

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 276**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 36/33 (2006.01)
A61K 31/732 (2006.01)
A23L 33/21 (2006.01)
A23L 33/22 (2006.01)
A23L 33/24 (2006.01)
A23L 33/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2011 PCT/MY2011/000044**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11142652**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 11727807 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2568827**

54 Título: **Composición para reducir la absorción de grasa alimenticia**

30 Prioridad:

05.10.2010 US 389732 P
14.05.2010 MY PI2010002277

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2018

73 Titular/es:

**OMEGA PHARMA INNOVATION &
DEVELOPMENT NV (100.0%)
Venecoweg 26
9810 Nazareth, BE**

72 Inventor/es:

**CHONG, PEE WIN;
HAFNER, THOMAS y
PUSKAS, ISTVAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 679 276 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

Composición para reducir la absorción de grasa alimenticia

CAMPO DE LA INVENCION:

5 La presente invención se refiere a una composición para reducir la absorción de grasas en el tubo gastrointestinal, y a método para la preparación y uso de esta composición. La composición comprende una fuente de fibra alimenticia junto con una ciclodextrina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

10 Existe una clara relación entre aumento de peso, obesidad y varios trastornos patológicos y metabólicos comunes, que incluyen diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, hipertensión, aterosclerosis y niveles elevados de lípidos en sangre. Debido a la prevalencia cada vez mayor de sobrepeso y obesidad en la población global, el tratamiento del peso corporal se ha convertido en un elemento clave de la asistencia sanitaria moderna, y se necesitan urgentemente medios más eficaces de reducción de peso.

15 El sobrepeso y la obesidad resultan de un nivel de aporte energético que supera el gasto de energía del cuerpo. La reducción de peso corporal puede lograrse mediante reducción del aporte calórico total de la dieta, o reduciendo el aporte calórico contribuido por los componentes alimenticios específicos. Por ejemplo, el aporte calórico puede reducirse mediante el control del consumo de grasas alimenticias o mediante el control de la absorción de grasas *in vivo*. Debido a su función en la patogénesis de enfermedad cardiovascular, el control del aporte de grasas es particularmente importante.

20 Los cambios en el estilo de vida son muy difíciles de implementar, y como la actividad física en los países desarrollados continúa disminuyendo y las dietas del estilo occidental son adoptadas por países en desarrollo, se espera que la prevalencia de obesidad y sus problemas de salud asociados aumente en el mundo. Sin embargo, la eficacia de los fármacos y complementos actualmente disponibles para promover el control de peso o la pérdida de peso es muy variable, particularmente si no se usan conjuntamente con una dieta de calorías limitada más un régimen de ejercicio.

25 Actualmente hay dos fármacos contra la obesidad autorizados por la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos, orlistat y sibutramina. Orlistat, comercializado con los nombres Xenical y Alli, inhibe la actividad de lipasas pancreáticas en el intestino delgado. La lipasa pancreática rompe los triglicéridos en ácidos grasos y monoglicéridos, que son posteriormente absorbidos en el cuerpo. Así, la inhibición de la actividad de lipasas reduce eficazmente la absorción de grasas. Se recomienda una dieta reducida en grasas mientras se toma esta medicación. En ausencia de cambios alimenticios importantes, los efectos adversos de la molestia gastrointestinal, diarrea y flatulencia han limitado su uso (véase Heck et al.: Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity, *Pharmacotherapy* 20:270-279. 2000). También ha habido 32 informes de daño hepático grave, que incluye 6 casos de insuficiencia hepática, en pacientes que tomaron este agente entre 1999 y 2008 (comunicado de prensa de la Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos de 24 de agosto de 2009). La sibutramina, comercializada con los nombres Meridia y Reductil, es un inhibidor de la receptación de serotonina y norepinefrina, y reduce el peso corporal suprimiendo el apetito. Tiene efectos secundarios significativos, tales como hipertensión, y también se recomiendan modificaciones del estilo de vida, tales como una dieta reducida en grasas, para pacientes que toman este agente.

40 Debido a los perfiles de efectos secundarios y la eficacia limitada de estos agentes mejorados, se necesitan urgentemente en la técnica agentes eficaces adicionales sin efectos secundarios o con efectos secundarios mínimos.

El quitosano, que se obtiene de las conchas de crustáceos, puede "atrapar" o absorber grandes cantidades de grasa y así inhibe la absorción intestinal de grasas. Su actividad es al menos de algún modo dependiente del pH y del tipo de lípido.

45 Se conocen desde hace tiempo los efectos antihiperlipémicos de varios materiales que contienen fibra vegetal, tales como pectina, fibra de maíz, beta-glucano, goma guar, goma arábica, psilio, glucomanano y similares. El principal constituyente de unión a grasa de estos materiales de planta, independientemente del origen de planta específico, es un polisacárido iónico llamado pectina. La pectina es una parte natural de la dieta humana, que se encuentra en las paredes de las células de planta, pero no contribuye significativamente a la nutrición. La pectina se encuentra ampliamente en plantas tales como cítrico, manzana y cactus.

55 Sin embargo, existe una falta de pruebas científicas sobre la eficacia de materiales de fibra tales como fibra de maíz, goma guar y goma arábica como agentes antihiperlipidémicos. Además, el efecto antihiperlipidémico está frecuentemente comprometido por las altas dosis que son necesarias con ciertas fibras vegetales; por ejemplo, se administra psilio a una dosis de hasta 10,2 g/día. Sin aporte de agua suficiente, estas altas dosis de fibra frecuentemente aumentan el riesgo de obstrucción intestinal. También surgen problemas de seguridad para los productos de fibra vegetal tales como glucomanano, que puede producir asfisia debido a su alto índice de

hinchamiento, y beta-glucano, que pueden provocar ataques alérgicos en individuos con alergia al gluten. Además, el consumo de grandes cantidades de fibra alimenticia frecuentemente tiene efectos secundarios no deseados tales como flatulencia, y una dieta que comprende más de 60 g de fibra por día puede producir deficiencias de minerales tales como calcio, hierro, o cinc.

5 Diversas especies de cactus, que son comúnmente ampliamente encontradas en Méjico, algunos países sudamericanos, y otras partes áridas y semiáridas del mundo, se cultivan ampliamente como cultivos alimenticios. La más importante de estas especies domesticadas de cactus es *Opuntia ficus-indica*, se consumen los frutos enteros (tunas) y hojas (nopalitos), y este cactus también se ha propuesto como fuente industrial de pectina.

10 Se informa que la pectina en *Opuntia ficus-indica* es eficaz en reducir el colesterol en suero por un mecanismo similar al de la unión de ácido biliar, produciendo un aumento en la eliminación de ácido biliar fecal, que puede entonces aumentar la síntesis hepática de ácidos biliares y la reducción en el hígado de colesterol, produciendo una tasa más alta de síntesis de colesterol endógeno y concentraciones reducidas de colesterol en suero (Fernandez et al: J. Nutr. 1990 120 1283-1290; J. Nutr. 1992 122 2330-2340; J. Nutr. 1994 124 817-824). Sin embargo, estos enfoques experimentales dieron resultados incoherentes, que no han sido independientemente confirmados. Por
15 tanto, los mecanismos que subyacen a los efectos de pectina todavía no han sido claramente elucidados.

Están comercialmente disponibles preparaciones en polvo de diversas partes de la planta de *Opuntia ficus-indica*. En la mayoría de los casos éstas usan partes de planta secadas y en polvo, que no han sido sometidas a ningún otro procesamiento.

20 La patente europea N.º 1377183 desvela una preparación que tiene la propiedad de fijar grasas, derivada de cladodes de cactus natural de *Opuntia ficus-indica*. Esta preparación está en forma de un polvo que comprende partículas al menos el 70 % de las cuales en peso son más pequeñas de 100 µm, y se produce sin conversión química o adición, manteniéndose así la capacidad de unión de grasas nativas de las fibras. Esta memoria descriptiva enfatiza la capacidad de fijación de grasa o de unión de la fibra de cactus, basada en una relación específica entre grasa y fibra.

25 Otras plantas, tales como *Camellia sinensis*, *Ascophyllum nodosum*, *Tellima grandiflora*, *Garcinia cambogia* y *Salacia reticulata*, han sido históricamente usadas como agentes antihiperlipidémicos, ya sea como principios activos individuales o en combinación. En particular, se usan ampliamente extractos de *Salacia reticulata* en la medicina ayurvédica y en Japón para la prevención y el tratamiento de hiperglucemia, diabetes y otras afecciones. Diversos componentes de este extracto tienen efectos hipoglucémicos, inhiben la actividad de varias enzimas implicadas en el
30 metabolismo de los hidratos de carbono, y aumentan la sensibilidad a la insulina. El extracto acuoso del tallo y raíz de *Salacia reticulata* tiene potente actividad inhibitoria de alfa-glucosidasa y alfa-amilasa.

Se informa que las ciclodextrinas, especialmente alfa-ciclodextrina, pueden tener un efecto beneficioso sobre los niveles de lípidos en sangre o prevenir el aumento de peso corporal. Sin embargo, se necesita una dosis diaria muy alta para mostrar cualquier efecto significativo.

35 El documento WO 2004/054383 se refiere al uso de alfa-ciclodextrina en la preparación de productos alimenticios para reducir niveles de colesterol peligrosos mediante la elevada actividad de unión de ácido biliar y lípido mientras que se suministra simultáneamente un producto alimenticio. El documento US 2003/092673 se refiere a una sustancia para la reducción de la absorción de lípidos y para la reducción del contenido de colesterol en suero en mamíferos que comprenden quitosano microcristalino. El documento US 4223023 se refiere al uso de quitosano
40 como aditivo alimentario o como una preparación farmacéutica para reducir la absorción de lípidos.

Entre los métodos propuestos en la materia para mantener niveles sanos de colesterol en sangre y control de peso corporal está el control de la absorción de grasas de la dieta. Se han propuesto muchas opciones para lograr este control, pero el grado de éxito varía. Los métodos del estado de la técnica tienen los problemas de requerir una alta dosis para provocar cualquier efecto observado, y efectos secundarios adversos tales como flatulencia, diarrea, calambres abdominales e hinchazón asociados al consumo de una dieta rica en fibra. Estos factores limitan la
45 aceptabilidad de los productos del estado de la técnica por los consumidores debido a la situación desagradable de los efectos secundarios y el coste relativamente alto del tratamiento o mantenimiento. Por tanto, existe una necesidad continua de nuevas composiciones y métodos para mantener sanos niveles de colesterol en sangre y control de peso corporal y/u obesidad.

50 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN:**

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación se refiere a una composición que comprende un producto de fibra vegetal o no vegetal y una ciclodextrina, y a la preparación y uso de esta composición.

55 En un primer aspecto, la divulgación proporciona una composición para reducir la absorción de grasa alimenticia, que comprende

- (a) una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal, y
- (b) al menos una ciclodextrina.

La ciclodextrina se proporciona en una cantidad suficiente por la cual aumenta la capacidad de unión de grasa de la fibra con respecto a una composición sin un componente de ciclodextrina.

- 5 En una forma, la divulgación proporciona una composición que comprende una combinación de una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal y al menos una ciclodextrina para reducir la absorción de grasa alimenticia.

En una forma alternativa, la divulgación proporciona una preparación saludable consumible para reducir la absorción de grasa alimenticia, que comprende

- 10 (a) una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal, y
- (b) al menos una ciclodextrina.

La ciclodextrina se proporciona en una cantidad suficiente por la cual aumenta la capacidad de unión de grasa de la fibra con respecto a una composición sin un componente de ciclodextrina.

- 15 En otra forma, la divulgación proporciona una preparación saludable consumible que comprende una combinación de una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal y al menos una ciclodextrina para reducir la absorción de grasa alimenticia.

La preparación saludable consumible puede ser, por ejemplo, un complemento dietético o un producto de sustitución de comida.

- 20 Será claramente entendido que las composiciones de la divulgación pueden incorporarse en cualquier forma de producto adecuada para consumo oral, o para cualquier otra forma conocida o de otro modo eficaz de administración oral. En algunas realizaciones, la preparación de fibra alimenticia comprende fibra insoluble. En algunas realizaciones, la preparación de fibra alimenticia comprende fibra soluble. En algunas realizaciones, la preparación de fibra alimenticia comprende tanto fibra insoluble como soluble.

- 25 Como se define en el presente documento, una fibra alimenticia de origen vegetal comprende cualquier fibra vegetal comestible que atrape, absorba o se una de otro modo a la grasa.

Como se define en el presente documento, una fibra alimenticia de origen no vegetal comprende cualquier derivado de polisacárido comestible, que incluye quitosano, que atrapa, absorbe o se une de otro modo a la grasa.

- 30 En algunas realizaciones, la preparación de fibra alimenticia deriva de una planta Cactaceae comestible que pertenece a la familia Opuntioideae, más particularmente al género *Opuntia*, e incluso más particularmente a la especie *Opuntia ficus-indica*. En algunas realizaciones, la preparación de fibra alimenticia deriva de cladodes de *Opuntia ficus-indica*.

En otras realizaciones, la especie de Cactaceae deriva de *Opuntia robusta*, *Opuntia amylacea*, *Opuntia streptacantha*, *Opuntia megacantha* y *Opuntia cochenillifera*, o un derivado de la misma.

- 35 En otras realizaciones más, la preparación de fibra alimenticia deriva del grupo de fibras solubles, que incluye, pero no se limita a, goma arábiga, goma guar, pectina baja en metoxi y baja en metoxi, beta-glucanos de avena y cebada, carragenina, psilio y derivados de los mismos; y del grupo de fibras insolubles, que incluyen, pero no se limitan a, fibra de cáscara de avena, fibra de cáscara de guisante, fibra de cáscara de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha azucarera, celulosa, salvado de maíz, y derivados de los mismos, o de una combinación de una o más de estas fibras solubles e insolubles.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "ciclodextrina" incluye alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina sin sustituir, y alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas sustituidas tales como alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas con hidroxialquilo, alquilo, sulfoaliléter, glucosiladas, maltosiladas y parcialmente acetiladas, y sus derivados poliméricos y combinaciones de dos o más de los mismos.

- 45 Un "derivado polimérico" de una ciclodextrina se refiere a una ciclodextrina reticulada en la que los monómeros están unidos covalentemente entre sí mediante epíclorhidrina u otro reactivo químico bifuncional adecuado. La masa molecular promedio de los polímeros de ciclodextrina solubles en agua es preferentemente entre 1800-5000 Dalton.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

En algunas realizaciones, la composición comprende preparación de fibra alimenticia y ciclodextrina en una relación de peso entre 1:99 y 99:1.

En una realización, la relación de peso de la preparación de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 95:5 y 60:40. En otra realización, la relación de peso de la preparación de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 85:15 y 65:35.

5 El producto puede formularse junto con otros ingredientes, que incluyen otros principios activos, que pueden añadirse a la composición o puede estar complejados con el anillo de ciclodextrina para formar un complejo de inclusión protegido. El último es especialmente útil si la formulación comprende ingredientes de sabor amargo, o materiales volátiles o sensibles a la degradación tales como aromas y algunas vitaminas.

En un segundo aspecto, la divulgación proporciona una composición o preparación saludable consumible como se ha descrito anteriormente adecuada para tratar hiperlipidemia y/u obesidad.

10 En un tercer aspecto, la divulgación proporciona una composición o preparación saludable consumible como se ha descrito anteriormente y un agente biológicamente activo adecuado para tratar obesidad.

En un cuarto aspecto, la divulgación proporciona una composición o preparación saludable consumible como se ha descrito anteriormente y un agente biológicamente activo adecuado para tratar hiperlipidemia.

15 En el segundo, tercer y cuarto aspectos, el agente biológicamente activo puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes que alteran la absorción, que incluyen agentes farmacéuticamente activos tales como orlistat y cetilistat, o ingredientes naturalmente derivados tales como extracto de alubias blancas; agentes que alteran el apetito, que incluyen agentes farmacéuticamente activos tales como sibutramina, fentermina, dietilpropión, rimonabant y benzfetamina, o ingredientes naturalmente derivados tales como almidón de patata y glucomanano; agentes que alteran el metabolismo tales como moxonidina o ingredientes naturalmente derivados tales como extractos de té verde, *Citrus aurantium*, o *Garcinia cambogia*; agentes hipocolesterolemiantes, que incluyen agentes farmacéuticamente activos, tales como estatinas (por ejemplo atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, etc.), fibratos (por ejemplo, gemfibrozilo, bezafibrato, fenofibrato o ciprofibrato), vitamina B3 (niacina), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestipol, colestiramina) o ingredientes naturalmente derivados tales como planta compuestos de esterol (por ejemplo, sitosterol, estigmasterol, campesterol), o cualquier combinación de los mismos.

25 Una preparación saludable consumible oral usada para reducir la absorción de grasa puede producir ocasionalmente efectos no deseables; por ejemplo, una preparación que reduce la absorción de grasas puede afectar la absorción de vitaminas liposolubles, consumir una dieta alta en fibra puede producir absorción de calcio reducida, etc. Puede añadirse un ingrediente nutritivo componente para mitigar tal riesgo.

30 Por tanto, la preparación saludable consumible según la divulgación puede comprender además un ingrediente nutritivo. El ingrediente nutritivo puede seleccionarse del grupo que consiste en vitaminas y minerales, y cualquier combinación de los mismos.

35 La vitamina puede ser cualquiera de una variedad de vitaminas o nutrientes relacionados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos. Debe observarse que es probable que las vitaminas y nutrientes liposolubles se unan a los agentes activos de la composición y, por tanto, puedan ser poco absorbidos.

40 El mineral puede ser cualquiera de una variedad de minerales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, yodo, sodio, potasio, molibdeno, selenio, cromo, cloruro, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición o preparación saludable consumible está en una forma de dosificación oral adecuada, por ejemplo, comprimido, comprimido oblongo, cápsula blanda, polvo, disolución, suspensión, emulsión, gel, etc.

45 La composición o preparación saludable consumible puede incluir además uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el vehículo, diluyente, y otros excipientes, se seleccionan dependiendo de la vía de administración, y expertos en la materia serán capaces de determinar la formulación más adecuada para cada caso particular. En una realización, el excipiente está seleccionado del grupo que consiste en antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, disgregantes, cargas y diluyentes, aroma, colores, deslizante, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes y combinaciones de los mismos.

50 Métodos y vehículos farmacéuticos para la preparación de las composiciones saludables y formas de dosificación son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, como se explica en libros de texto tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, Williams & Wilkins, Pensilvania, EE.UU.

55 En otras realizaciones, la preparación saludable consumible puede formularse para modificar la liberación de agentes biológicamente activos. Las formas de dosificación oral pueden ser gastrorresistentes o estar recubiertas superficialmente con retardante para controlar y/o retrasar la disolución de los agentes biológicamente activos.

- 5 Alternativamente, una forma de dosificación que incorpora excipientes retardantes para proporcionar liberación sostenida o modificada formadora de matriz, o agentes biológicamente activos que están recubiertos o encapsulados para modificar los perfiles de disolución y liberación, puede usarse para adecuar diferentes combinaciones de agentes biológicamente activos y nutrientes, o con el fin de maximizar la biodisponibilidad y el efecto fisiológico, particularmente si la forma de dosificación comprende la composición de la divulgación y nutrientes adicionales.
- En un quinto aspecto, la divulgación proporciona un método de reducción de la absorción de grasa alimenticia, que comprende la etapa de administrar una composición o preparación saludable según la divulgación a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
- 10 En un sexto aspecto, la divulgación proporciona un método de reducción de aumento de peso, que comprende la etapa de administrar una composición o preparación saludable según la divulgación a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
- En un séptimo aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de obesidad, que comprende la etapa de administrar una composición o preparación saludable según la divulgación a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
- 15 En un octavo aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de hiperlipidemia, que comprende la etapa de administrar una composición o preparación saludable según la divulgación a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
- En un noveno aspecto, la divulgación proporciona el uso de una composición o preparación saludable según la divulgación para:
- 20 (a) reducir la absorción de grasa alimenticia,
(b) tratar obesidad,
(c) reducir aumento de peso,
(d) mantener un nivel sano de lípidos o colesterol en sangre, o
(e) tratar hiperlipidemia.
- 25 En un décimo aspecto, la divulgación proporciona el uso de una composición o preparación saludable según la divulgación en la fabricación de un medicamento para:
- (a) reducir la absorción de grasa alimenticia,
(b) tratar obesidad,
(c) reducir aumento de peso,
30 (d) mantener un nivel sano de lípidos o colesterol en sangre, o
(e) tratar hiperlipidemia.
- En un décimo primer aspecto, la divulgación proporciona una composición o preparación saludable según la divulgación para:
- (a) reducir la absorción de grasa alimenticia,
35 (b) tratar obesidad,
(c) reducir aumento de peso,
(d) mantener un nivel sano de lípidos o colesterol en sangre, o
(e) tratar hiperlipidemia.
- 40 La composición o preparación saludable se administra por vía oral diariamente al sujeto. La composición o preparación saludable se administra deseablemente con o después de una comida, dependiendo de la naturaleza de la forma de dosificación oral; por ejemplo, puede administrarse una cápsula o polvo aproximadamente 30 minutos a una hora después de una comida.
- 45 El sujeto es un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano, o puede ser un animal doméstico, de compañía o de zoológico. Aunque se contempla particularmente que las composiciones de la divulgación son adecuadas para su uso en seres humanos, también son aplicables a tratamiento veterinario, que incluye el tratamiento de animales de

compañía tales como perros y gatos, animales domésticos tales como caballos, ganado vacuno y ovejas, o animales de zoológico tales como primates no humanos, félicos, cánidos, bóvidos y ungulados.

5 La dosis será a criterio del médico adjunto o veterinario, y dependerá de la naturaleza y estado de la afección que va a tratarse, la edad y estado general de salud del sujeto que va a tratarse, y cualquier tratamiento previo que pueda haber sido administrado. Se contempla que puede usarse un amplio intervalo de dosis, debido a la naturaleza no tóxica de la composición. Por ejemplo, la dosis puede ser hasta 7,5 g por día.

En algunas realizaciones, las dosis están en el intervalo de 500 mg-1,5 g por comida, administradas 2 a 3 veces al día. Así, la dosis puede ser 500, 555, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450 o 1500 mg por comida.

10 En un décimo segundo aspecto, la divulgación proporciona un método de preparación de una combinación de una composición según la divulgación, que comprende las etapas de:

(a) mezclar una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal con al menos una ciclodextrina;

(b) añadir agua,

15 (c) someter la mezcla así formada a una fuerza de cizallamiento a temperatura aproximadamente ambiente hasta que se combina hasta homogeneidad;

(d) secar la combinación para lograr un contenido de agua del 5 % o inferior; y

(e) reducir el tamaño de partícula de la combinación secada.

20 Por ejemplo, la fuerza de cizallamiento en la etapa (d) puede aplicarse adecuadamente co-amasando usando amasadoras de doble husillo, seguido de extrusión; puede lograrse la reducción del tamaño de partícula en la etapa (f) por medio de molienda y tamizado con un tamiz de malla adecuadamente dimensionado, tal como el tamiz de EP número 5 o número 10.

25 Se apreciará que puede prepararse una simple mezcla física de una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal, una ciclodextrina y cualquier otro ingrediente por los métodos de mezcla muy conocidos en la técnica.

En un décimo tercer aspecto, la divulgación proporciona un método de aumento de la capacidad de unión de grasa de una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal o no vegetal, que comprende la etapa de someter la fibra a una interacción física con una ciclodextrina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS:

30 La Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de diversas composiciones de fibra de cactus y ciclodextrina sobre la biodisponibilidad de grasa en una emulsión modelo.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto anti-obesidad del vehículo (agua mineral), primer grupo de tratamiento (preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina a 7,5:1,5) y segundo grupo de tratamiento (fibra de cactus).

35 La Figura 3 es un gráfico que ilustra la indigestibilidad de grasa del vehículo (agua mineral), primer grupo de tratamiento (preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina a 7,5:1,5) y segundo grupo de tratamiento (fibra de cactus).

La Figura 4 es un diagrama de barras que ilustra la capacidad de desemulsión de diversas fibras vegetales y no vegetales.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN:

Como se describe en el presente documento, una "preparación saludable consumible" es un suplemento alimenticio o saludable que está adaptado para ser consumido por la boca, pero que en sí mismo no es un alimento.

Una planta o producto "comestible" significa uno que puede ser ingerido por los seres humanos o animales sin causar ningún efecto adverso importante. Pueden tolerarse efectos adversos muy pequeños y/o transitorios.

45 "Fibra" es un constituyente de polisacárido que no es degradado en unidades absorbibles dentro del estómago o intestino delgado. Las fibras solubles son más solubles en agua con respecto a las fibras insolubles. La fibra alimenticia se clasifica además por ser o bien fermentable o no fermentable, dependiendo de si las fibras no digeridas son o no digeridas por microbios en el intestino grueso.

La expresión "biodisponibilidad de grasa" se refiere al grado y tasa al que las grasas son absorbidas en el cuerpo desde el intestino.

La expresión "absorción de grasa alimenticia" se refiere al proceso por el que los productos de digestión de grasas presentes en la dieta pasan a través de la mucosa intestinal a la sangre o linfa. La grasa alimenticia es predominantemente grasa neutra o triglicérido, y también incluye fosfolípidos, esteroides tales como colesterol, y muchos lípidos secundarios, que incluyen vitaminas liposolubles. El intestino delgado también contiene lípidos de células epiteliales mudadas y colesterol suministrado en la bilis. Con el fin de que el triglicérido sea absorbido, grandes agregados de triglicérido alimenticio, que son prácticamente insolubles en un entorno acuoso, deben ser descompuestos físicamente y mantenidos en suspensión; este proceso se llama emulsión. Las moléculas de triglicéridos deben también ser enzimáticamente digeridas para dar monoglicérido y ácidos grasos, que pueden difundir eficientemente o ser transportados en los enterocitos. Estos dos procesos están mediados por sales biliares y lipasa pancreática, ambos de los cuales se mezclan con el quimo y actúan en la luz del intestino delgado. También son necesarias sales biliares para solubilizar otros lípidos, que incluyen colesterol.

"Fibra de cactus" se refiere a polvo de fibra de cactus producido de un cactus que pertenece a la familia Opuntioideae. En una forma de la invención, este polvo se produce de *Opuntia ficus-indica* por el método descrito en la solicitud de patente de EE.UU. N.º US 20040126444.

"Ciclodextrinas" (CD), algunas veces llamadas dextrinas cíclicas, son derivados de almidón modificados por enzimas, malto-oligómeros cíclicos constituidos de unidades de D-glucosa (Szejtli, J.: Cyclodextrin Technology, Kluwer Ed. Dordrecht, Holanda, 1988). Las ciclodextrinas comercialmente disponibles industrialmente producidas se llaman alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas. Consisten en seis, siete u ocho unidades de glucosa, unidas mediante enlaces alfa-1,4-glucosídicos. La alfa-ciclodextrina es ciclohexaamilosa, la beta-ciclodextrina es cicloheptaamilosa y la gamma-ciclodextrina es ciclooctaamilosa. Las tres clases de ciclodextrinas son consideradas por los organismos oficiales como que se encuentran en la categoría de productos que son "generalmente reconocidos como seguros". Como se usa en el presente documento, el término "*ciclodextrina*" también incluye alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas sustituidas, tales como alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas con hidroxialquilo, alquilo, sulfoaliléter, glucosiladas, maltosiladas y parcialmente acetiladas, sus derivados poliméricos, y cualquier combinación de los mismos. La ciclodextrina como se usa en el presente documento podría extenderse además al uso del grupo dextrina que también incluye maltodextrina y sus derivados de los mismos.

Un "derivado polimérico" de una ciclodextrina se refiere a una ciclodextrina reticulada en la que los monómeros están unidos covalentemente entre sí mediante epíclorhidrina u otro reactivo químico bifuncional adecuado. La masa molecular promedio de los polímeros de ciclodextrina solubles en agua es preferentemente entre 1800-5000 Dalton.

Una "combinación", como se denomina en los ejemplos en el presente documento, es una preparación sólida formada mezclando fibra alimenticia y una ciclodextrina en condiciones por las cuales la ciclodextrina es activada para interactuar con la matriz fibrosa de la fibra alimenticia, por ejemplo sometiendo la fibra alimenticia y ciclodextrina a fuerza de cizallamiento.

"Capacidad desemulsionante", "efecto desemulsionante" o "eficiencia desemulsionante" significa la eliminación de gotitas de lípido a escala de micrómetros digeribles de un quimo modelo (emulsión) induciéndolas a coalescer y así transformándolas en gotitas a escala de milímetros indigeribles. La capacidad desemulsionante de una composición o agente sirve de factor pronóstico de su capacidad para inhibir la emulsión de lípidos en el intestino, y por tanto para inhibir la absorción de lípidos. La capacidad desemulsionante también se correlaciona con la capacidad de unión de grasa o capacidad de eliminación de grasa de la composición.

El término "grasa", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, significa aceites, lípidos, materiales grasos, o combinaciones de los mismos.

"Hiperlipidemia" es una elevación de lípidos en la circulación sanguínea. Estos lípidos incluyen colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos.

Una "sal biliar" es un tensioactivo natural que es esencial para la eficiente digestión y absorción de grasas para el metabolismo. Las sales biliares son ácidos biliares conjugados con o bien glicina o bien taurina. En seres humanos, los ácidos biliares más importantes son ácido cólico, ácido desoxicólico y ácido quenodesoxicólico. Antes de la secreción por el hígado, se conjugan con glicina o taurina. Las sales biliares actúan de algún modo como detergentes, ayudando a emulsionar las grasas en una microemulsión finamente dispersa. Aumentando el área superficial interfacial de grasas en el quimo (la masa semi-fluida de comida parcialmente digerida expulsada por el estómago en el duodeno), las sales biliares ayudan en la acción enzimática de lipasas, y así ayuda en la absorción de ácidos grasos del intestino delgado. Si las sales biliares están ausentes del duodeno, o si están unidas de manera que su acción se bloquee, no todas las grasas son capaces de ser digeridas, y la grasa no absorbida es secretada en las heces.

En algunas realizaciones la composición comprende una fibra alimenticia y una ciclodextrina en una relación de peso entre 1:99 y 99:1. Así, la relación puede ser 1:99, 2:98, 3:97, 4:96, 5:95, 6:94, 7:93, 8:92, 9:91, 10:90, 11:89, 12:88, 13:87, 14:86, 15:85, 16:84, 17:83, 18:82, 19:81, 20:80, 21:79, 22:78, 23:77, 24:76, 25:75, 26:74, 27:73, 28:72, 29:71,

30:70, 31:69, 32:68, 33:67, 34:66, 35:65, 36:64, 37:63, 38:62, 39:61, 40:60, 41:59, 42:58, 43:57, 44:56, 45:55, 46:54, 47:53, 48:52, 49:51, 50:50, 51:49, 52:48, 53:47, 54:46, 55:45, 56:44, 57:43, 58:42, 59:41, 60:40, 61:39, 62:38, 63:37, 64:36, 65:35, 66:34, 67:33, 68:32, 69:31, 70:30, 71:29, 72:28, 73:27, 74:26, 75:25, 76:24, 77:23, 78:22, 79:21, 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11, 90:10, 91:9, 92:8, 93:7, 94:6, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, o 99:1.

En una realización, la relación de peso de la fibra alimenticia y una ciclodextrina es entre 95:5 y 60:40. En otra realización, la relación de peso de la fibra alimenticia y una ciclodextrina es entre 85:15 y 65:35.

Se desarrolló un modelo *in vitro* que simulaba el quimo de bilis-grasa *in vivo* (emulsión) para evaluar la eficacia de los materiales del estudio.

Se encontró que la emulsión preparada con desoxicolato de Na era el quimo modelo más adecuado, ya que distinguió cambios que son de significancia en el proceso de digestión de las grasas, mostrando un resultado más claro y coherente. Sin embargo, también pueden usarse emulsiones preparadas a partir de lecitina de soja.

Las emulsiones modelo de grasa-desoxicolato de Na mostraron estabilidad adecuada para pruebas de laboratorio de comparación relativamente rápidas. Se registraron cambios en la estabilidad cuando estas emulsiones se expusieron al efecto de polvo de cactus, fibra de manzana, fibra de avena, cartílago de tiburón, sulfato de condroitina, quitosano, ciclodextrinas, o combinaciones de cada una de estas fibras con ciclodextrina. Entonces se desarrollaron estudios de separación de fases para permitir la visualización y cuantificación del proceso de desemulsión con el tiempo.

Se demostró un elevado efecto de desemulsión exponencial para ciertas combinaciones de fibra/ciclodextrina en el modelo de emulsión experimental de grasa-sal biliar usando una composición combinada según la divulgación. El grado de desemulsión de la emulsión modelo de grasa-sal biliar producida por la composición sirve de factor pronóstico de la capacidad de composiciones de la divulgación para inhibir la emulsión de lípidos *in vivo* por sales biliares, y por consiguiente para inhibir la absorción de grasa alimenticia.

Sin desear quedar limitado por mecanismo propuesto alguno para los elevados efectos observados, los presentes inventores creen que ciertas fibras alimenticias experimentan una interacción física cuando se combinan con una ciclodextrina, que sustancialmente aumenta su capacidad de unión a grasa o de eliminación de grasas, y que las alteraciones estructurales que tienen lugar durante la interacción física junto con las propiedades de los ingredientes nativos producen un elevado efecto en reducir la absorción de grasa alimenticia. Así, además del uso de una dosis mucho más baja de una ciclodextrina que la propuesta en el estado de la técnica, previamente no se ha desvelado o sugerido la interacción física entre ciertas fibras alimenticias y ciclodextrina.

Los presentes inventores han encontrado que la desemulsión de grasa por fibras alimenticias de origen vegetal y no vegetal, y en particular fibra de cactus, fibra de manzana y quitosano, en un modelo de emulsión de grasa-sal biliar experimental *in vitro* puede mejorarse por el procesamiento previo con una ciclodextrina. Los presentes inventores también han demostrado en este modelo que una dosis más baja de ciclodextrina en una combinación con ciertas fibras vegetales, que incluyen fibra de cactus o fibra de manzana, ejerce mayor eficacia que las composiciones del estado de la técnica que usan una dosis mucho más alta de ciclodextrina, reduciéndose así el coste de prevención o tratamiento.

En los estudios *in vitro* con la emulsión modelo, se encontró que la fibra de cactus sola era un agente desemulsionante eficaz por que produjo la aglomeración de gotitas a escala microscópica de la emulsión, causando con el tiempo la separación de fases de la grasa y agua en la emulsión. También se demostró que la ciclodextrina sola no produce un efecto de desemulsión en el modelo de emulsión. Es probable que este fenómeno sea atribuible a la afinidad de tensioactivos por las fibras de cactus. Se usó el grado de desemulsión provocado por los materiales de prueba como factor pronóstico de la capacidad de estos materiales para reducir la biodisponibilidad de grasa *in vivo*. Aunque los presentes inventores creen que la clase o identidad específica de la ciclodextrina en los experimentos anteriormente mencionados no es importante, se encontró que la gamma-ciclodextrina era la más eficiente.

En una serie de estudios adicionales se demostró que, aunque tanto la simple mezcla física como la combinación procesada anterior de la fibra de cactus con ciclodextrinas produjeron elevada capacidad de desemulsión en comparación con el efecto de la fibra de cactus sola, se observó un aumento exponencial en el efecto de desemulsión solo con la emulsión tratada con una combinación de fibra de cactus-ciclodextrina. Se demostró un aumento exponencial similar en la desemulsión cuando la fibra de manzana se combinó con ciclodextrina. De las ciclodextrinas mezcladas, la sinergia más significativa se observó con la combinación procesada anterior de gamma-ciclodextrina y fibra de cactus, como se ilustra en la Figura 1.

Los resultados de las pruebas *in vitro* sugieren que una composición que comprende fibra de cactus y gamma-ciclodextrina en un fórmula de combinación sólida es particularmente adecuada para el eficaz tratamiento de peso. La eficacia de la composición puede ser fácilmente probada *in vivo*, usando métodos muy conocidos en la técnica.

En una realización particular de la presente invención, la composición de fibra de cactus y una ciclodextrina puede comprender además un agente biológicamente activo adecuado para tratar obesidad e hiperlipidemia. El agente

biológicamente activo puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes que alteran la absorción, que incluyen agentes farmacéuticamente activos tales como orlistat y cetilistat, o ingredientes naturalmente derivados tales como extracto de alubias blancas; agentes que alteran el apetito, que incluyen agentes farmacéuticamente activos tales como sibutramina, fentermina, dietilpropión, rimonabant y benzfetamina, o ingredientes naturalmente derivados tales como almidón de patata y glucomanano; agentes que alteran el metabolismo tales como moxonidina o ingredientes naturalmente derivados tales como extractos de té verde, *Citrus aurantium*, o *Garcinia cambogia*; agentes hipocolesterolemiantes, que incluye agentes farmacéuticamente activos, tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, etc.), fibratos (por ejemplo, gemfibrozilo, bezafibrato, fenofibrato o ciprofibrato), vitamina B3 (niacina), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestipol, colestiramina) o ingredientes naturalmente derivados tales como compuestos vegetales de esteroles (por ejemplo, sitosterol, estigmasterol, campesterol), o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización particular de la presente invención, la composición de fibra de cactus y ciclodextrinas puede comprender además un ingrediente nutritivo seleccionado del grupo que consiste en vitaminas y minerales, y cualquier combinación de los mismos. La vitamina puede ser cualquiera de una variedad de vitaminas o nutrientes relacionados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos. El mineral puede ser cualquiera de una variedad de minerales, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, yodo, sodio, potasio, molibdeno, selenio, cromo, cloruro, y combinaciones de los mismos.

La invención se describirá ahora en detalle a modo de referencia solo a los siguientes ejemplos no limitantes y dibujos. Todos los compuestos y materiales usados en los ejemplos están comercialmente disponibles.

EJEMPLOS:

Polvo de cactus:

El polvo de cactus usado en los experimentos descritos en el presente documento se produce a partir de *Opuntia ficus-indica* por el método descrito en la solicitud de patente de EE.UU. (número de publicación US20040126444). El complejo de fibra contiene dos tipos de fibra, en proporciones aproximadamente iguales: fibra insoluble y fibra soluble. La fibra insoluble es un polímero, insoluble en agua a pH neutro y temperatura ambiente. La fibra soluble es una fibra alimenticia de polisacárido soluble que contiene pectina, goma y mucílago, que forma un gel fluido en el estómago. El aumento de pH del estómago al intestino delgado no afecta la estabilidad del gel.

El componente de pectina de la fibra de *Opuntia ficus-indica* es tanto bajo en metoxi (es decir, grado de metoxilación <50 %) como alto en metoxi (es decir, grado de metoxilación >50 %); las proporciones relativas de bajo en metoxi y alto en metoxi dependen de la parte del cactus (Goycoolea F.M. y A. Cardenas: "Pectins from *Opuntia* spp: a short review" J.PACD 2003 17-19). El complejo de fibra de *Opuntia ficus-indica* contiene fibra alimenticia (aproximadamente 45 %), azúcares solubles, proteínas, lípidos, vitaminas, minerales (principalmente calcio y fósforo) y aminoácidos. El polvo de cactus puede comprender opcionalmente excipiente de goma arábiga granulada en el intervalo del 5 al 35 % como adyuvante de granulación.

Se obtuvieron fibra de manzana, fibra de avena, cartílago, condroitina y quitosano probados en el presente documento para los efectos desmenuzantes de las siguientes fuentes con las especificaciones descritas:

Material de prueba	Fuente	Especificación
Fibra de manzana	Planta	>50 % de fibra alimenticia
Fibra de avena	Planta	>90 % de fibra alimenticia
Cartílago	Animal (tiburón)	≥40 % de proteína
Condroitina	Animal (tiburón)	>90 % de sulfato de condroitina
Quitosano	Animal (crustáceos)	>70 % de grado de desacetilación

Tensioactivo:

Desoxicolato de sodio: producto de Sigma-Aldrich (>97 %):

Dodecil sulfato de sodio (SDS): producto de Merck (>99,0 %):

Lecitina de soja: complemento alimenticio comercial (96 %) (BiYo-Product Ltd., Hungría)

Ciclodextrinas:

alfa-ciclodextrina (CYL-2322);

beta-ciclodextrina (CYL-2518/2);

gamma-ciclodextrina (CYL-2323);

5 cada producto de CycloLab Ltd., Hungría

Otros reactivos:

Aceite de girasol: producto de calidad alimenticia comercial: marca "Vénusz" (producto de Bunge Co., Hungría)

Rojo de Sudán, un colorante soluble en aceite (producto de Reanal, Hungría)

10 Todos los otros reactivos usados fueron productos comerciales de calidad analítica, y se usó agua destilada en todos los experimentos.

Ejemplo 1: Quimo modelo (Emulsión de grasa-desoxicolato de Na)

La emulsión modelo estuvo compuesta de

48 g de aceite de girasol (saturado con rojo de Sudán)

350 g de agua destilada

15 0,58 g de desoxicolato de sodio

y se preparó mediante homogeneización en un homogeneizador Ultra-turrax durante 5 min a 9000 rpm.

Ejemplo 2 (a): Preparación de combinación de gamma-ciclodextrina y fibra de cactus

20 Se trituraron 600 g de composición de fibra vegetal seca originaria de la especie *Opuntia ficus-indica* con 300 g de polvo de gamma-ciclodextrina previamente amorfizado. Después de la adición de 200 ml agua, la mezcla se trató por medio de activación mecánica por fuerza de cizallamiento co-amasando en una amasadora de doble husillo, a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que se obtuvo una combinación homogénea, seguido de extrusión. Se eliminó el contenido de agua de la combinación a vacío a 40 °C hasta por debajo del 5,0 % en peso. La combinación secada se granuló y se tamizó para romper cualquier grumo en el polvo; el tamaño de partícula no es crítico.

25 (b) Se prepararon de una manera similar combinaciones de cualquiera de alfa- o beta-ciclodextrina con fibra de cactus.

(c) Se preparó similarmente una combinación de gamma-ciclodextrina y fibra de cactus en una relación de 1,5:7,5 usando 150 g de gamma-ciclodextrina y 750 g de fibra de cactus.

30 (d) Se prepararon similarmente combinaciones de gamma-ciclodextrina y otras fibras vegetales y fibras no vegetales, que incluyen fibra de manzana, fibra de avena, cartílago de tiburón, sulfato de condroitina y quitosano

Ejemplo 3 (a): Preparación de mezcla física de gamma-ciclodextrina y fibra de cactus

35 Se trituraron 600 g de composición de fibra vegetal seca originaria de la especie *Opuntia ficus-indica* con 300 g de polvo de gamma-ciclodextrina previamente amorfizado. La mezcla en polvo física se homogeneizó por combinación en seco y se usó sin tratamiento adicional.

(b) Se prepararon de una manera similar mezclas físicas de cualquiera de alfa- o beta-ciclodextrina con fibra de cactus.

(c) Se preparó similarmente una mezcla física de gamma-ciclodextrina y fibra de cactus en una relación de 1,5:7,5 usando 150 g de gamma-ciclodextrina y 750 g de fibra de cactus.

40 (d) Se prepararon similarmente mezclas físicas de gamma-ciclodextrina y otras fibras vegetales y fibras no vegetales, que incluyen fibra de manzana, fibra de avena, cartílago de tiburón, sulfato de condroitina y quitosano

Ejemplo 4: Eficacia *in vitro* de materiales de estudio con emulsión modelo

45 Se añadieron cada uno de los materiales de prueba preparados según los Ejemplos 2(a), 2(b), 2(d), 3(a) 3(b) y 3(d) a 50 g de emulsión preparada como en el Ejemplo 1, según el programa expuesto en las Tablas 1 y 2. El efecto

desemulsionante de un material de prueba es una medida de su capacidad para reducir la biodisponibilidad de grasa alimenticia.

Tabla 1

Materiales de prueba para la evaluación de los efectos desemulsionantes de fibra de cactus / ciclodextrina en el sistema de emulsión modelo				
Muestra de prueba	Fibra de cactus	Alfa-CD	Beta-CD	Gamma-CD
Emulsión + Fibra de cactus	0,6 g			
Emulsión + Alfa-CD		0,3 g		
Emulsión + Beta-CD			0,3 g	
Emulsión + Alfa-CD + Beta-CD (Mezcla física)		0,15 g	0,15 g	
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD (Mezcla física)	0,6 g	0,3 g		
Emulsión + Fibra de cactus + Beta-CD (Mezcla física)	0,6 g		0,3 g	
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD + Beta-CD (Mezcla física)	0,6 g	0,15 g	0,15 g	
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Mezcla física)	0,6 g			0,3 g
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD (Combinación)	0,6 g	0,3 g		
Emulsión + Fibra de cactus + Beta-CD (Combinación)	0,6 g		0,3 g	
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Combinación)	0,6 g			0,3 g

5 *Estudio de separación de fases – prueba volumétrica*

Se fraccionaron 50 g de la emulsión madre sobre los aditivos sólidos previamente pesados mientras que la emulsión madre se agitaba continuamente suavemente. Se cargaron 50 ml de las muestras homogeneizadas en una probeta graduada de manera que pudieran observarse y registrarse la velocidad y el grado de separación de fases, y el volumen de la fase en emulsión rica en aceite separada (superior) y la cantidad de capas de aceite puras que aparecieron con el tiempo fueron una medida de la eficiencia desemulsionante de los aditivos.

10

Durante la separación de fases, microgotitas de aceite en la emulsión coalescieron en gotitas de aceite más grandes, formando una capa de emulsión rica en aceite, que flotó sobre la porción superior de la emulsión. Esto se indicó por el color de rojo Sudán más intenso del aceite. Una fase rica en aceite más compacta indicó una capacidad de desemulsión más fuerte de los materiales de prueba. Después de 1 hora de reposo, las muestras de prueba se examinaron y se midió el volumen de la fase rica en aceite. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 2

Materiales de prueba para la evaluación de los efectos desemulsionantes de diversas planta/gamma-CD y no planta/gamma CD en el sistema de emulsión modelo		
Muestra de prueba	Fibra de cactus	Gamma CD
Emulsión + Fibra de cactus	0,6 g	0 g
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Fibra de manzana	0,6 g	0 g
Emulsión + Fibra de manzana + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Fibra de manzana + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Fibra de avena	0,6 g	0 g

ES 2 679 276 T3

Materiales de prueba para la evaluación de los efectos desemulsionantes de diversas planta/gamma-CD y no planta/gamma CD en el sistema de emulsión modelo		
Muestra de prueba	Fibra de cactus	Gamma CD
Emulsión + Fibra de avena + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Fibra de avena + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Cartílago	0,6 g	0 g
Emulsión + Cartílago + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Cartílago + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Condroitina	0,6 g	0 g
Emulsión + Condroitina + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Condroitina + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Quitosano	0,6 g	0 g
Emulsión + Quitosano + Gamma-CD (Mezcla física)	0,5 g	0,1 g
Emulsión + Quitosano + Gamma-CD (Combinación)	0,5 g	0,1 g

Estudio de separación de fases – prueba volumétrica

5 Se fraccionaron 50 g de la emulsión madre sobre los aditivos sólidos previamente pesados y se agitó continuamente para formar una muestra homogeneizada. Las muestras homogeneizadas se cargaron en una probeta graduada de manera que pudiera observarse y registrarse la velocidad y el grado de separación de fases.

10 Durante la separación de fases, microgotitas de aceite en la emulsión coalescieron en gotitas de aceite más grandes, formando una capa de emulsión rica en aceite, que flotó sobre la porción superior de la emulsión. Esto se indicó por el color de rojo Sudán más intenso del aceite. Una fase rica en aceite más compacta indicó una capacidad de desemulsión más fuerte de los materiales de prueba. Después de 24 horas de reposo, las muestras de prueba se examinaron y se midió el volumen de una fase rica en aceite más compacta. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 3

Resultados de la prueba de desemulsión		
Muestras de prueba	Volumen de fase rica en aceite (V _x)	% de aumento en la desemulsión (D _x) frente a referencia*
Emulsión + Fibra de cactus	17 ml	Referencia
Emulsión + Alfa-CD	0 ml	No desemulsión
Emulsión + Beta-CD	0 ml	No desemulsión
Emulsión + Alfa-CD + Beta-CD (Mezcla física)	0 ml	No desemulsión
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD (Mezcla física)	15 ml	12
Emulsión + Fibra de cactus + Beta-CD (Mezcla física)	14 ml	18
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD + Beta-CD (Mezcla física)	12 ml	29
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Mezcla física)	13 ml	24
Emulsión + Fibra de cactus + Alfa-CD (Combinación)	11 ml	35

Resultados de la prueba de desemulsión		
Muestras de prueba	Volumen de fase rica en aceite (V _x)	% de aumento en la desemulsión (D _x) frente a referencia*
Emulsión + Fibra de cactus + Beta-CD (Combinación)	8 ml	53
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Combinación)	6 ml	65

* calculado según la fórmula $D_x = (V_x - V_1) \div V_1 \times 100$ donde x = muestra de prueba; V₁ = volumen de la fase rica en aceite para la referencia (muestra de prueba 1; Emulsión + Fibra de cactus).

Los resultados de este estudio de separación de fases se ilustran en la Figura 1 (fibra de cactus), y muestran que el método de pre-tratamiento (Mezcla física frente a "Combinación") tiene un efecto muy significativo sobre la reducción de la biodisponibilidad de grasa, teniendo las Combinaciones un efecto mucho mayor cuando se usa fibra de cactus. Las diferencias en los tamaños de cavidades de las ciclodextrinas también pueden desempeñar una función en la eliminación de grasa, ya que hubo una diferencia en el efecto entre alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina.

Por tanto, se ha demostrado que la gamma-ciclodextrina en una composición "combinada" de fibra de cactus es superior a las otras ciclodextrinas como inhibidor de la absorción de grasas.

Se apreciará que puede usarse el mismo método para probar Combinaciones y mezclas en las que la ciclodextrina se sustituye por maltodextrina u otros derivados de almidón adecuados, y la fibra de cactus se sustituye por fibra alimenticia seleccionada del grupo que consiste en fibras alimenticias solubles, tales como goma arábica, goma guar, pectina de cítrico, pectina de bajo y alto metoxi, beta-glucanos de avena y cebada, carragenina, psilio y combinaciones de los mismos, y fibras alimenticias insolubles, tales como fibra de cáscara de avena, fibra de cáscara de guisante, fibra de cáscara de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha azucarera, celulosa, salvado de maíz, y combinaciones de los mismos. Estas combinaciones y mezclas no son parte de la invención como se explica en las reivindicaciones.

Tabla 4

Resultados de la prueba de desemulsión		
Muestras de prueba	Volumen de fase rica en aceite (V _x)	% de desemulsión, D _x *
Emulsión + Fibra de cactus	0 ml	0
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Mezcla física)	0 ml	0
Emulsión + Fibra de cactus + Gamma-CD (Combinación)	5 ml	50
Emulsión + Fibra de manzana	0 ml	0
Emulsión + Fibra de manzana + Gamma-CD (Mezcla física)	0 ml	0
Emulsión + Fibra de manzana + Gamma-CD (Combinación)	1 ml	10
Emulsión + Fibra de avena	1 ml	10
Emulsión + Fibra de avena + Gamma-CD (Mezcla física)	1 ml	10
Emulsión + Fibra de avena + Gamma-CD (Combinación)	1,5 ml	15
Emulsión + Cartílago	0 ml	0
Emulsión + Cartílago + Gamma-CD (Mezcla física)	0 ml	0
Emulsión + Cartílago + Gamma-CD (Combinación)	0 ml	0
Emulsión + Condroitina	2 ml	20
Emulsión + Condroitina + Gamma-CD (Mezcla física)	2,5 ml	25

Resultados de la prueba de desemulsión		
Muestras de prueba	Volumen de fase rica en aceite (V _x)	% de desemulsión, D _x *
Emulsión + Condroitina + Gamma-CD (Combinación)	1 ml	10
Emulsión + Quitosano	2,5 ml	25
Emulsión + Quitosano + Gamma-CD (Mezcla física)	7,5 ml	75
Emulsión + Quitosano + Gamma-CD (Combinación)	3,5 ml	35
* calculado según la fórmula $D_x = (V_x/R) \times 100$ en la que R es 10 ml de aceite compacto en la emulsión/Control negativo		

5 Los resultados de este estudio de separación de fases se ilustran en la Figura 4 y muestran (1) que ciertas fibras tales como el cartílago no tienen capacidad de desemulsión con o sin gamma-ciclodextrina y (2) que el método de pre-tratamiento (Mezcla física frente a "Combinación") pueden tener un efecto muy significativo sobre la reducción de la biodisponibilidad de grasa, teniendo las Combinaciones un efecto mucho mayor cuando se usa fibra de cactus mientras que las mezclas físicas tienen un efecto mayor cuando se usa quitosano.

Ejemplo 5: Estudio de cromatografía de gases de la eficiencia de unión a grasa

10 Se observó que las emulsiones modelo que contenían combinaciones de polvo de cactus / ciclodextrina tenían un sedimento fibroso que sedimentaba al fondo de las probetas graduadas. Esto no se observó cuando se añadieron ciclodextrinas al polvo de cactus como mezcla física. Este fenómeno sugiere que durante el pre-tratamiento del polvo de cactus por ciclodextrinas ("Combinación"), las fibras de cactus experimentan cambios físicos significativos. Restos de fibras hidrófobas agregadas pueden llegar a no plegarse o hincharse debido a este procesamiento, haciendo que regiones adicionales estén disponibles para desencadenar la desemulsión. Puede extraerse ciclodextrina de la matriz fibrosa por agua cuando se pone en contacto con la emulsión. Mientras tanto, las fibras pueden agregarse otra vez, formando una fase de hidrogel separada. Fue muy perceptible que el volumen del sedimento era mayor cuando la combinación preparada con gamma-ciclodextrina, que mostró el efecto desemulsionante más eficiente, se añadió a las emulsiones modelo.

20 Los presentes inventores han desarrollado un método de cromatografía de gases con el fin de determinar la cantidad de aceite unida a las fibras de cactus. Se tomaron alícuotas de las capas fibrosas sedimentadas de una emulsión modelo que contenía lecitina de soja como emulsionante. Se añadieron cada una de las combinaciones y mezclas físicas de fibra de cactus y ciclodextrina, preparadas como en los Ejemplos 2(a), 2(b), 3(a) y 3(b), a una emulsión madre de la siguiente composición, preparada de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1:

- 48 g de aceite de girasol (saturado con rojo de Sudán)
- 350 g de agua destilada
- 25 0,73 g de lecitina de soja

30 El método de preparación de muestras se adaptó de la Farmacopea Europea 2.4.22. Se pesaron exactamente 0,6 - 3,0 g de muestras que comprendían triglicéridos (aceite) disueltos, unidos o emulsionados en tubos de ensayo. Se añadieron 2,00 ml de hexano a las muestras, y la mezcla se agitó vigorosamente para extraer los triglicéridos en la fase orgánica durante 30 segundos. Cuando se obtuvo la separación de fases completa, se pipeteó 1,00 ml de la fase superior (orgánica) en tubos de ensayo. Se eliminó hexano mediante evaporación en una corriente de nitrógeno. El aceite restante se transesterificó añadiendo 1,0 ml de metanol y 25 µl de disolución de hidróxido potásico en metanol (c=60 g/l). Las mezclas se hirvieron suavemente durante 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y los ácidos grasos transesterificados se extrajeron por 0,80 ml de hexano. La disolución obtenida se analizó por cromatografía de gases, usando un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-17A con una columna Supelcowax 10 (30 m x 0,32 mm x 1,0 µm), autoinyector Shimadzu AOC-5000 y un detector de ionización de llama, en condiciones normales (programa de temperatura: temperatura del inyector: 260 °C, temperatura del detector: 260 °C; 170 °C inicialmente, se aumentó a 230 °C a 3 °C/min y se mantuvo durante 15 min, se aumentó a 260 °C a 15 °C/min y se mantuvo durante 33 min) con relación de división 11:1. Se usó el software Shimadzu Class-VP versión 7.4.

40 Como muestra de referencia, también se transesterificó y analizó aceite de girasol saturado con colorante de rojo de Sudán. Los datos numéricos que muestran la distribución de aceite en las diferentes fases separadas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Distribución de aceite entre las fases separadas en 50 ml de emulsiones modelo que contienen lecitina después de un periodo de almacenamiento de 24 horas				
Muestra	V _{aceite} en fase de aceite (ml)	V _{aceite} en fase de emulsión (ml)	V _{aceite} en fase acuosa (ml)	V _{aceite} en fase fibrosa (ml)
Polvo de cactus	0,5	5,7	No detectado	No separado
Polvo de cactus + alfa-CD (Mezcla física)	2,0	4,2	< 0,001	No separado
Polvo de cactus + beta-CD (Mezcla física)	1,5	4,7	0,009	No separado
Polvo de cactus + gamma-CD (Mezcla física)	1,5	4,7	No detectado	No separado
Polvo de cactus + alfa-CD (Combinación)	5,9	0,31	No detectado	0,018
Polvo de cactus + beta-CD (Combinación)	5,6	0,61	No detectado	0,034
Polvo de cactus + gamma-CD (Combinación)	5,2	1,0	0,008	0,052

5 Se eliminó prácticamente completamente el aceite de las fases acuosas (teóricamente el aceite podría estar presente en forma de micelas o bicapas de fosfolípidos en el medio acuoso). La cantidad de aceite unida por las fibras separadas fue despreciable. Se detectó la cantidad más alta en la muestra que comprende la combinación de polvo de cactus / gamma-ciclodextrina; sin embargo, esta cantidad es solo aproximadamente el 1 % de la cantidad inicial total de grasa.

10 Las Combinaciones mostraron claramente capacidad desemulsionante más alta que las mezclas físicas. En este ejemplo, la combinación de polvo de cactus/alfa-ciclodextrina eliminó la cantidad más alta de grasa del estado de emulsión, pero los presentes inventores han encontrado que en estas condiciones la combinación basada en gamma-ciclodextrina proporcionó la velocidad más alta de desemulsión.

15 Este método de cromatografía de gases también permitió la detección de cambios eventuales en el perfil de distribución capa a capa en términos de la longitud de cadena de acilo de ácidos grasos. No se observó enriquecimiento preferencial, es decir, el aceite estuvo presente en todas las capas en composiciones químicas idénticas, independientemente de la presencia de cantidades muy diferentes. Así, los resultados de los presentes inventores proporcionan soporte adicional para la sugerencia de que no es probable que el mecanismo de eliminación de grasa provocado por las fibras de cactus provenga de la mera sorción de triglicéridos en la fase fibrosa formada.

Ejemplo 6: Estudio *in vivo* de eficacia en animales

20 Se realizó un estudio *in vivo* en ratas Sprague-Dawley hembra, con una duración del estudio de 5 semanas. Se alojaron individualmente grupos de ratas (6 ratas por grupo) en jaulas de policarbonato, y se alimentaron con dieta rica en grasa (Harlan, TD 06414) durante toda la duración del estudio. El grupo de control se trató por vía oral con vehículo (agua mineral), mientras que el primer grupo de tratamiento se trató por vía oral con una dosis diaria de 200 mg/kg/día de la composición de prueba preparada según el Ejemplo 2(c). Mientras tanto, el segundo grupo de
25 tratamiento se trató por vía oral con una dosis diaria de 200 mg/kg/día de preparación de fibra (fibra de cactus) solo. Se evaluaron diariamente parámetros tales como el peso corporal, consumo de alimentos absoluto, consistencia de heces y comportamiento del animal (morbilidad y mortalidad). Se evaluó la grasa fecal una vez en el día 15.

30 Se midió diariamente el peso corporal de las ratas individuales, usando una balanza electrónica calibrada. Se evaluó el efecto anti-obesidad basándose en el peso corporal diferente entre el último día de tratamiento (día 36) y el nivel inicial (día 1). Los datos numéricos que muestran el efecto anti-obesidad se resumen en la Tabla 6.

Se evaluó el consumo de alimentos absoluto con referencia al consumo y desperdicio de alimentos.

Se monitorizaron la consistencia de heces, morbilidad y mortalidad por observación diaria.

Se realizó muestreo de heces en el día 15 poniendo las ratas en las jaulas metabólicas durante 24 horas. Entonces se realizó el análisis fecal para determinar el contenido de grasa fecal. La indigestibilidad de grasa (%) se determinó por la relación de grasa fecal total eliminada (mg) y el aporte de grasa alimenticia total (mg). Los datos numéricos que muestran la indigestibilidad de grasa (%) se resumen en la Tabla 7.

5

Tabla 6

Efecto anti-obesidad del primer grupo de tratamiento (preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina a 7,5:1,5) y segundo grupo de tratamiento (fibra de cactus)		
Efecto anti-obesidad (g)	Preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina (7,5:1,5)	Fibra de cactus
	200 mg/kg/día	200 mg/kg/día
Diferencia media del peso corporal entre grupo de tratamiento y vehículo	-49,83*	-26,00
Desviación estándar	14,59	10,51
<i>*Diferencia significativa (P<0,05) en comparación con la fibra de cactus sola</i>		

Tabla 7

Indigestibilidad de grasa del primer grupo de tratamiento (preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina a 7,5:1,5) y segundo grupo de tratamiento (fibra de cactus)		
Indigestibilidad de grasa (%)	Preparación de fibra de cactus y gamma-ciclodextrina (7,5:1,5)	Fibra de cactus
	200 mg/kg/día	200 mg/kg/día
Diferencia media de indigestibilidad de grasa entre el grupo de tratamiento y vehículo	0,60*	0,16
Desviación estándar	0,21	0,19
<i>*Diferencia significativa (P<0,05) en comparación con la fibra de cactus sola</i>		

10 Diferencia media del peso corporal (MBW) entre el grupo de tratamiento y vehículo (g) = [MBW de grupo de tratamiento en el día 36 – MBW del grupo de tratamiento en el día 1] – [MBW de vehículo en el día 36 – MBW de vehículo en el día 1].

Indigestibilidad de grasa (%) = [Grasa fecal total eliminada / Aporte de grasa alimentaria total] x 100 %

Diferencia de indigestibilidad de grasa entre el grupo de tratamiento y vehículo (%) = indigestibilidad de grasa del grupo de tratamiento – indigestibilidad de grasa del vehículo

15 Ejemplo 7: Formulación I de comprimido

Tabla 8

Composición de formulación de comprimido que comprende polvo de cactus y ciclodextrina	
Ingrediente	Cantidad por comprimido
1. Composición basada en Cactaceae que comprende combinación de fibra de cactus/ciclodextrina	500,0 mg
2. Celulosa microcristalina	142,0 mg
3. Hidrógeno fosfato de calcio dihidratado	20,0 mg
4. Sílice (dióxido de silicio)	6,5 mg

5. Povidona (Kollidon CL)	24,0 mg
6. Estearato de magnesio	7,5 mg

5 Se preparan los ingredientes según la formulación anterior para un tamaño de lote de 2000 comprimidos. Se tamizan los ingredientes 1 a 5 a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 20 (850 micrómetros), y se combinan homogéneamente en una mezcladora de tambor a escala de laboratorio. El ingrediente 6 a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 30 (600 micrómetros) en la mezcla en polvo, y se combina además durante 1 minuto. La mezcla se comprime en comprimidos oblongos de 700 mg cada uno usando una prensa de comprimidos rotatoria. La dureza del comprimido es aproximadamente 200 kN, y el tiempo de disgregación < 60 minutos

Ejemplo 8: Formulación II de comprimidos

Tabla 9

Composición de formulación de comprimido que comprende polvo de cactus y ciclodextrina	
Ingredientes (A)	Cantidad por comprimido
1. Composición basada en Cactaceae que comprende combinación de fibra de cactus/ciclodextrina	500 mg
2. Selenito de sodio	2 mg
3. Cloruro de cromo hexahidratado	24 mg
4. Celulosa microcristalina	122 mg
5. Hidrógeno fosfato de calcio	20 mg
6. Glicolato sódico de almidón	25 mg
7. Estearato de magnesio	7 mg
Ingredientes (B)	Cantidad por comprimido
1. Carbonato cálcico	250 mg
2. Gluconato de cinc	8 mg
3. Acetato de vitamina A 500000 IE/g	1 mg
4. Acetato de vitamina E 50 %	10 mg
5. Vitamina D3 100000 IE/g	1 mg
6. Coenzima Q10	5 mg
7. Kollidon 30	10 mg
8. Hidroxipropilmetilcelulosa	60 mg
9. Celulosa	10 mg
10. Estearato de magnesio	5 mg
Ingredientes (C)	Cantidad por comprimido
Opadry (II) White Y-22-7719	25 mg

10 Se preparan los ingredientes según la formulación anterior para un tamaño de lote de 2000 comprimidos.

Para preparar el gránulo (A), se tamizan los ingredientes (A) 1 a 6 a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 20 (850 micrómetros), y se combinan homogéneamente en una mezcladora de tambor a escala de laboratorio. Entonces se tamiza el ingrediente (A) 7 a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 30 (600 micrómetros) en la mezcla en polvo, y se combina adicionalmente durante 1 minuto.

ES 2 679 276 T3

Para preparar el gránulo (B), se tamizan los ingredientes (B) 1 a 9 se a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 20, y se combinan homogéneamente en una mezcladora de tambor a escala de laboratorio. Entonces se tamiza el ingrediente (B) 10 a través de un tamiz de tamaño de malla N.º 30 en la mezcla en polvo, y se combina adicionalmente durante 1 minuto.

- 5 Se comprimen los gránulos (A) y (B) en comprimidos oblongos de doble capa de 1060 mg cada uno con una prensa de comprimidos rotatoria. La dureza es aproximadamente 200 kN.

- 10 El comprimido puede ser recubierto con película en blanco para mejorar el aspecto con una formulación de recubrimiento comercial tal como Opadry (II) White Y-22-7719 (Colorcon, Inc.). El agente colorante Opadry (II) White Y-22-7719 consiste en dióxido de titanio, povidona, hipromelosa, triacetina y polietilenglicol 8000. Para preparar la suspensión de recubrimiento, se dispersa Opadry (II) White Y-22-7719 en agua con un homogeneizador a una concentración del 15 % peso/peso, se agita durante 45 minutos y se filtra para formar una suspensión de recubrimiento. Los comprimidos se recubren con la suspensión en una recubridora de lecho perforado hasta que se logra un aumento de peso de 25 mg por comprimido.

- 15 Pueden prepararse formulaciones de comprimidos para otras fibras vegetales o fibras no vegetales (por ejemplo, quitosano) con ciclodextrina de un modo similar a los métodos descritos en los Ejemplos 7 y 8 anteriores. En algunos casos, tales como combinaciones de quitosano-ciclodextrina (por ejemplo, quitosano-gamma-ciclodextrina), puede ser preferible incluir en el comprimido una mezcla física de la fibra y ciclodextrina.

- 20 Será evidente para el experto en la materia que mientras que la invención se ha descrito en cierto detalle para los fines de claridad y entendimiento, pueden hacerse diversas modificaciones y alteraciones a las realizaciones y métodos descritos en el presente documento sin apartarse del alcance del concepto inventivo desvelado en esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en reducir la absorción de grasa alimenticia en un sujeto, comprendiendo dicha composición
- (a) una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal, y
- 5 (b) al menos una ciclodextrina, en la que la al menos una ciclodextrina está presente en una cantidad suficiente por la cual aumenta la capacidad de unión de grasa de la preparación de fibra alimenticia con respecto a una composición sin la al menos una ciclodextrina, y en la que la relación de peso de la fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 99:1 y 50:50;
- en la que la fibra alimenticia de origen vegetal deriva de una planta que pertenece a la familia Cactaceae.
- 10 2. Una composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende una combinación de la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal y la al menos una ciclodextrina.
3. Una composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende una mezcla física de la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal y la al menos una ciclodextrina.
- 15 4. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la relación de peso de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 95:5 y 60:40.
5. Una composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la planta Cactaceae pertenece al género *Opuntia*, por ejemplo, la especie *Opuntia ficus-indica*, opcionalmente en la que la preparación de fibra alimenticia deriva de cladodes de *Opuntia ficus-indica*.
- 20 6. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas con hidroxialquilo, alquilo, sulfoaliléter, glucosiladas, maltosiladas y parcialmente acetiladas, derivados poliméricos de alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, y combinaciones de dos o más de tales ciclodextrinas.
7. Una composición para su uso según la reivindicación 6, en la que la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.
- 25 8. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la relación de peso de la fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 85:15 y 65:35.
9. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende además un agente biológicamente activo para tratar obesidad seleccionado del grupo que consiste en:
- 30 agente que altera la absorción de grasa alimenticia seleccionado de orlistat, cetilisat y extracto de alubias blancas; agente que altera el apetito seleccionado de sibutramina, fentermina, dietilpropión, rimonabant, benzfetamina, almidón de patata y glucomanano; y
- agente que altera el metabolismo seleccionado de moxonidina, y extractos de té verde, *Citrus aurantium*, o *Garcinia cambogia*; y combinaciones de los mismos.
- 35 10. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende además un agente hipocolesterolemiante para tratar hiperlipidemia seleccionado del grupo que consiste en atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, gemfibrozilo, bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato, vitamina B3, colestipol, colestiramina, sitosterol, estigmasterol, campesterol, y combinaciones de los mismos.
11. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende además un ingrediente nutritivo seleccionado del grupo que consiste en vitaminas y minerales y combinaciones de los mismos.
- 40 12. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición es para su uso en un método de (i) tratamiento de obesidad en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, o (ii) reducción de un aumento de peso en un sujeto.
13. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición es para su uso en un método de tratamiento de hiperlipidemia en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
14. Una composición que comprende:
- 45 (a) una preparación de fibra alimenticia de origen vegetal, y
- (b) al menos una ciclodextrina, en la que la al menos una ciclodextrina está presente en una cantidad suficiente por la cual aumenta la capacidad de unión de grasa de la preparación de fibra alimenticia con respecto a una composición sin la al menos una ciclodextrina; en la que la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal

deriva de una planta que pertenece a la familia Cactaceae; y en la que (i) la relación de peso de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 99:1 y 50:50, y (ii) la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

15. Una composición según la reivindicación 14, en la que la relación de peso de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 95:5 y 60:40.

5 16. Un método de preparación de una mezcla física como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, o un método de preparación de una composición combinada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-8, en el que:

(A) el método de preparación de una mezcla física como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8 comprende las etapas de:

10 a. mezclar la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal con la al menos una ciclodextrina, y
b. combinar en seco la mezcla hasta homogeneidad; en el que la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal deriva de una planta que pertenece a la familia Cactaceae; y o bien (i) la relación de peso de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 99:1 y 50:50, por ejemplo, entre 95: 5 y 60:40, o (ii) la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina; o

15 (B) el método de preparación de la composición combinada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-8 comprende las etapas de:

a. mezclar la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal con la al menos una ciclodextrina,
b. añadir agua,
c. someter la mezcla así formada a una fuerza de cizallamiento a temperatura aproximadamente ambiente
20 hasta que se combina hasta homogeneidad,
d. secar la combinación para lograr un contenido de agua del 5 % o inferior, y
e. reducir el tamaño de partícula de la combinación secada;

25 en el que la preparación de fibra alimenticia de origen vegetal deriva de una planta que pertenece a la familia Cactaceae; y o bien (i) la relación de peso de fibra alimenticia y ciclodextrina es entre 99:1 y 50:50, por ejemplo, entre 95:5 y 60:40, o (ii) la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

17. Un método según la reivindicación 16(B), en el que la fibra se somete a una fuerza de cizallamiento.

18. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o la composición según la reivindicación 14 o 15, en la que la composición está en forma de una preparación saludable consumible.

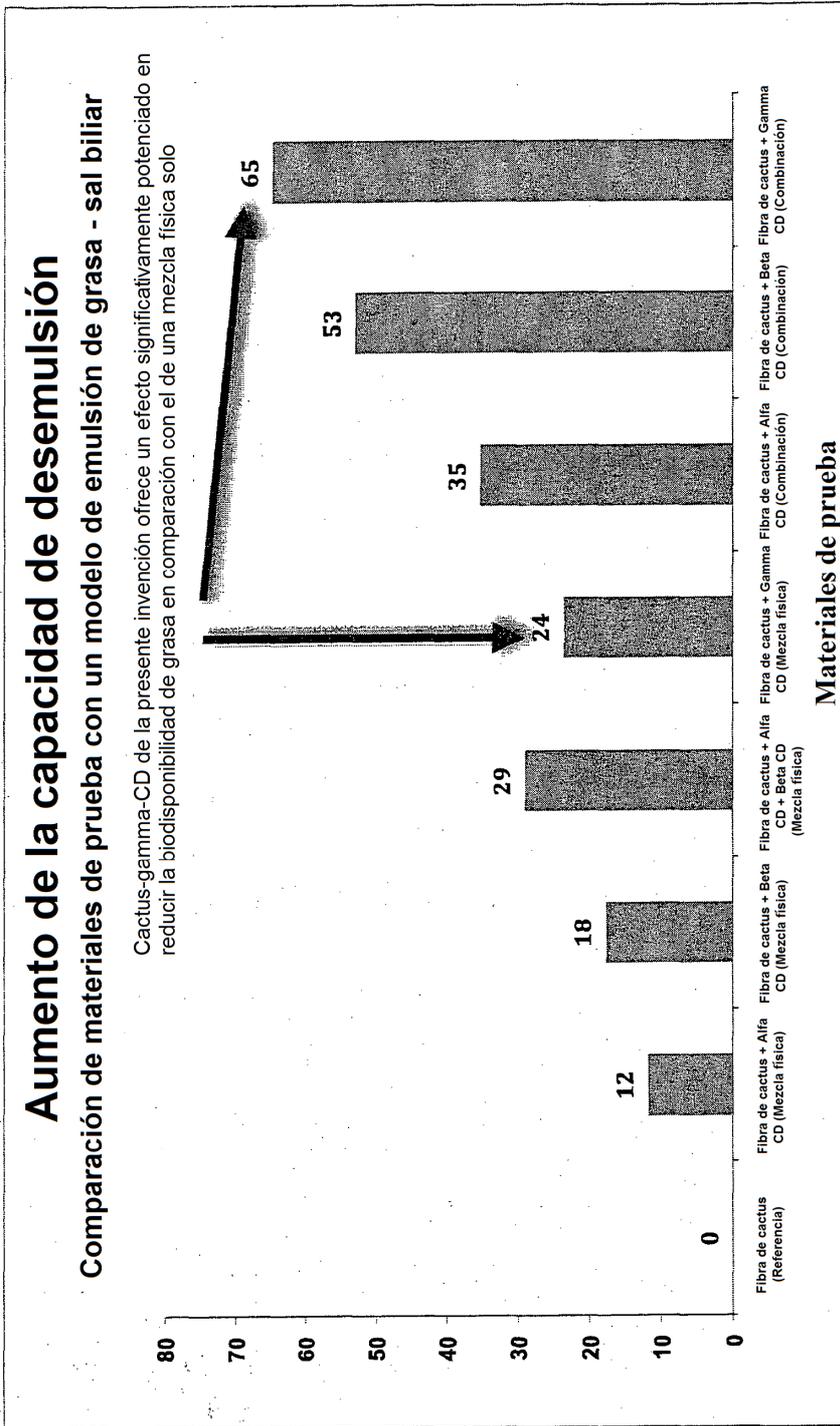


Figura 1

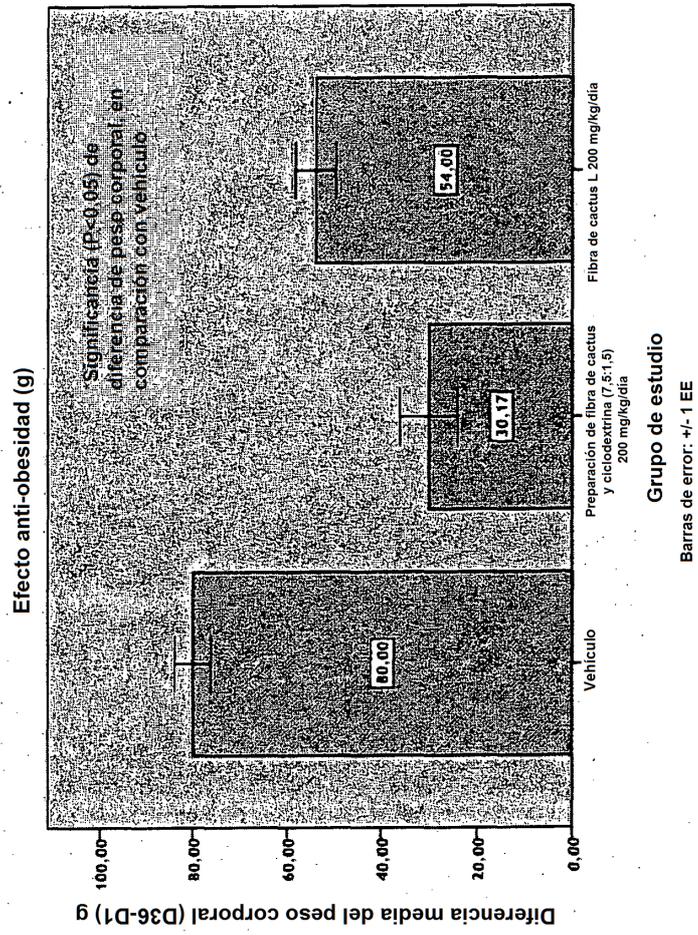


Figura 2

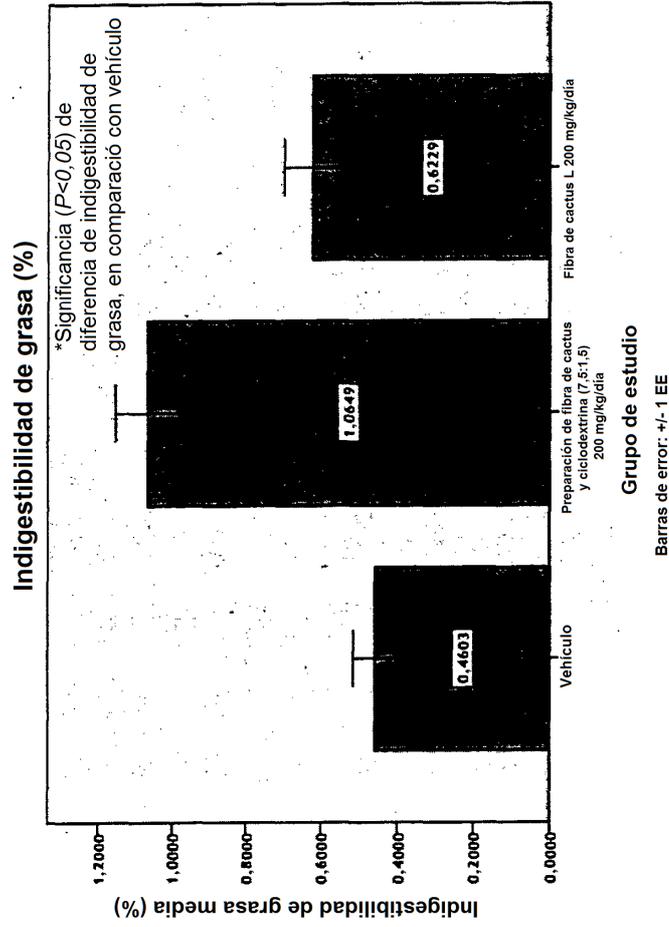


Figura 3

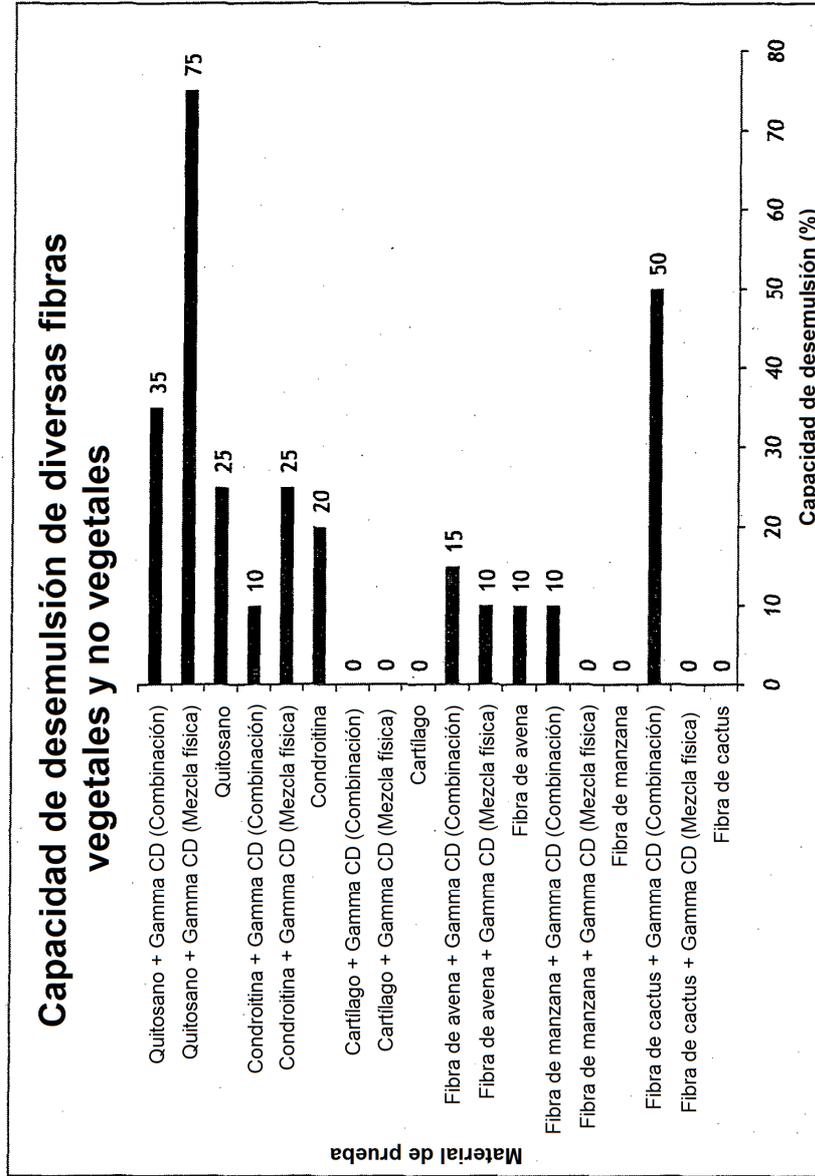


Figura 4