel polimérico comestible a la superficie de los copos.

Las partículas de hidrogel polimérico comestible recubiertas, cuando se meten en la leche, se hinchan ligeramente también debido a las proteínas en la leche, pero se hincharán aún más tras la exposición a los fluidos gástricos.

Muesli de cereales

5 Se granula CMC/CA para formar formas granulares o predeterminadas tales como formas de frutos secos, tales como pasas, nueces, o cualquier otra forma. Se añade a los granulados de CMC/CA azúcares, miel, jarabe de arce y otros edulcorantes semisólidos, se mezcla bien con calentamiento suave con los aglomerados de cereal secos para formar aglomerados al enfriar a temperatura ambiente.

10 Los aglomerados de cereales típicos están hechos de: trigo integral, azúcar, arroz, avena integral, jarabe de maíz, copos de trigo, harina de arroz, miel, sal, jarabe de azúcar moreno, trozos de trigo (harina de trigo integral, almidón de maíz, harina de maíz, azúcar, sal, fosfato trisódico, bicarbonato de sodio, color añadido), harina de avena, sabor natural y artificial, fosfato trisódico, color añadido, cinc y hierro (nutrientes minerales), Vitamina C (ascorbato de sodio), una Vitamina B (niacinamida), Vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), Vitamina B2 (riboflavina), Vitamina B1 (mononitrato de tiamina), Vitamina A (palmitato), una Vitamina B (ácido fólico), Vitamina B12, Vitamina D, leche desnatada, sabor a almendras natural, harina de nuez. Vitamina E (tocoferoles mixtos) y BHT para preservar la frescura.

15 Las aglomeraciones de muesli formadas, cuando se meten en la leche, se hinchan solo ligeramente debido a las proteínas en la leche, pero se hincharán aún más tras la exposición a los fluidos gástricos.

20 Cereal de avena

Se mezcla el cereal de avena con CMC/CA recubierto o sin recubrir antes de servirlo. Se empapa la avena cortada unas cuantas horas en agua fría, sal y jarabe de arce, nuez moscada molida, canela molida y jengibre molido. La mezcla se calienta y se cuece hasta 90 minutos, y a la mezcla caliente se añaden gránulos de CMC/CA y se deja que se hinchen parcialmente antes de servirlos con crema, leche o más agua.

Ejemplo 20. Pasta modificada

30 La presente parte de la presente invención describe un nuevo tipo de pasta constituida por ingredientes de pasta tradicionales y el hidrogel descrito anteriormente a concentraciones que pueden variarse en función del contenido calórico del producto. Debido a que el hidrogel no se absorbe en el tracto gástrico, su función será solo la de producto formador de volumen. Dicha función de volumen será limitada en forma seca y más pronunciada en el estado hinchado. El hidrogel presentará este estado hinchado en dos lugares: primero cuando está en contacto con los líquidos (principalmente agua y soluciones de agua) durante la cocción, y el segundo en el estómago e intestino delgado (fluidos gástricos e intestinales).

35 Para esta aplicación en particular, la capacidad de hinchamiento requerida del componente de hidrogel en el producto final es menor si se compara con la misma aplicación de volumen en cápsulas. Además, la cantidad de producto ingerido en esta aplicación puede ser significativamente mayor. Las propiedades reológicas del hidrogel (por ejemplo, alta viscosidad, alto módulo G', etc.) son factores clave para producir un buen sabor y homogeneidad durante el desarrollo del producto final.

40 La pasta se asocia principalmente con la producción de diferentes tipos de pasta con diversas formas, tamaños, tipos de aditivos y concentraciones (por ejemplo, sémola, de verduras, de sabores, etc.). El producto se puede clasificar bien como de fabricación artesanal (a pequeña escala, plantas y procedimientos tradicionales, presiones bajas y tiempos de producción altos) o de producción a gran escala (altas presiones, tiempo de producción bajo).

45 La producción de pastas en seco requiere un equipo adecuado. El equipo consiste en los dos siguientes componentes: 1. un sistema particular para la dosificación volumétrica específica para esta aplicación; y 2. un baño de cóclea para la mezcla de todos los componentes del proceso. La mezcla del baño de cóclea se realizará al vacío para fabricar el producto sin burbujas de aire ni aire en el interior. Esto conducirá a un producto más compacto y transparente y, lo que es más importante, a un producto con un color más brillante que el de las mezclas tradicionales.

50 La mezcla de partida contendrá la CMCNa y el ácido cítrico con la adición de harina a una concentración que se puede controlar en función del contenido calórico deseado del producto final. No se añadirá sorbital a la mezcla de partida, porque la propia harina actúa como un espaciador molecular. También se pueden agregar otros componentes tales como verduras, especias, aceite de oliva u otros alimentos a la mezcla de partida.

55 Una vez añadida la harina de sémola, se transfiere la masa coloidal amarillenta ámbar (mezcla) en un cilindro con una sección variable para moldear la mezcla transferida. Tras moldear en la forma deseada (por ejemplo, espaguetis, tallarines, etc.), la siguiente etapa es la desecación, donde se reduce la cantidad de humedad total del producto a valores ligeramente inferiores al 12,5 % (humedad máxima permitida por la ley). En caso de añadirse otros componentes alimentarios, tanto el color como la humedad de la masa resultante pueden cambiar según el color y la humedad de los alimentos añadidos.

65

La etapa de desecación es la parte más sensible de todo el proceso. Permite un almacenamiento prolongado del producto, estabiliza la calidad del material, aumenta las características gustativas del producto y crea un equilibrio entre los componentes del producto para una calidad óptima. El proceso de desecación se realizará con hornos tradicionales.

5 Una segunda metodología para la producción de la pasta es similar a la descrita anteriormente, excepto por el hecho de que el hidrogel no se forma directamente durante el proceso de producción de la pasta, sino que se sintetiza antes, de acuerdo con los Ejemplos 4-13, y luego se añade al proceso de producción de la pasta normal a una concentración que se puede modular en función del contenido calórico deseado del producto final.

10 A continuación, se describen dos ejemplos relacionados con estas metodologías diferentes.

A. Espagueti – Formación del hidrogel durante la cocción

15 Ingredientes:

2 partes de harina de sémola
1 parte de CMCNa
Agua (33 % de mezcla de CMC-harina)
20 Ácido cítrico (5 % de mezcla de CMC-harina-agua).

1. Se introducen los componentes en la extrusora, excluyendo el agua.
2. Se añade agua lentamente en las diferentes etapas del proceso de extrusión.
25 3. Se extruye la mezcla a través del troquel.
4. Se deseca el producto extruido a 45 °C durante la noche.

B. Espagueti – Adición del hidrogel durante el proceso

30 Ingredientes:

2 partes de hidrogel de CMC/CA (como en el Ejemplo 12)
1 parte de harina de sémola
Agua (33 % del contenido de harina inicial)

35 1. Se introduce la harina en la extrusora.
2. Se añade agua lentamente en las diferentes etapas del proceso de extrusión.
3. Se añade el hidrogel polimérico comestible en la parte final del proceso de extrusión.
4. Se extruye la mezcla a través del troquel.
40 5. Se deseca el producto a 45 °C durante toda la noche.

Ejemplo 21. Pan modificado

La presente parte de la presente invención describe un nuevo tipo de pan, y dos tipos: pan blando y de tipo grissini. En el presente documento, el concepto de trabajo es similar a lo que se describió para las aplicaciones de pasta y barritas descritas anteriormente. Se añade un hidrogel absorbente a los productos de pan a diferentes concentraciones para conseguir una estructura compuesta que se podrá asemejar a la estructura y el sabor del pan normal, pero con la adición de un hidrogel capaz de hincharse una vez que está en el estómago.

50 La concentración de hidrogel en el producto de pan será variable en función del contenido calórico deseado del producto final, y se generará el efecto de saciedad. Opcionalmente, se pueden agregar verduras, aceite de oliva, especias y otros alimentos para mejorar el sabor del producto final.

A. Pan blando

55 Ingredientes:

2 partes de harina
1 parte de CMC
Ácido cítrico (5 % de la CMC en peso)
60 Sal sódica (5 % de la harina en peso)
Agua (40 % de la harina en peso)
Aceite de oliva (5 % de la harina en peso).

1. Se mezclan todos los ingredientes en las condiciones ambientales sin agua.
65 2. Se añade agua caliente (37 °C) mientras se mezcla.
3. Se moldea la mezcla coloidal en la forma deseada.

4. Se detiene la mezcla y se mantiene a 37 °C durante 3 horas.
5. Se cocina en un horno a 121 °C durante un tiempo dependiendo de las dimensiones (1 kg de forma cilíndrica requiere aproximadamente 1 hora).

5 B. Pan Grissini

Ingredientes:

- 10 400 g de harina
 20 g de levadura en polvo
 2,5 ml (1/2 cucharadita) de extracto de vainilla
 200 ml de leche (37 °C)
 2 cucharadas de aceite de oliva
 1 cucharada de sal.

- 15 1. Se mezcla la harina, la CMC, el ácido cítrico y la sal.
 2. Se dispone la harina y la sal en forma de círculo.
 3. Se disuelve la levadura en polvo en la leche y se sitúa en medio del círculo, junto con el aceite de oliva.
 4. Se mezcla todo hasta obtenerse una masa coloidal.
 20 5. Se detiene la mezcla y se deja la masa coloidal durante 40 minutos a 37 °C.
 6. Se corta y se moldea en trozos cilíndricos finos.
 7. Se cocina en el horno a 200 °C durante 20 minutos.

25 Ejemplo 22. Bebidas modificadas

25 La presente parte de la presente invención describe un nuevo tipo de bebida capaz de proporcionar la administración de agua y minerales de larga duración al intestino delgado para una hidratación prolongada. Este resultado se consigue añadiendo microesferas de hidrogel polimérico comestible hinchadas a la bebida. El hidrogel polimérico comestible se ingiere junto con la bebida. Una vez en el intestino delgado, el líquido y el exceso de sales se suministran bajo un gradiente de concentración y, finalmente, se expulsan con las heces.

30 Para proporcionar este producto, las microesferas de hidrogel deben permanecer en forma seca dentro de la botella, posiblemente almacenadas debajo del tapón. Las microesferas de hidrogel se cargan opcionalmente con aditivos tales como proteínas, sales y/o moléculas destinadas a su administración por vía oral. Un minuto antes de beberse, se rompe el recipiente bajo el tapón, liberando el hidrogel polimérico comestible en el líquido donde empieza a hincharse. Los aditivos empezarán a liberarse, primero en la masa líquida, y luego durante todo el paso a través del tracto gastrointestinal).

40 La cantidad de hidrogel polimérico comestible almacenado cambia en función del tiempo de hidratación y de las concentraciones deseadas de sales y nutrientes. Sin embargo, la cantidad máxima de hidrogel polimérico comestible almacenada en la botella será modulada de manera que no será capaz de absorber toda la fase líquida. Esto está destinado a crear una suspensión de microperlas en lugar de un gel a granel.

45 Una segunda metodología a este campo de aplicación particular consiste en el uso de una bebida u otro vehículo para el material de hidrogel polimérico comestible, creando un efecto de agente formador de volumen. Con este fin, el hidrogel polimérico comestible, en forma seca, es recubierto por una proteína o una película macromolecular u otra barrera protectora adecuada que no se disuelva en agua ni en soluciones acuosas, evitando así que el hidrogel se hinche en el líquido antes de la ingestión. Una vez que el hidrogel polimérico comestible llega al estómago, el recubrimiento se disuelve o se digiere, y el hidrogel polimérico comestible comienza a hincharse, aumentando así la viscosidad del líquido presente en el estómago. Además, por medio de esta protección del recubrimiento, el material se puede ingerir en altas cantidades, evitando la necesidad de tragar un gran número de cápsulas rellenas de xerogel.

55 A. Agua de hidratación de larga duración

Ingredientes:

- 60 400 ml de agua mineral
 3 g de hidrogel de CMC/CA como en el Ejemplo 10D.

65 Como se representa en la Figura 1, el hidrogel polimérico comestible se almacena en un recipiente bajo el tapón de botella, en una membrana que no es permeable al agua. Antes de beberlo, ejerciendo una presión sobre el tapón, se rompe la membrana y se libera el hidrogel en el agua (Figura 2). El hidrogel se hincha en el agua, creando una suspensión de microperlas que flota en el agua. El producto ya está listo para su consumo.

B. Agentes de formación de volumen en bebidas

Ingredientes:

- 5 400 ml de agua mineral
 3 g de hidrogel de CMC/CA como en el Ejemplo 10D
 0,25 g de Eudragit (de Degussa).

10 Se dispone el hidrogel polimérico comestible en un lecho fluidificante, y se pulveriza una solución de Eudragit sobre las partículas de hidrogel polimérico comestible. A continuación, se deja secar antes de retirar del lecho fluidificante.

15 Como se presenta en la Figura 3, se almacena el hidrogel polimérico comestible recubierto en una forma seca debajo del tapón de la botella antes de su uso. Inmediatamente antes de su uso, se libera en el líquido, permanece en suspensión en seco hasta que el líquido se ingiere y llega al estómago. Una vez que llega al estómago, el recubrimiento desaparece y el hidrogel queda libre para hincharse. Mediante dicha técnica, se pueden ingerir cantidades significativas de material seco sin ningún problema para el paciente.

C. Batido de proteínas

20 Se usan partículas de CMC/CA (10-250 um) tal cual o se recubren con proteínas y/o se añaden grasas a un batido de proteínas (0,24 litros (8 onzas) de leche con vainilla sin azúcar, 1 cucharada de proteína en polvo, una pizca de limón, yogur y fresas, arándanos, frambuesas o moras), se mezcla y se sirve.

25 El batido que contiene las partículas de CMC/CA se volverá semisólido en el estómago y, por lo tanto, permanecerá en el estómago durante un período más largo de tiempo, y aumentará la sensación de saciedad en comparación con el batido de proteínas normal.

Ejemplo 23. Tartas y pasteles modificados

30 La presente parte de la presente invención describe un nuevo tipo de tartas que es capaz de proporcionar una saciedad de larga duración con pocas calorías, mientras que conserva un aspecto y sabor como los de los bizcochos. Esto incluye galletas y un tipo particular de helados: el *ghiaccioli*.

35 Para la producción de tartas, se usará el hidrogel superabsorbente descrito anteriormente en el estado ya parcial o totalmente hinchado, con la posible adición de sabores o colorantes.

A. Cannoli modificados

Ingredientes:

- 40 500 g de harina 00
 2 yemas
 25 g de alcohol
 20 g de sebo (grasa) vino tinto
 45 hidrogel de CMC/CA (Ejemplo 15A)
 colorante
 aroma de limón

1) Cubierta de los Cannoli:

- 50 a) Se pone la harina en un cuenco grande; se añaden las yemas, el alcohol y el vino al centro de la harina y se mezcla hasta que toda la masa tenga una gran viscosidad.
 b) Se cubre la masa con una toalla durante media hora.
 c) Se enrolla la masa para formar una lámina (2/3 mm de espesor) y se corta en trozos circulares (10 cm de diámetro).
 55 d) Se envuelven las láminas circulares alrededor de los moldes cilíndricos, y se fríen en una cacerola en sebo.
 e) Una vez fritos los trozos, se dejan enfriar y se retiran los moldes.

2) Relleno de los Cannoli

- 60 a) Se sumerge el hidrogel seco en polvo en una solución acuosa que contiene el aroma de limón y el colorante. El hidrogel absorbe la solución, pasando de un estado seco de tipo vítreo a un estado hinchado gelificado.
 65 b) Se introduce el hidrogel hinchado dentro de las partes cilíndricas externas y se sirven frías.

B. Bizcocho de chocolate 1

Ingredientes:

- 5 4 huevos, enteros
 237 ml (1 taza) de azúcar granulado
 22 ml (1 1/2 cucharadas) de margarina, fundida
 59 ml (1/4 taza) de cacao, tamizado
 59 ml (4 cucharadas) de agua hirviendo
 10 5,5 ml (11/8 cucharadita) de harina con levadura
 79 ml (1/3 taza) almidón resistente Hi-maize®

Preparación

- 15 1. Se precalienta el horno a 177 °C (350 °F).
 2. Se engrasa ligeramente un recipiente para bizcochos de 23 cm (9 pulgadas) y se reviste la base con papel encerado.
 3. Se baten los huevos con una batidora eléctrica hasta que estén esponjosos, luego se añade gradualmente el azúcar y se bate durante 15 minutos.
 20 4. Se combina la mantequilla, el cacao y el agua hirviendo, y se vierte a la mezcla de huevo.
 5. Se tamiza la harina y luego se vuelve a tamizar sobre la mezcla de huevo.
 6. Se añade el almidón resistente Hi-maize® y se mezcla suavemente.
 7. Se introduce la mezcla a cucharadas en el recipiente para bizcochos preparado.
 8. Se hornea durante aproximadamente 50 minutos o hasta que quede firme al tacto.
 25 9. Se enfría.

El bizcocho resultó ser sabroso y denso.

C. Bizcocho de chocolate 2

- 30 Ingredientes:

- 4 huevos, enteros
 237 ml (1 taza) de azúcar granulado
 35 22 ml (11/2 cucharada) de margarina, fundida
 59 ml (1/4 taza) de cacao, tamizado 59 ml (4 cucharadas) de agua hirviendo
 5,6 ml (11/8 cucharadita) de harina con levadura
 39 ml (1/6 taza) almidón resistente Hi-maize® 260
 40 15 ml (1 cucharada) de hidrogel de CMC/CA (Ejemplo 15A).

Preparación

1. Se precalienta el horno a 177 °C (350 °F).
 2. Se engrasa ligeramente un recipiente para bizcochos de 23 cm (9 pulgadas) y se reviste la base con papel
 45 encerado.
 3. Se baten los huevos con una batidora eléctrica hasta que estén esponjosos, luego se añade gradualmente el azúcar y se bate durante 15 minutos.
 4. e combina la mantequilla, el cacao y el agua hirviendo, y se vierte a la mezcla de huevo.
 5. Se tamiza la harina y luego se vuelve a tamizar sobre la mezcla de huevo.
 50 6. Se hincha la carboximetilcelulosa reticulada con polímero de ácido cítrico en 1/6 taza de agua caliente.
 7. Se añade el almidón resistente Hi-maize® y se mezcla suavemente.
 8. Se mezcla el almidón resistente Hi-maize®/la carboximetilcelulosa reticulada con la mezcla de polímero y ácido cítrico con los ingredientes anteriores lentamente.
 9. Se introduce la mezcla a cucharadas en el recipiente para bizcochos preparado.
 55 10. Se hornea durante aproximadamente 50 minutos o hasta que quede firme al tacto.
 11. Se enfría

El bizcocho de chocolate resultó ser sabroso y tenía una buena textura.

60 D. Bombones helados

Ingredientes:

- 65 hidrogel de CMC/CA;
 colorante;
 aromatizante.

Se introduce el hidrogel seco en polvo en un cuenco con una solución acuosa que contiene el aromatizante y el colorante. El hidrogel absorbe la solución, pasando de un estado seco de tipo vítreo a un estado hinchado gelificado. Se vierte el hidrogel hinchado en un molde y se coloca el molde en un congelador a una temperatura entre -4 y -10 °C. Se retira el producto del molde y se sirve congelado. Estos bombones helados no gotearán cuando alcancen la temperatura ambiente, ya que el hidrogel atraparé el agua.

Ejemplo 24. Comparación entre el hidrogel de CMC/CA y fibras alimentarias comunes

Se preparó un hidrogel de CMC/CA como se detalla en el Ejemplo 15B (CMCNa al 6 %; sorbitol al 18 %; ácido cítrico al 0,06 % reticulado durante 210 minutos a 80 °C, presión ambiente). Las propiedades reológicas de este hidrogel se compararon usando métodos convencionales con las de psilio, goma de guar y glucomanano.

La Figura 4 demuestra que el hidrogel superabsorbente hinchado crea una viscosidad significativamente superior en el FGS (y el FIS – datos no mostrados) en comparación con las fibras alimentarias: psilio, goma guar y glucomanano.

Las Figuras 5 y 6 describen el efecto de la concentración en el FGS, en el que, a diferencia de las fibras alimentarias, el hidrogel tuvo un efecto significativo sobre la viscosidad, incluso a pequeñas concentraciones (se obtuvieron datos similares en el FIS – datos no mostrados). Esto es significativo, ya que el consumo de las fibras comercializadas está limitado por sus efectos adversos gastrointestinales, lo que limita su dosis diaria a ~10 g (que es el 1 % del estómago lleno), mientras que a una concentración similar el hidrogel tiene una viscosidad sustancial. El aumento de la viscosidad junto con una mayor elasticidad del hidrogel polimérico comestible producir saciedad debido al estiramiento mecánico, a la velocidad lenta de vaciado gástrico, a la velocidad lenta de glucosa y a la absorción de grasa, y aumentará la saciedad, reducirá la ingesta de alimentos y conducirá a un mejor control del peso y de la glucemia.

Ejemplo 25. Reometría de CMC/CA y del glucomanano en agua

Se midió la reometría (G' y G'') de 2 tipos de CMC/CA (tiempos de reticulación más cortos y más largos: 15 h - CMC/CA-A005 y 36 h - CMC/CA-A001) y del glucomanano en agua destilada.

El hidrogel de CMC/CA se preparó usando un método similar al del Ejemplo 15B.

Material	G' a 10 rad/s (Pa)	G'' a 10 rad/s (Pa)
1 % de glucomanano en agua	39,75	35,50
2 % de glucomanano en agua	218,57	157,77
1 % de CMC/CA-A005 en agua (15 h de reticulación)	1.307,18	184,31
2 % de CMC/CA-A005 en agua (15 h de reticulación)	2.222,54	323,19
1% de CMC/CA-A001 en agua (36 h de reticulación)	2.095,64	814,09
2 % de CMC/CA-A001 en agua (36 h de reticulación)	2.970,92	983,82

Los resultados indicaron que, también en condiciones convencionales (en agua) y a concentraciones similares, la reología de CMC/CA fue superior a la del glucomanano.

Ejemplos 26-29. Estudios *in vivo*

Todos los estudios en animales de los ejemplos fueron aprobados por el respectivo Comité de Cuidado y Uso de Animales Institucionales (IACUC) y el Comité de Protección Animal. Los procedimientos usados en los siguientes estudios fueron diseñados para ajustarse a las prácticas aceptadas y para reducir al mínimo o evitar causar dolor, malestar o incomodidad a los animales. En los casos en los que los procedimientos de estudio requeridos probablemente causaron dolor o angustia leves o más que momentáneos, los animales recibieron analgésicos o anestésicos apropiados, a menos que estuviera justificado por escrito el no uso de estos agentes por parte del Director de Estudio y aprobado por el Comité de Cuidado y Uso de Animales Institucionales (IACUC).

Ejemplo 26. Reducción en la ingesta de alimentos de SAP administrado a ratas con diferentes grupos de ratas

Se preparó hidrogel de CMC/CA y las condiciones experimentales fueron las mismas que las delimitadas en el Ejemplo 2. Sin embargo, se usaron tres grupos diferentes de ratas en comparación con el Ejemplo 1. El primer grupo de ratas fue alimentado con una dieta rica en grasas (por ejemplo, un 20 % en peso de la comida era grasa) con el fin de potenciar el aumento de peso de los animales. El segundo grupo consistía en animales más viejos que también habían ganado peso con el tiempo. El tercer grupo consistía en ratas de la misma edad que el primer grupo, que eran más jóvenes que las del segundo grupo, pero que habían sido alimentadas con una dieta normal.

Como se observó en el segundo ejemplo, el hidrogel de CMC/CA produjo una reducción significativa en la ingesta de alimentos en comparación con el control de agua en un diseño intraindividual.

Ejemplo 27. Reducción en la ingesta de alimentos en ratas tras la administración del hidrogel de CMC/CA

Se asignó al azar un total de 21 ratas macho Sprague-Dawley a dos grupos del mismo peso (10-11 por grupo) antes de la administración del hidrogel o del vehículo (el hidrogel se hinchó previamente en agua, 100 mg en 10 ml de agua). Las ratas que pesaban aproximadamente 400 gramos se alojaron en jaulas convencionales y se alimentaron con una dieta convencional de comida para rata. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas luz y oscuridad. Cuatro horas antes de que se apagaran las luces, se retiró la comida de las ratas (Figura 7). En los días en los que las ratas fueron sometidas a un tratamiento experimental, los animales recibieron por vía oral hidrogel que se hinchó con agua antes de la sonda o con un volumen de agua similar (por ejemplo, se usaron 8 ml de polímero o 8 ml de agua) antes de apagarse las luces. Tres días después, en un diseño intraindividual clásico, los animales que recibieron agua recibieron polímero y viceversa. Se controlaron la ingesta de alimentos y agua (balanza digital), así como la actividad locomotora (frenos de viga consecutivos) en línea cada 5 minutos durante 40 horas tras la dosificación. Los datos sobre la ingesta de alimentos y agua se recogieron usando MaNi FeedWin, un sistema de alimentación informatizado en línea que usa células de pesaje digitales. Se controlaron dos tipos de ingesta de alimentos basales (balanza digital) y recuentos de lamedura. Todos los datos se introdujeron en hojas de cálculo Excel y posteriormente se sometieron a los análisis estadísticos pertinentes. Los resultados de la Figura 6 se presentan como la media \pm ETM, a menos que se indique lo contrario. La evaluación estadística de los datos se llevó a cabo mediante análisis de varianza unidireccional o bidireccional (ANOVA).

La Figura 8 representa un resultado típico del estudio. Se representa la ingesta acumulada de alimentos con el tiempo. No hubo diferencia entre los grupos en la línea basal (tiempo = 0). La sonda de 8 ml de hidrogel condujo a una disminución significativa en la ingesta de alimentos. Como se muestra, el hidrogel indujo una disminución marcada en la ingesta de alimentos que persistió durante 18 horas. Estos datos sugieren que la administración de hidrogel conduce a una disminución en la ingesta de alimentos debido a un efecto de llenado estomacal, un tiempo de vaciado gástrico más lento y un bajo efecto intestinal, todos estos efectos combinados pueden producir saciedad en mamíferos durante un período de tiempo más largo de lo que proporcionará solo la carga estomacal. Además, a partir del experimento anterior (Ejemplo 20), se observó que el estómago de las ratas estaba vacío después de 60-120 minutos. (véase, por ejemplo, Tomlin *et al.*, en el que se informa de un tiempo de vaciado a la mitad inferior a 20 min; Tomlin. J. *et al. Gut.* 1993, 34(9): 1177-1181). El efecto prolongado se consiguió mediante un tiempo de vaciado más lento y una saciedad causada por el re-hinchamiento del polímero en el intestino delgado pequeño.

Ejemplo 28. Reducción en la ingesta de alimentos del hidrogel de CMC/CA administrado a ratas con diferentes grupos de ratas

Se preparó el hidrogel de CMC/CA y las condiciones experimentales fueron las mismas que se indicaron en el Ejemplo 26. Sin embargo, se usaron tres grupos diferentes de ratas en comparación con el Ejemplo 26. Se usaron tres grupos diferentes de ratas en este experimento. El primer grupo de ratas fue alimentado con una dieta rica en grasas (por ejemplo, el 20 % en peso de la comida era grasa) con el fin de potenciar el aumento de peso de los animales. El segundo grupo consistía en animales más viejos que también habían ganado peso con el tiempo. El tercer grupo consistía en ratas con la misma edad que las del primer grupo y que eran más jóvenes que las del segundo grupo, pero que fueron alimentadas con una dieta normal.

El hidrogel de CMC/CA produjo una reducción significativa en la ingesta de comida en comparación con el control de agua en un diseño intraindividual.

Ejemplo 29. Efectos agudos del hidrogel de CMC/CA sobre el consumo de energía, la producción de orina y la producción de heces

Se evaluó la especificidad del comportamiento del hidrogel mediante el examen simultáneo del consumo de energía, la producción de orina y la producción de heces. El estudio se realizó en ratas macho Sprague-Dawley, mediante administración subcrónica por vía oral del hidrogel (10 ml, por sonda, una vez al día).

La administración subcrónica de hidrogel durante cuatro días no influyó en la producción de orina ni de heces, ni en el porcentaje de contenido de agua fecal. Estos datos indican que el hidrogel administrado se está degradando en el tracto GI y no se está expulsando intacto.

Las ratas consumieron menos comida (Figura 8). Este resultado indica que la administración de estos hidrogeles debe conducir a la pérdida de peso durante períodos de tiempo suficientes.

Ejemplo 30. Modelización *in vitro* del tránsito GI del hidrogel de CMC/CA

La Figura 9 ilustra el ciclo de hinchamiento-colapso-rehinchamiento-degradación que se observó en los experimentos de laboratorio *in vitro*. El polímero usado era hidrogel de CMC/CA.

Se preparó fluido gástrico simulado (FGS) disolviendo 2,0 g de cloruro sódico, 3,2 g de pepsina y 7,0 ml de HCl concentrado (37 %) en agua destilada para obtener una solución que tenía un volumen total de 1 l (método de solución de ensayo USP).

5 Se mezcló la solución de FGS anterior con agua en una proporción de FGS:agua de 1:8, respectivamente, para imitar a una persona que tomaba el material con un estómago vacío (50 ml de líquido gástrico) con dos vasos de agua (400 ml).

10 Se preparó fluido gástrico simulado (FGS) disolviendo 190 g de cloruro sódico, 0,2 g de pepsina y 400 ml de HCl concentrado (37 %) en agua destilada para obtener una solución que tenía un volumen total de 7,5 l (método de solución de ensayo USP). El fluido colónico simulado (FCS) se prepara sustituyendo la pectinasa por pancreatina en la preparación de fluido intestinal simulado anterior.

15 La Figura 9 demuestra las propiedades únicas del hidrogel a la respuesta al pH del medio ambiente. El hidrogel se hincha en el estómago y luego se deshace en respuesta a la excreción de los líquidos gástricos; el hidrogel deshecho se vuelve a hinchar en el intestino delgado y solo se degrada en el colon. Las fibras no se hinchan (aunque afectan a la viscosidad, véase el Ejemplo 20), mientras que el hidrogel se hincha entre 50 y 150 veces en el medio del tracto GI (y entre 500 y 3.000 en agua).

20 Ejemplo 31. Estudio de la saciedad en seres humanos con hidrogel de CMC/CA

Para medir la eficacia del hidrogel de CMC/CA, se realizó un estudio en seres humanos. El ensayo incluyó un total de 97 pacientes, que se dividieron con ocultación en tres grupos. A cada hora de la comida, a un grupo se le administró una dosis de 2 g del hidrogel bajo estudio, mientras que al resto se les administró placebo (azúcar de caña) del mismo peso, textura y color que el hidrogel.

30 Como se muestra en la Tabla 9, siguiendo el método usado, a los sujetos de cada uno de los tres grupos se les administró el hidrogel de CMC/CA en solo una de las tres comidas diarias (desayuno, comida o cena) y se les administró placebo con las otras dos comidas. Para cada comida, el grupo que recibió el hidrogel se indica en la Tabla 9 con un asterisco. El estudio se llevó a cabo los tres días de la semana, o más exactamente una vez cada cuatro días (Día 1, Día 4, Día 7), de modo que cada grupo recibió el hidrogel en cada hora de la comida.

Tabla 9. Diseño del estudio

	Día 1	Día 4	Día 7
Desayuno	Grupo A*	Grupo B*	Grupo C*
	Grupo B	Grupo A	Grupo A
	Grupo C	Grupo C	Grupo B
Comida	Grupo B*	Grupo C*	Grupo A*
	Grupo A	Grupo A	Grupo B
	Grupo C	Grupo B	Grupo C
Cena	Grupo C	Grupo A*	Grupo B*
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
	Grupo B	Grupo C	Grupo A

35 Los sujetos eran voluntarios sanos (estudiantes, médicos, personal interno del hospital) y pacientes ambulatorios no afectados de obesidad grave. El estudio se realizó en Italia. En general, los sujetos tomaron un desayuno muy pequeño y un pequeño almuerzo. La cena era la comida principal del día.

40 i) Resumen del diseño del estudio:

- (1) 97 sujetos con IMC medio de aproximadamente 31.
- (2) Hidrogel de CMC/CA - 2 g
- (3) Diseño cruzado, controlado con placebo, de doble ocultación.

45 Para examinar los resultados del ensayo, se realizó un análisis estadístico descriptivo. Este análisis mostró que, en algunos casos, la presencia de valores atípicos distorsionó los resultados. Para aislar el efecto de los valores atípicos y poner orden en los resultados del análisis descriptivo, se llevó a cabo un análisis inferencial.

50 En particular, se realizó una regresión lineal para estudiar la dependencia entre la eficacia incremental del hidrogel en relación al placebo y variables independientes tales como: IMC, sexo, edad, grado de obesidad, tiempo de administración (desayuno, comida o cena) y grado de hambre antes de cada hora de comer. El modelo de regresión adoptó entonces la forma:

$$\Delta E = \alpha + \beta_1 \text{IMC} + \beta_2 \text{GÉN} + \beta_3 \text{EDAD} + \beta_4 \text{OBE} + \beta_5 \text{COMIDA} + \beta_6 \text{HAMBRE}$$

55 en la que:

- ΔE = eficacia incremental del hidrogel en comparación con el placebo, calculada como la diferencia entre la sensación de saciedad inmediatamente, 30 minutos y 60 minutos después de la administración del hidrogel, y en comparación con la sensación de saciedad después de la administración de placebo;
- α = intercepción del modelo;
- 5 - β_1 IMC = efecto del IMC sobre la eficacia incremental;
- β_2 GÉN = efecto del género femenino sobre la eficacia incremental; La variable GEN se creó como una "variable indicadora" que adopta el valor 0 para los sujetos varones y 1 para los sujetos femeninos;
- β_3 EDAD = efecto de la edad sobre la eficacia incremental;
- β_4 OBE = efecto del grado de obesidad sobre la eficacia incremental;
- 10 - β_5 COMIDA = efecto de la hora de administración del hidrogel sobre la eficacia incremental; Esta variable adopta el valor 1 si se administra antes del desayuno, 2 si se administra antes de la comida, y 3 si se administra antes de la cena;
- β_6 HAMBRE = efecto de la sensación de hambre en el momento de la administración sobre la eficacia incremental; y
- 15 - ϵ = parte residual no explicada del modelo.

ii) Resultados:

(1) Excelente perfil de seguridad.

20 (2) Basándose en un cuestionario de autoevaluación en el que se pidió a cada paciente que manifestara su sensación de hambre antes de cada comida y, posteriormente, su sensación de saciedad inmediatamente, 30 minutos y 60 minutos después de cada comida, se observó un aumento estadístico significativo de la saciedad después de la comida en ~16 % en comparación con el placebo medido mediante las escalas analógicas visuales (VAS).

25 Ejemplo 32. Determinación del módulo de elasticidad, e la viscosidad y de la relación de hinchamiento

A. Ejemplo 32. Determinación del módulo de elasticidad

30 El módulo de elasticidad se determina usando el método expuesto a continuación. El medio de hinchamiento convencional es el agua destilada a menos que se especifique lo contrario. El medio de hinchamiento también podría ser la mezcla de fluido gástrico simulado (FGS) y agua (1:8) o fluido intestinal simulado (FIS).

35 A menos que se especifique lo contrario, la concentración del material polimérico ensayado en el medio es del 0,67 %. A un vaso de precipitados de 150 ml, se añaden 300 mg del material polimérico ensayado seguidos del medio de hinchamiento (45 ml). Se cubre el vaso de precipitados con una parafina, y se agita la solución con un agitador magnético a temperatura ambiente (25 °C) durante 60 minutos a alta velocidad de cizalla (600 rpm).

40 Los ensayos se realizan a temperatura ambiente por medio de un reómetro de placa paralela (25 mm de diámetro) (ARES 509953791T, Rheometric Scientific, Inc.). Se fija un papel abrasivo en la superficie de cada placa para evitar cualquier deslizamiento entre el material y las placas durante el ensayo.

45 Se colocan las muestras hinchadas entre las placas del reómetro en una forma cilíndrica accionada por medio de un anillo de acero inoxidable de diámetro interior de 25 mm (después se retira el anillo). Los ensayos de barrido de frecuencia se realizan al 1 % de la deformación en un intervalo de entre 0,1 y 50 rad/s.

El software (RSI Orchestrator de Rheometric Scientific Inc) es capaz de adquirir y almacenar en el disco duro del PC las señales procedentes del transductor del reómetro. G' y G'' se calculan a través del software mediante las siguientes ecuaciones:

$$G'(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos \delta$$

$$G''(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin \delta$$

50

en la que ω es la frecuencia aplicada, τ_0 es el par adquirido, γ_0 es la deformación aplicada y δ es el desplazamiento.

55 B. Determinación de la viscosidad

La viscosidad se determina usando el método expuesto a continuación.

5 El medio de hinchamiento convencional es agua destilada a menos que se especifique lo contrario. El medio de hinchamiento también podría ser mezcla de fluido gástrico simulado (FGS) y agua (1:8) o fluido intestinal simulado (FIS). A menos que se especifique lo contrario, la concentración del material polimérico ensayado en el medio es del 0,67 %. A un vaso de precipitados de 150 ml, se añaden 300 mg del material polimérico ensayado, seguidos del medio de hinchamiento (45 ml). Se cubre el vaso de precipitados se cubre con parafina y la solución se agita con un agitador magnético a temperatura ambiente (25 °C) durante 60 minutos a alta velocidad de cizalla (600 rpm).

10 Los ensayos se realizan a temperatura ambiente (25 °C) por medio de un reómetro de placa paralela (25 mm de diámetro) (ARES 509953791T, Rheometric Scientific, Inc.). Se fija un papel abrasivo en la superficie de cada placa para evitar cualquier deslizamiento entre el material y las placas durante el ensayo.

Se colocan las muestras hinchadas entre las placas del reómetro en una forma cilíndrica accionada por medio de un anillo de acero inoxidable de diámetro interior de 25 mm (después se retira el anillo).

15 Las mediciones de viscosidad se realizan en el intervalo de barrido de frecuencia del 0,05 % al 10 % de deformación. A menos que se especifique lo contrario, los valores de viscosidad presentados en el presente documento son el resultado medido al 0,5 % de deformación.

20 C. Determinación de la relación de hinchamiento

El medio de hinchamiento convencional es el agua destilada a menos que se especifique lo contrario. El medio de hinchamiento también podría ser la mezcla de fluido gástrico simulado (FGS) y agua (1:8) o fluido intestinal simulado (FIS).

25 A menos que se especifique lo contrario, la concentración del material polimérico ensayada en el medio es del 0,67 %. A un vaso de precipitados de 150 ml, se añaden 300 mg del material polimérico ensayado, seguidos del medio de hinchamiento (45 ml). Se cubre el vaso de precipitados con parafina y se agita la solución con un agitador magnético a temperatura ambiente (25 °C) durante 60 minutos a alta velocidad de cizalla (600 rpm). Se transfiere el contenido del vaso de precipitados a un embudo de filtración y se aplica vacío durante 3 min a aproximadamente 30 kPa (300 mBar).

30 Referencias

- 35 [1] Sannino A. *et al.*, *polymer* 2005; 46:4676
 [2] Silverstein R. M., *et al.* "Spectrometric Identification of Organic Compounds", Wiley, 1991, pág. 120-130
 [3] Peppas N. A., "Edible polymer hydrogels in Medicine and Pharmacy"; CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987, pág. 29
 [4] Coma V *et al.*, "Carbohydrate polymers" 2003; 51:265-271
 [5] Xie X. S. y Liu Q., "Starch" 2004, 56:364.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un hidrogel polimérico comestible que comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico para su uso en la potenciación del control glucémico en un sujeto, en el que dicho sujeto es diabético, resistente a la insulina o se encuentra en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina o diabetes, y siendo el hidrogel polimérico comestible administrado por vía oral al sujeto.
- 10 2. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrogel polimérico comestible se administra al sujeto con comida o hasta dos horas antes de la comida.
- 15 3. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el hidrogel polimérico comestible se administra con un recubrimiento entérico.
- 20 4. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el hidrogel polimérico comestible se administra en una cantidad suficiente para aumentar la viscosidad y el módulo de elasticidad del contenido gastrointestinal, y para ralentizar el vaciado gástrico y la absorción de los hidratos de carbono y las grasas en el intestino delgado del sujeto.
- 25 5. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el hidrogel polimérico comestible se administra en un comprimido, una cápsula, un sobrecito o como un componente de un alimento.
- 30 6. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la proporción en peso del ácido cítrico con respecto a la carboximetilcelulosa es de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %.
- 35 7. Un alimento o producto alimenticio modificado que comprende un hidrogel polimérico comestible, en el que dicho hidrogel comprende carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico y está en forma de partículas deshidratadas recubiertas individualmente con una barrera contra la humedad.
- 40 8. El alimento o producto alimenticio modificado de la reivindicación 7, en el que el alimento o producto alimenticio comprende hidratos de carbono y en el que el hidrogel polimérico comestible reemplaza al menos una parte del contenido de hidratos de carbono con respecto al alimento o producto alimenticio convencional correspondiente.
- 45 9. El alimento o producto alimenticio modificado de la reivindicación 8, en el que el alimento o producto alimenticio comprende hidratos de carbono de un grano, un cereal o una verdura almidonada.
- 50 10. El producto alimenticio modificado de la reivindicación 7, en el que el producto alimenticio modificado es una harina modificada.
- 55 11. La harina modificada de la reivindicación 10, en la que la harina se selecciona del grupo que consiste en harina de trigo, harina de arroz, harina de maíz, harina de avena, harina de patata, harina de sorgo, harina de mijo, harina de centeno, harina de cebada, harina de sémola, harina Atta, harina de trigo sarraceno, harina de tapioca, harina de arroz integral, harina de arroz glutinoso, harina de tallarines, harina de pasta, harina de castaña, harina de diversos frutos secos, harina de garbanzo, harina de frijol, harina de guisante, harina de espelta y harina de almidón de patata.
- 60 12. El alimento o producto alimenticio modificado de la reivindicación 7, en el que el alimento o producto alimenticio se selecciona del grupo que consiste en cereales calientes y fríos, barras nutricionales, productos horneados, mezclas de productos horneados, masas para productos horneados, pastas, productos lácteos, carnes procesadas, bebidas, bebidas sustitutivas de comidas, batidos y comida para mascotas húmeda o seca.
- 65 13. El alimento modificado de la reivindicación 7, en el que el alimento es una bebida.
14. La bebida de la reivindicación 13, que comprende ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico o fosfato monopotásico, y que tiene opcionalmente un pH de 4 o inferior.
15. La bebida de la reivindicación 13 o 14, en la que dicha bebida es efervescente.
16. El alimento modificado de la reivindicación 7, en el que el alimento modificado es una bebida, un batido de proteínas, helado, yogur, yogur congelado, crema congelada o sopa.
17. El alimento modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en el que dicha barrera contra la humedad comprende grasa, proteína, azúcar o una combinación de los mismos.

18. El alimento o producto alimenticio modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, en el que la proporción en peso del ácido cítrico con respecto a la carboximetilcelulosa es de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %.
- 5 19. El hidrogel polimérico comestible para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o el alimento o producto alimenticio modificado de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, en el que el hidrogel polimérico comestible tiene
- 10 a. una relación de hinchamiento de 40 o superior; y
b. un módulo de elasticidad de al menos 200 Pa.

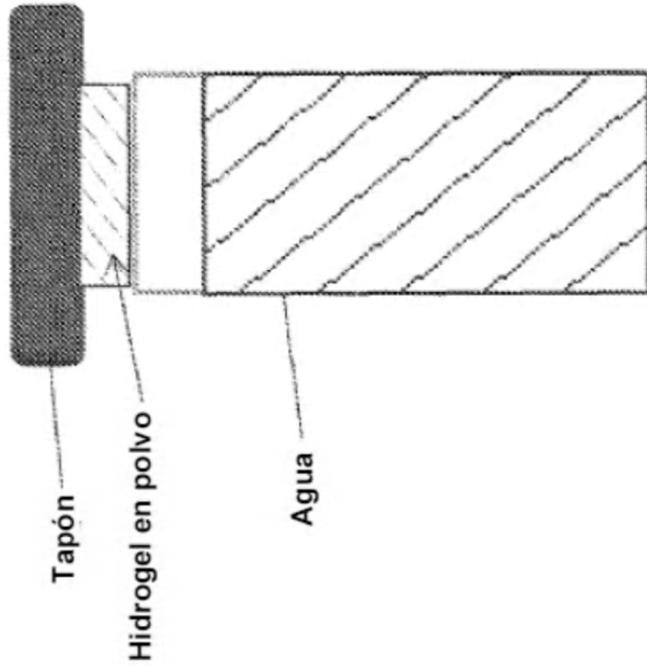


Figura 1

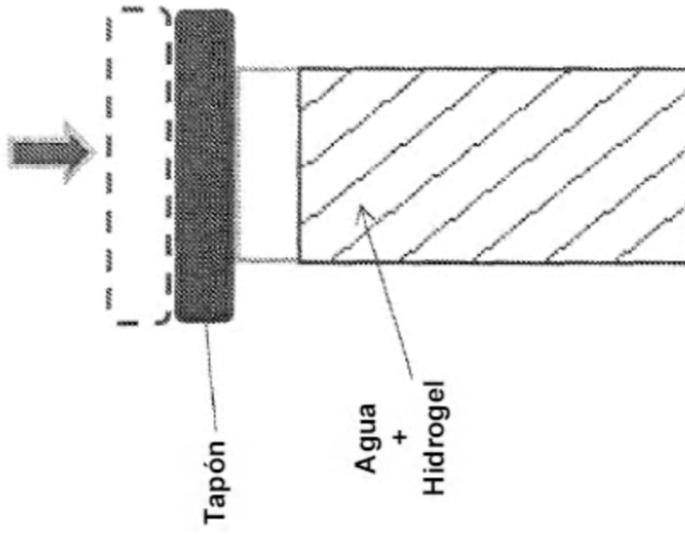


Figura 2

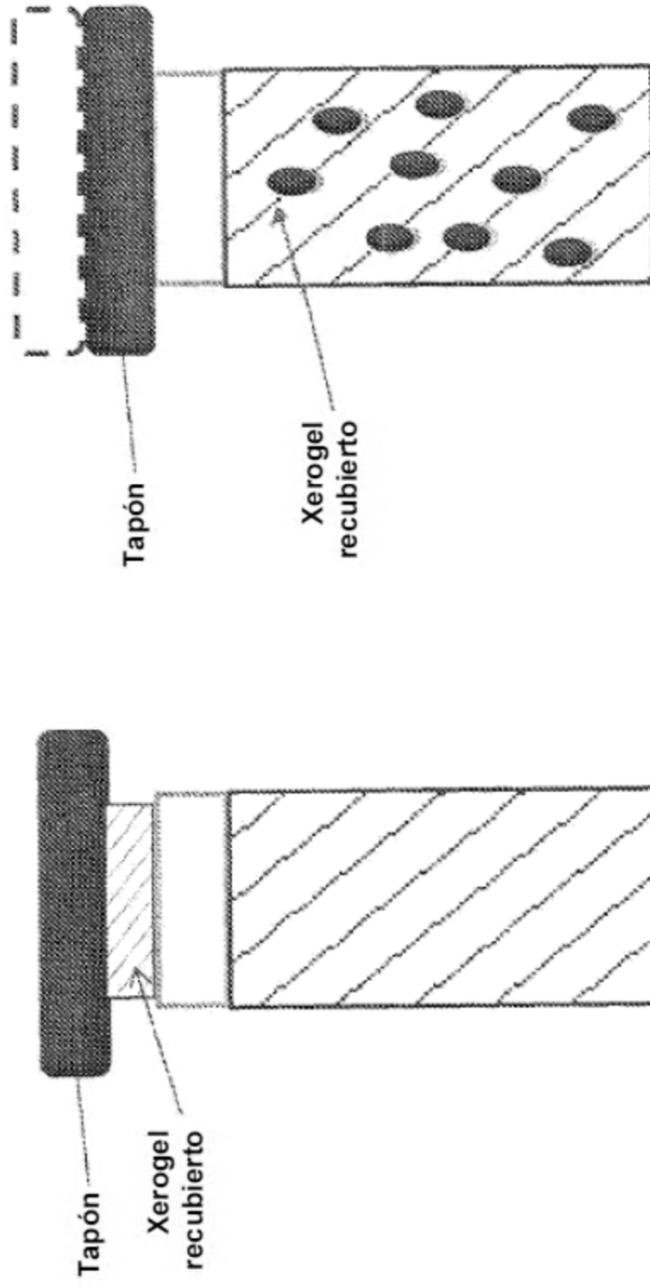


Figura 3

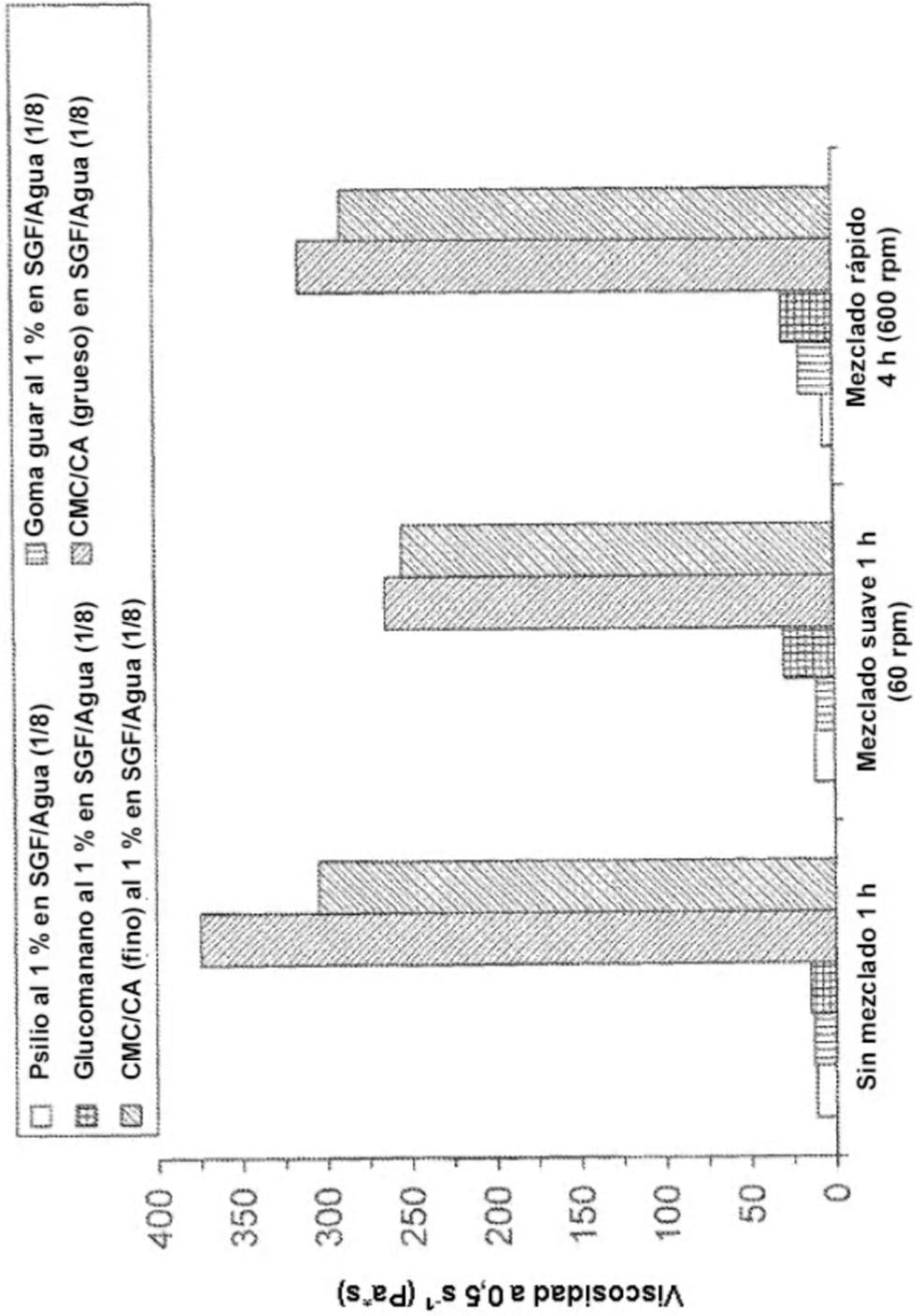


Figura 4

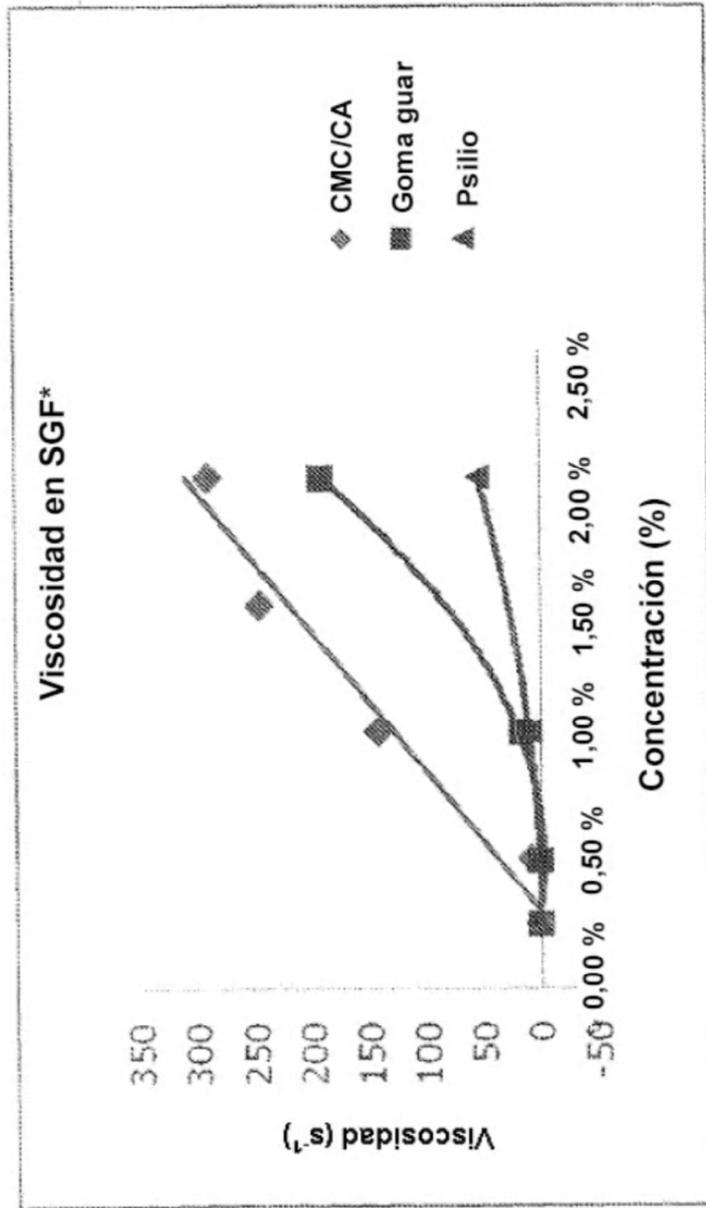


Figura 5

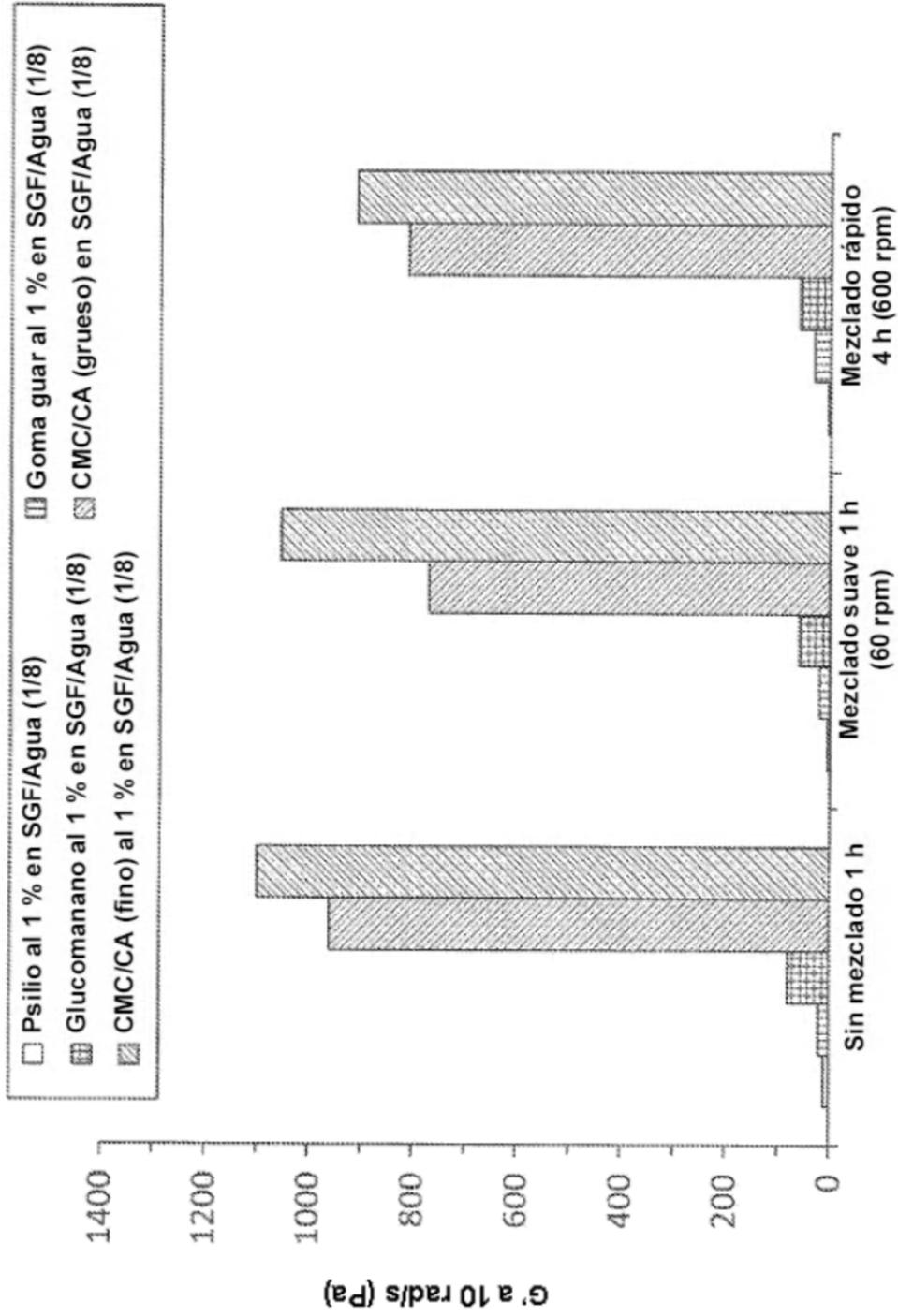


Figura 6

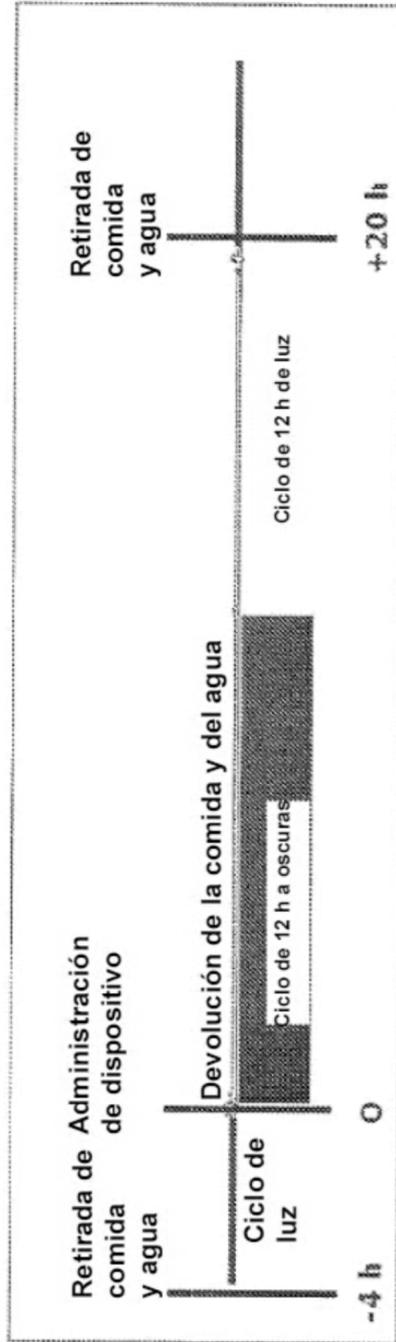


Figura 7

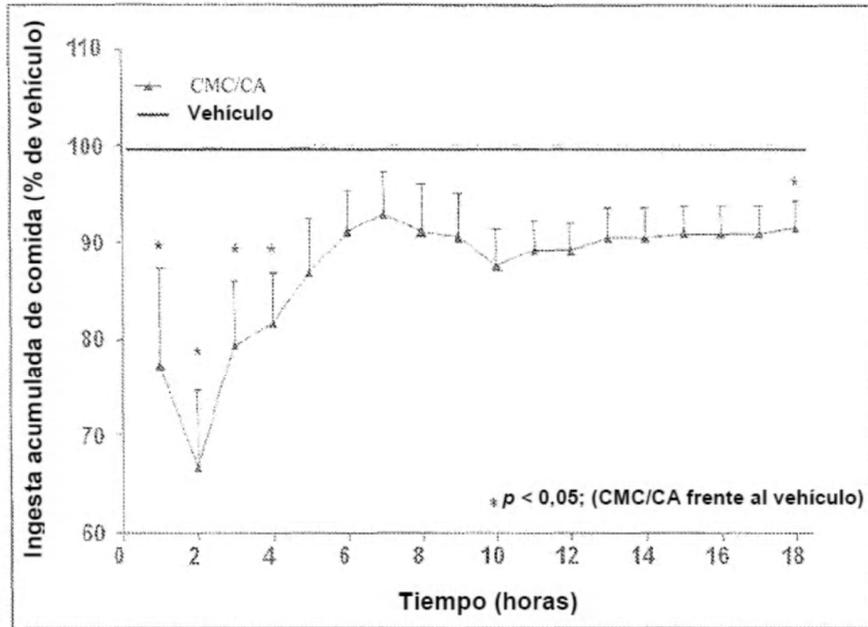


Figura 8

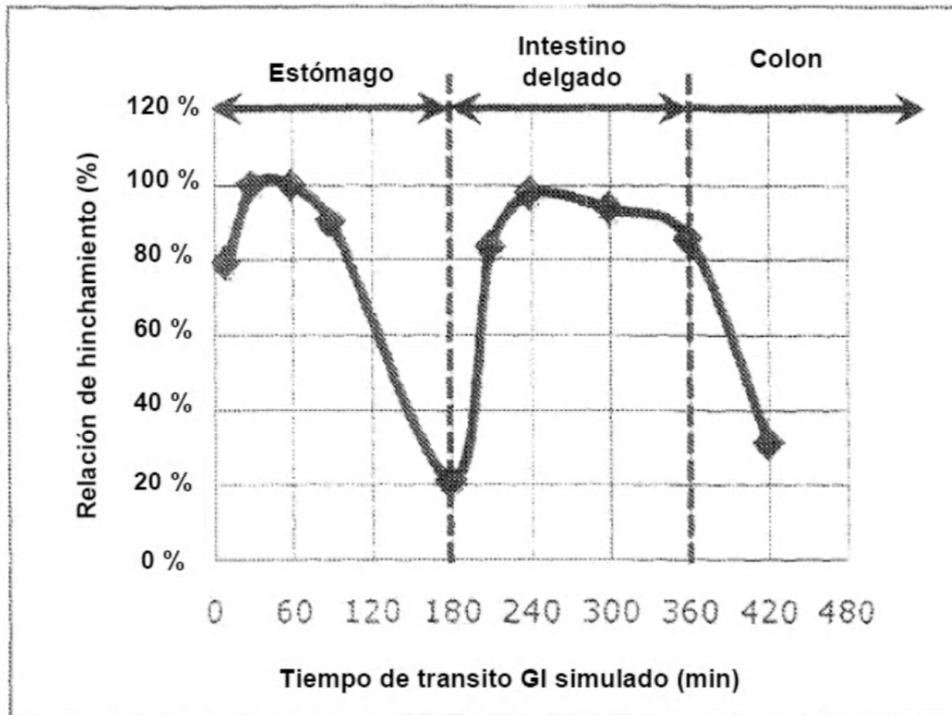


Figura 9