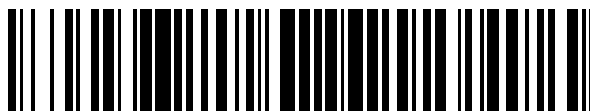


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 236**

51 Int. Cl.:

A01N 25/24	(2006.01)
A01P 1/00	(2006.01)
C08B 11/12	(2006.01)
C08B 15/00	(2006.01)
C08B 3/12	(2006.01)
C08J 3/075	(2006.01)
C08L 1/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/US2012/041345**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170682**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12796455 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2717685**

54 Título: **Método para la producción de hidrogeles**

30 Prioridad:

07.06.2011 US 201161494298 P
03.10.2011 US 201161542494 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2018

73 Titular/es:

GELESIS LLC (100.0%)
501 Boylston Street, Suite 6102
Boston, MA 02116, US

72 Inventor/es:

SANNINO, ALESSANDRO;
DEMITRI, CHRISTIAN;
ZOHAR, YISHAI;
HAND, BARRY JOSEPH y
RON, EYAL S.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 693 236 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

Método para la producción de hidrogeles

5 Antecedentes de la invención

Los hidrogeles de polímeros son polímeros hidrófilos reticulados que son capaces de absorber y retener grandes cantidades de agua. Determinados de estos materiales son capaces de absorber más de 1 kg de agua por gramo de polímero seco. Las reticulaciones entre las cadenas macromoleculares forman una red que garantiza la integridad estructural del sistema de polímero-líquido y evita la solubilización completa del polímero al tiempo que permite la retención de la fase acuosa dentro de la malla molecular. Los hidrogeles de polímeros que tienen una gran capacidad para retener agua se denominan hidrogeles de polímeros superabsorbentes (SAP). La alta absorbencia en carga (AUL) también es una característica común de los SAP, que, en general, no se muestra en los hidrogeles de polímeros que tienen menor capacidad para retener el agua. Además de la presión, el pH y otras condiciones medioambientales pueden afectar a la capacidad de retención del agua de un hidrogel de polímero, tal como un SAP. Las aplicaciones de hidrogeles de polímeros altamente absorbentes incluyen como núcleos absorbentes en el campo de los productos para la higiene personal absorbentes (Masuda, F., Superabsorbent Polymers, Ed. Japan Polymer Society, Kyoritsu Shuppan, (1987)) y como dispositivos para la liberación controlada de agua y nutrientes en suelos áridos.

En la técnica se conocen materiales de carboxialquil celulosa y otros polisacáridos de carboxialquilo. Los materiales de carboxialquil celulosa se pueden formar mediante el tratamiento de un material celulósico con un agente de carboxialquilación, tal como un ácido cloroalcanoico, normalmente ácido monocloroacético, y un álcali, tal como hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un alcohol. Tales carboxialquil celulosas son, en general, solubles en agua. Se conocen diversos métodos para hacer que tales carboxialquil celulosas solubles en agua sean insolubles en agua. Sin embargo, estos métodos se basan en un mecanismo de estabilización que no incluye el uso de ningún reticulante; el procedimiento implica la selección de un intervalo de temperatura y un tiempo de tratamiento térmico adecuados para transformar el derivado de celulosa soluble en agua en una forma no soluble en agua. La estabilización resultante parece deberse principalmente a efectos físicos, en lugar de químicos. De hecho, a determinados valores de pH, en general, de aproximadamente pH 10 y superior, los derivados de celulosa se vuelven solubles en agua de nuevo. [Flory, J. P. Principles of Polymer Chemistry; Cornell University: Ithaca, NY, 1953].

Otros métodos para la insolubilización de materiales de carboxialquil celulosa incluyen el tratamiento térmico de la carboxialquil celulosa en presencia de un exceso de reactivos de carboxialquilación y subproductos de la reacción de carboxialquilación, a fin de proporcionar una carboxialquil celulosa insoluble en agua que tenga propiedades y características de absorción y retención de líquidos deseables. En estos casos, el uso de aceleradores y catalizadores para promover la estabilización (es decir, una reticulación permanente), junto con una distribución no uniforme del grado de reticulación, da como resultado un material insoluble que tiene una baja capacidad de hinchamiento (Anbergen U., W. Opperman, Polymer, 31, 1854 (1990), Nijenhuis, K.te, Advances in Polymer Science, 130, (1997)).

Los hidrogeles basados en celulosa se pueden obtener mediante la estabilización física o química de soluciones acuosas de materiales celulósicos. Los polímeros naturales y/o sintéticos adicionales se han combinado con celulosa para obtener hidrogeles compuestos con propiedades específicas [Chen, H.; Fan, M. Novel thermally sensitive pH-dependent chitosan/carboxymethylcellulose hydrogels. J. Bioact. Compat. Polym. 2008, 23 (1), 38-48. Chang, C.; Lue, A.; Zhang, L. Effects of cross-linking methods on structure and properties of cellulose/PVA hydrogels. Macromol. Chem. Phys., 2008, 209 (12), 1266-1273] (A. Sannino, M. Madaghiele, F. Conversano, A. Maffezzoli, P.A. Netti, L. Ambrosio and L. Nicolais, "Cellulose derivative-hyaluronic acid based microporous hydrogel cross-linked through divinyl sulfone (DVS) to modulate equilibrium sorption capacity and network stability", Biomacromolecules, Vol. 5, n.º 1 (2004) 92-96). Los geles termorreversibles físicos se preparan, en general, a partir de soluciones de agua de metilcelulosa y/o hidroxipropil metilcelulosa (en una concentración del 1-10 % en peso) [Sarkar, N. Thermal gelation properties of methyl and hydroxypropyl methylcellulose. J. Appl. Polym. Sci., 1979, 24 (4), 1073-1087]. El mecanismo de gelificación implica asociaciones hidrófobas entre las macromoléculas que poseen el grupo metoxi. A bajas temperaturas, las cadenas de polímeros en solución se hidratan y se enlazan entre sí. A medida que aumenta la temperatura, las macromoléculas pierden de manera gradual su agua de hidratación, hasta que se producen asociaciones hidrófobas de polímero-polímero, formando de este modo la red de hidrogel. La temperatura de transición de sol-gel depende del grado de sustitución de los éteres de celulosa, así como de la adición de sales. Un mayor grado de sustitución de los derivados de celulosa les proporciona un carácter más hidrófobo, disminuyendo de este modo la temperatura de transición a la que se producen las asociaciones hidrófobas. Se obtiene un efecto similar mediante la adición de sales a la solución de polímero, dado que las sales reducen el nivel de hidratación de las macromoléculas mediante el agrupamiento de la presencia de moléculas de agua alrededor de sí mismas. Tanto el grado de sustitución como la concentración de sal se pueden ajustar de manera adecuada para obtener formulaciones específicas de gelificación a 37 °C y, por tanto, potencialmente útiles en aplicaciones biomédicas [Tate, M.C.; Shear, D.A.; Hoffman, S.W.; Stein, D.G.; LaPlaca, M.C. Biocompatibility of

methylcellulose-based constructs designed for intracerebral gelation following experimental traumatic brain injury. *Biomaterials*, 2001, 22 (10), 1113-1123. Materials, 2009, 2, 370 Chen, C.; Tsai, C.; Chen, W.; Mi, F.; Liang, H.; Chen, S.; Sung, H. Novel living cell sheet harvest system composed of thermoreversible methylcellulose hydrogels. *Biomacromolecules*, 2006e7 (3), 736-743. Stabenfeldt, S.E.; Garcia, A.J.; LaPlaca, M.C. Thermoreversible laminin-functionalized hydrogel for neural tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res., A* 2006, 77 (4), 718-725. Sin embargo, los hidrogeles físicamente reticulados son reversibles [Te Nijenhuis, K. On the nature of cross-links in thermoreversible gels. *Polym. Bull.*, 2007, 58 (1), 27-42] y, por tanto, podrían fluir en condiciones dadas (por ejemplo, carga mecánica) y podrían degradarse de manera no controlable. Debido a tales inconvenientes, los hidrogeles físicos basados en metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) no se recomiendan para su uso *in vivo*.

A diferencia de los hidrogeles físicos que muestran propiedades de flujo, se pueden preparar redes estables y rígidas de celulosa mediante la inducción de la formación de reticulaciones químicas irreversibles entre las cadenas de celulosa. Se pueden usar agentes químicos o tratamientos físicos (es decir, radiación de alta energía) para formar redes basadas en celulosa estables. El grado de reticulación, definido como el número de sitios de reticulación por unidad de volumen de la red de polímero, afecta a las propiedades de difusión, mecánicas y de degradación del hidrogel, además de la termodinámica de sorción, y se puede controlar en cierta medida durante la síntesis. Se podrían realizar modificaciones químicas específicas de la estructura principal de celulosa antes de la reticulación, con el fin de obtener hidrogeles estables con propiedades dadas. Por ejemplo, se ha desarrollado una HPMC sililada que se reticula a través de reacciones de condensación tras una disminución del pH en las soluciones de agua.

Como ejemplo adicional, se ha sintetizado la carboximetilcelulosa de sodio modificada con tiramina (NaCMC) para obtener formulaciones enzimáticamente gelificables para el suministro celular [Ogushi, Y.; Sakai, S.; Kawakami, K. Synthesis of enzymatically-gellable carboxymethylcellulose for biomedical applications. *J. Biosci. Bioeng.*, 2007, 104 (1), 30-33]. La fotorreticulación de soluciones acuosas de derivados de celulosa se puede lograr después de la funcionalización adecuada de la celulosa. Sin embargo, el uso de agentes de funcionalización y/o reticuladores químicos proporciona un producto que no es adecuado para la administración oral, específicamente en cantidades significativas y uso crónico.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de que la reticulación de derivados de celulosa solubles en agua, tal como carboximetilcelulosa, con bajos niveles de un ácido policarboxílico, tal como ácido cítrico (ácido 3-carboxi-3-hidroxi-1,5-pentanodioico); en lo sucesivo en el presente documento denominado "CA") da como resultado la formación de hidrogeles de polímeros altamente absorbentes que tienen significativas propiedades de absorción de agua, estabilidad química y otras características ventajosas.

La presente invención se refiere, además, a procesos mejorados para la producción de hidrogeles de polímeros, incluyendo hidrogeles de polímeros superabsorbentes, mediante la reticulación de un derivado de polisacárido soluble, tal como un polisacárido de carboxialquilo, un polisacárido de hidroxialquilo o una combinación de los mismos, con un ácido policarboxílico. La invención se refiere, además, a los hidrogeles de polímeros producidos usando estos procesos y los hidrogeles de polímeros que tienen propiedades ventajosas.

En una realización, la invención proporciona un método de producción de un hidrogel de polímero que comprende las etapas de (a) preparar una solución acuosa de un derivado de polisacárido soluble en agua y un ácido policarboxílico, en el que el derivado de polisacárido es un polisacárido de carboxialquilo, un polisacárido de hidroxialquilo o una combinación de los mismos y está presente a una concentración del 4 % al 8 % en peso con respecto al agua y un ácido policarboxílico en una cantidad del 0,15 % al 0,35 % en peso con respecto al peso del derivado de polisacárido; (b) opcionalmente agitar la solución, por ejemplo, mediante agitación en batido; (c) aislar un material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico de la solución y (d) calentar el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico a una temperatura de al menos aproximadamente 80 °C, reticulando de este modo el polisacárido con el ácido policarboxílico. En una realización, el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se granula antes de la realización de la etapa (d). En una realización, el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se calienta en la etapa (4) hasta una temperatura de aproximadamente 100 °C o superior.

La solución acuosa de derivado de polisacárido y ácido policarboxílico se prepara mediante la adición del derivado de polisacárido y el ácido policarboxílico al agua y la agitación, por ejemplo, mediante agitación en batido, de la mezcla resultante durante una cantidad de tiempo suficiente hasta crear una solución homogénea.

El derivado de polisacárido está presente en la solución de la etapa (a) en una concentración de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 8 %, por ejemplo, de aproximadamente el 4,5 % a aproximadamente el 7,5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 7 % o de aproximadamente el 5,5 % a aproximadamente el 6,5 % en peso con respecto al agua. En una realización, la solución incluye derivado de polisacárido no disuelto, es decir, la cantidad de derivado de polisacárido excede su solubilidad y se forma una suspensión o pasta.

El ácido policarboxílico está presente en la solución de la etapa (a) en una concentración de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,35 %, por ejemplo, de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,3 %, del 0,2 % a aproximadamente el 0,35 %, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 0,35 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 0,3 % o de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 0,3 %, en peso con respecto al derivado de polisacárido.

En una realización, la solución acuosa consiste esencialmente en el derivado de polisacárido, el ácido policarboxílico y agua. En una realización preferida, la solución consiste esencialmente en carboximetilcelulosa, ácido cítrico y agua.

En otra realización, la solución consiste esencialmente en carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido cítrico y agua. En otra realización más, la solución consiste esencialmente en hidroxietilcelulosa, ácido cítrico y agua. El agua es preferentemente agua purificada, tal como agua destilado o desionizada. En esta realización, el proceso se realiza en ausencia sustancial de cualquier otro agente que pueda afectar al pH. En las realizaciones, la solución está sustancialmente libre de un separador molecular, tal como se usa este término en el documento WO 2009/021701, incluyendo sacáridos, polioles y alcoholes de azúcar, tales como sorbitol.

En otra realización, la solución comprende un separador molecular, preferentemente un compuesto polihidroxilado, tal como un sacárido, un poliol o un alcohol de azúcar. En una realización, el separador molecular es sorbitol. Preferentemente, la concentración del separador molecular es del 0 % a aproximadamente el 20 % en peso con respecto al peso del agua. En una realización, la concentración del separador molecular es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso con respecto al peso del agua. En otra realización, la concentración del separador molecular es de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 20 % o de aproximadamente el 8 % al 20 % en peso con respecto al peso del agua. En otra realización, la concentración del separador molecular es inferior al 0,5 % en peso con respecto al peso del agua, por ejemplo, inferior al 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 %. En determinadas realizaciones a concentraciones inferiores del ácido policarboxílico, una fracción del derivado de polisacárido no se reticula al final del proceso y se puede retirar por lavado del hidrogel de producto. En este caso, el exceso de derivado de polisacárido sirve como separador molecular. Esto se puede producir, por ejemplo, cuando el derivado de polisacárido es carboximetilcelulosa y el ácido policarboxílico es ácido cítrico, a una concentración del ácido cítrico de aproximadamente el 0,5 o inferior, de aproximadamente el 0,35 % o inferior o de aproximadamente el 0,3 % o inferior en peso con respecto a la carboximetilcelulosa.

La reacción de reticulación se realiza preferentemente en ausencia sustancial de un catalizador. En una realización preferida, la reacción de reticulación se realiza en ausencia sustancial de hipofosfito de sodio.

Breve resumen de los dibujos

La Figura 1 ilustra el mecanismo de reticulación de un polímero celulósico mediante ácido cítrico.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la captación teórica de los medios y el colapso de un hidrogel de polímero comestible a medida que se desplaza a través del tubo gastrointestinal.

La Figura 3 es una gráfica de σ (Pa) frente a l_0-l (μ) a partir de un experimento de compresión típico, tal como se describe en el Ejemplo 5.

La Figura 4 es una gráfica de $-\sigma(\alpha-1/\alpha^2)^{-1}$ frente a $1/\alpha$ a partir de un experimento de compresión típico, tal como se describe en el Ejemplo 5.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el grado de reticulación de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico preparada con dos concentraciones diferentes de CMC de partida como una función de la concentración de ácido cítrico.

La Figura 6 es un gráfico que muestra el grado de reticulación de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico preparada con concentraciones diferentes de CMC de partida al 0,3 % de ácido cítrico.

La Figura 7 es un gráfico que muestra la relación de captación de los medios en SGF/agua a 1:8 de la carboximetilcelulosa preparada con concentraciones diferentes de CMC de partida al 0,3 % de ácido cítrico.

La Figura 8 presenta los espectros de RMN de HRMAS de las Muestras C y D del Ejemplo 6.

La Figura 9 presenta los espectros de RMN de HRMAS de las Muestras A y B del Ejemplo 6.

La Figura 10 presenta el espectro de RMN de HRMAS de las Muestras C y D del Ejemplo 6 con el filtrado en T2.

La Figura 11 presenta el espectro de RMN de HRMAS de las Muestras A y B del Ejemplo 6 con el filtrado en T2.

La Figura 12 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato útil para la producción de un hidrogel de polímero.

La Figura 13 presenta gráficos que muestran la dependencia predicha del módulo elástico, el hinchamiento, el módulo de viscosidad y la conveniencia como una función de la concentración de ácido cítrico, tal como se describe en el Ejemplo 9.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona hidrogeles de polímeros, métodos de preparación de los hidrogeles de polímeros, métodos de uso de los hidrogeles de polímeros y artículos de fabricación que comprenden los hidrogeles de polímeros. En determinadas realizaciones, la invención se refiere al descubrimiento de que los hidrogeles de

polisacáridos, tales como carboximetilcelulosa químicamente reticulada con ácido cítrico, que tienen propiedades ventajosas se pueden preparar usando una cantidad relativa inferior de ácido policarboxílico que la que se ha enseñado en la técnica.

5 En una realización, el método de producción de un hidrogel de polímero comprende las etapas de: (a) preparar una solución acuosa del derivado de polisacárido soluble en agua y el ácido policarboxílico, en el que el derivado de polisacárido está presente a una concentración del 4 % al 8 % en peso con respecto al agua y el ácido policarboxílico está presente en una cantidad del 0,15 % al 0,35 % en peso con respecto al peso del derivado de polisacárido; (b) opcionalmente agitar la solución; (c) aislar un material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico de la solución; y (d) calentar el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico a una temperatura de al menos aproximadamente 80 °C o al menos aproximadamente 100 °C, reticulando de este modo el polisacárido con el ácido policarboxílico y formando el hidrogel de polímero. En una realización, el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se granula antes de la realización de la etapa (d) y, opcionalmente, se tamiza para obtener partículas de un intervalo de tamaño deseado. En una realización, el producto de hidrogel de polímero de la etapa (d) se granula, por ejemplo, mediante trituración o molienda y, opcionalmente, se tamiza.

En una realización preferida, el método de la invención incluye las etapas de a) preparar una solución acuosa del derivado de polisacárido soluble en agua y el ácido policarboxílico, en el que el derivado de polisacárido está presente a una concentración del 4 % al 8 % en peso con respecto al agua y el ácido policarboxílico está presente en una cantidad del 0,15 % al 0,35 % en peso con respecto al peso del derivado de polisacárido; (b) agitar la solución; (c) calentar la solución para retirar el agua y producir un material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico; (d) granular el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico para producir partículas compuestas; (e) calentar las partículas compuestas a una temperatura de al menos aproximadamente 80 °C, reticulando de este modo el derivado de polisacárido con el ácido policarboxílico y formando el hidrogel de polímero; (f) lavar el hidrogel de polímero; (g) secar el hidrogel de polímero y, opcionalmente, (h) granular el hidrogel de polímero para producir partículas de hidrogel. Las partículas de hidrogel producidas en una cualquiera o ambas de las Etapas (d) y (h) se pueden tamizar para producir una muestra de partículas en un intervalo de tamaño específico.

La expresión "material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico" o "material compuesto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material sustancialmente seco que comprende una mezcla del derivado de polisacárido y el ácido policarboxílico. En las realizaciones en las que este material compuesto se produce mediante secado por evaporación de la solución acuosa del derivado de polisacárido y el ácido policarboxílico, el material compuesto es el residuo sustancialmente seco que permanece después de la retirada del agua no unida. La composición puede retener agua unida y puede ser, por ejemplo, de hasta el 5, 10 o 20 % de agua en peso.

Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la preparación de hidrogeles de polímeros, tal como se desarrolla a través de la reticulación covalente del derivado de polisacárido con el ácido policarboxílico. La Figura 1 ilustra la reticulación de un derivado de celulosa soluble, tal como carboximetilcelulosa, con ácido cítrico. En este mecanismo, el grupo carboxilo C1 de ácido cítrico se activa mediante la formación de anhídrido a pH neutro y a temperatura elevada y en presencia de una cantidad muy pequeña de agua y en ausencia de catalizador reacciona con un grupo hidroxilo celulósico para formar un éster. El grupo carboxilo C5 se activa después mediante la formación de anhídrido y reacciona con un grupo hidroxilo de otra cadena de polímero celulósico, formando de este modo una reticulación química covalente. La retirada de agua de la solución de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico antes de la reticulación resulta, por tanto, necesaria para permitir que se produzca la reacción de esterificación/formación de anhídrido. Esto se realiza en las Etapas (3) y (4) descritas anteriormente. Tal como se muestra en el Ejemplo 6 más adelante, si no se retira el agua de la solución antes de la reticulación, se obtienen hidrogeles con reticulaciones físicas en lugar de reticulaciones químicas.

El derivado de polisacárido soluble en agua es un polisacárido de carboxialquilo, un polisacárido de hidroxialquilo o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el derivado de polisacárido soluble en agua es un derivado de celulosa, tal como una hidroxialquilcelulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, o una carboxialquilcelulosa, incluyendo carboximetilcelulosa, carboxietil celulosa, y similares o una mezcla de las mismas. Preferentemente, el derivado de polisacárido es carboximetilcelulosa o una sal de la misma, tal como la sal de sodio. En determinadas realizaciones, el derivado de polisacárido consiste esencialmente en carboximetilcelulosa. En otras realizaciones, el derivado de polisacárido es una combinación de carboximetilcelulosa con otro derivado de polisacárido, tal como otro derivado de celulosa, incluyendo una hidroxialquilcelulosa.

Los métodos de preparación de carboxialquil celulosa son conocidos por aquellos expertos en la materia. De manera adecuada, se proporciona un material celulósico, tal como pelusa de pulpa de madera, algodón, linteres de algodón y similares. El material celulósico puede estar en forma de fibras o fibras que se han dividido en forma de partículas. El material celulósico se dispersa en un disolvente inerte, tal como un alcohol, y se añade un agente de carboxialquilación a la dispersión. Los agentes de carboxialquilación comprenden, en general, un ácido cloroalcanoico, tal como ácido monocloroacético, e hidróxido de sodio. Resulta posible realizar la carboxialquilación

del polisacárido de partida de tal manera que se forme directamente la solución de carboxialquil celulosa y agua. Es decir, se puede realizar el proceso de carboxialquilación en un medio acuoso de tal manera que, tras la formación de la carboxialquil celulosa, se solubilice en el agua. De esta manera, no resulta necesaria ninguna etapa de recuperación entre la formación de la carboxialquil celulosa y la formación de la solución de carboxialquil celulosa y agua.

La carboximetilcelulosa o las sales de la misma tienen preferentemente un grado promedio de sustitución de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5, más preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,2. El grado de sustitución se refiere al número promedio de grupos carboxilo presentes en la unidad de anhidroglucosa del material celulósico. Las carboximetilcelulosas que tienen un grado promedio de sustitución en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 son, en general, solubles en agua. Tal como se usa en el presente documento, una carboxialquil celulosa, tal como carboximetilcelulosa, se considera que es "soluble en agua" cuando esta se disuelve en agua para formar una verdadera solución.

La carboximetilcelulosa está disponible en el mercado en un amplio intervalo de pesos moleculares. La carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular relativamente alto se prefiere para su uso en la presente invención. En general, lo más conveniente es expresar el peso molecular de una carboximetilcelulosa en términos de su viscosidad en una solución acuosa del 1,0 por ciento en peso. Las carboximetilcelulosas adecuadas para su uso en la presente invención tienen preferentemente una viscosidad en una solución acuosa del 1,0 por ciento en peso de aproximadamente 50 centipoises a aproximadamente 10.000 centipoises, más preferentemente de aproximadamente 500 centipoises a aproximadamente 10.000 centipoises y lo más preferentemente de aproximadamente 1.000 centipoises a aproximadamente 2.800 centipoises. En una realización preferida, la carboximetilcelulosa tiene un peso molecular promedio en peso de 500 a 800 kD.

Las carboxialquil celulosas adecuadas están disponibles en el mercado a través de numerosos proveedores. Un ejemplo de una carboxialquil celulosa disponible en el mercado es la carboximetilcelulosa, disponible en el mercado a través de Ashland / Aqualon Company con el nombre comercial AQUALON™, Blanose y BONDWELL™, en función de la región geográfica en la que se comercialice. El ácido policarboxílico es preferentemente un ácido orgánico que contiene dos o más grupos carboxilo (COOH) y de 2 a 9 átomos de carbono en la cadena o el anillo al que se unen los grupos carboxilo; los grupos carboxilo no se incluyen cuando se determina el número de átomos de carbono en la cadena o el anillo (por ejemplo, el ácido 1,2,3 propano tricarboxílico se consideraría que es un ácido policarboxílico C3 que contiene tres grupos carboxilo y el ácido 1,2,3,4 butanotetracarboxílico se consideraría que es un ácido policarboxílico C4 que contiene cuatro grupos carboxilo). Como alternativa, un heteroátomo, tal como un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, puede sustituir a un grupo metileno en el ácido policarboxílico. Más específicamente, los ácidos policarboxílicos preferidos para su uso como agentes de reticulación en la presente invención incluyen ácidos alifáticos y alicíclicos que están saturados u olefinicamente insaturados, con al menos tres grupos carboxilo por molécula o con dos grupos carboxilo por molécula y un enlace doble de carbono-carbono presente en alfa, beta con respecto a uno o ambos grupos carboxilo. Adicionalmente, se prefiere que el ácido policarboxílico tenga un grupo carboxilo en un ácido policarboxílico alifático o alicíclico que se separe de un segundo grupo carboxilo mediante 2 o 3 átomos de carbono. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que un grupo carboxilo del ácido policarboxílico puede formar preferentemente un anillo de anhídrido de 5 o 6 elementos cíclico con un grupo carboxilo adyacente en la molécula de ácido policarboxílico. En los casos en los que los dos grupos carboxilo se separen mediante un enlace doble de carbono-carbono o se conecten ambos al mismo anillo, los dos grupos carboxilo deben estar en la configuración *cis* uno con respecto al otro para interactuar de esta manera.

Los ácidos policarboxílicos adecuados incluyen ácido cítrico (también conocido como ácido 2-hidroxí-1,2,3-propano tricarboxílico), ácido tartrato monosuccínico, ácido oxidisuccínico también conocido como ácido 2,2'-oxibis(butanodioico), ácido tiodisuccínico, ácido disuccínico, ácido maleico, ácido citracónico también conocido como ácido metilmaleico, ácido cítrico, ácido itacónico también conocido como ácido metilensuccínico, ácido tricarboxílico también conocido como ácido 1,2,3 propano tricarboxílico, ácido transaconítico también conocido como ácido trans-1-propeno-1,2,3-tricarboxílico, ácido 1,2,3,4-butanotetracarboxílico, ácido todo-*c/s*-1,2,3,4-ciclopentanotetracarboxílico, ácido melítico también conocido como ácido bencenohexacarboxílico y ácido oxidisuccínico también conocido como ácido 2,2'-oxibis(butanodioico). Una descripción más detallada del ácido tartrato monosuccínico, ácido tartrato disuccínico y las sales de los mismos, se puede encontrar en Bushe y col., patente estadounidense n.º 4.663.071, incorporada a modo de referencia en el presente documento.

Preferentemente, el ácido policarboxílico está saturado y contiene al menos tres grupos carboxilo por molécula. Un ácido policarboxílico preferido es el ácido cítrico. Otros ácidos preferidos incluyen ácido 1,2,3 propano tricarboxílico y ácido 1,2,3,4 butano tetracarboxílico. El ácido cítrico es particularmente preferido, dado que este proporciona hidrogeles con altos niveles de humectabilidad, absorbencia y resistencia que son seguros y no irritantes para el tejido humano y proporciona enlaces de reticulación estables. Adicionalmente, el ácido cítrico está disponible en grandes cantidades a precios relativamente bajos, haciendo de este modo que este sea factible en el mercado para su uso como agente de reticulación.

La lista anterior de ácidos policarboxílicos específicos es para fines ilustrativos únicamente y no pretende que todo sea inclusivo. De manera importante, el agente de reticulación debe ser capaz de reaccionar con al menos dos grupos hidroxilo en cadenas de celulosa próximamente localizadas de dos moléculas de celulosa adyacentes. Un experto en la materia reconocerá que los agentes de reticulación de ácido policarboxílico C₂-C₉ alifáticos y alicíclicos descritos anteriormente se pueden hacer reaccionar en una diversidad de formas para producir los hidrogeles de polímeros reticulados en el presente documento, tales como la forma de ácido libre y sales del mismo. Aunque se prefiere la forma de ácido libre, se entiende que todas esas formas se incluyen dentro del alcance de la invención.

En una realización, el derivado de polisacárido y el ácido policarboxílico son ambos materiales de calidad alimenticia o calidad farmacéutica. Por ejemplo, la carboximetilcelulosa y el ácido cítrico se usan ambos como aditivos alimenticios y excipientes farmacéuticos y, por lo tanto, están disponibles en formas que son adecuadas para estos usos.

El término "carboximetilcelulosa" (CMC), tal como se usa en el presente documento, se refiere a la carboximetilcelulosa (carboximetil éter de celulosa) en la forma de ácido, como sal o como una combinación de la forma de ácido y una sal. Las formas de sal preferidas incluyen carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilcelulosa de potasio. En las realizaciones particularmente preferidas, la carboximetilcelulosa está presente en la solución como sal de sodio (NaCMC).

La solución acuosa del derivado de celulosa y el ácido policarboxílico se puede formar a cualquier temperatura a la que el derivado de celulosa sea soluble en el agua. En general, tales temperaturas se encontrarán en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la solución se prepara sustancialmente a temperatura ambiente, por ejemplo, entre 20 °C y 30 °C.

Se prefiere que esta tenga el pH de solución entre 5 y 8, más preferentemente entre 6 y 7.

El material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico aislado de la solución acuosa es adecuado para la reticulación química para formar hidrogeles de polímeros que tengan propiedades de absorción mejoradas debido a los enlaces entre cadenas. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la solubilización proporciona enlaces moleculares que producen una red más estrecha y una distribución preferida de los grupos carboxilo y grupos hidroxilo entre el derivado de polisacárido y el ácido policarboxílico. Un mayor enlace de las cadenas de derivado de polisacárido da como resultado, por tanto, una reticulación más uniforme tras el tratamiento térmico, que da como resultado, a su vez, un hidrogel de polímero superabsorbente con una mayor capacidad de captación de medios y propiedades mecánicas y reológicas significativamente mejoradas.

El material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se puede aislar de la solución mediante cualquier método que evite el deterioro sustancial de las características de absorción del hidrogel de polímero resultante. Los ejemplos de tales métodos incluyen secado por evaporación, liofilización, precipitación, centrifugación, secado por pulverización, secado por punto crítico y similares.

Preferentemente, el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se aísla mediante secado por evaporación a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 80 °C. En determinadas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura inicial superior a 80 °C, por ejemplo, de 80 °C a 100 °C, a fin de reducir sustancialmente el volumen de solución, a continuación, la temperatura se reduce por debajo de 80 °C para completar el secado. Por ejemplo, la solución se puede secar inicialmente a 85 °C y, a continuación, la temperatura se puede reducir hasta 50 °C para completar el secado. Naturalmente, se pueden emplear temperaturas superiores si la solución se coloca a presión. Se pueden emplear temperaturas inferiores si la solución se coloca al vacío. En una realización preferida, el secado por evaporación se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C.

Cuando la solución se seca mediante calentamiento, la etapa de aislar el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico y la etapa de reticular el material compuesto se pueden combinar en una única etapa, preferentemente con un cambio de temperatura. Por ejemplo, la etapa de secado se puede realizar a una primera temperatura y, a continuación, la temperatura se puede aumentar hasta una segunda temperatura superior una vez que se ha completado el secado. Como alternativa, la solución se puede secar inicialmente a una temperatura superior, por ejemplo, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C y, a continuación, antes de que se complete el secado, la temperatura se puede reducir por debajo de 80 °C para completar el secado. La temperatura se puede aumentar, a continuación, a una superior a 80 °C para iniciar la reticulación. En una realización, el secado se realiza a una temperatura inicial de aproximadamente 85 °C, la temperatura se reduce hasta aproximadamente 50 °C antes de que se complete el secado y, a continuación, tras completar el secado, la temperatura se aumenta hasta aproximadamente 120 °C.

Otros métodos de aislamiento del material compuesto incluyen la precipitación, en la que un agente de precipitación (no de disolvente), tal como metanol, etanol o acetona se añade a la solución acuosa para precipitar el material compuesto de la solución. A continuación, se puede recuperar el material compuesto mediante filtración. Si se usa la precipitación para recuperar el material compuesto, el material compuesto se lava opcionalmente con agua para

retirar el agente de precipitación. En función de la forma en la que se recupera el material compuesto, puede ser necesaria o deseable la alteración de su forma antes de la etapa de reticulación. Por ejemplo, si se emplea el secado por evaporación, el material compuesto se puede recuperar en forma de película o lámina. A continuación, este material de película o lámina se puede granular, fragmentar, triturar o dividir en partículas compuestas, copos o gránulos antes de la etapa de reticulación. En una realización, las partículas compuestas son sustancialmente esféricas.

Si se emplea el secado por evaporación mediante el secado por pulverización, el material compuesto se puede recuperar en forma de partículas, copos o gránulos antes de la etapa de reticulación.

En una realización, las partículas compuestas son sustancialmente esféricas. En otra realización, las partículas son sustancialmente irregulares en cuanto a forma.

Las partículas compuestas tienen preferentemente un diámetro en sección transversal máximo o la dimensión mayor en el intervalo de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 2.000 micrómetros, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 1.000 micrómetros y, preferentemente, el diámetro en sección transversal de partícula promedio debe ser de aproximadamente 300 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros.

Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la etapa de granular el material compuesto antes de la reticulación proporciona una distribución homogénea de sitios de reticulación, así como una mayor evaporación de agua antes de que se inicie la reacción de reticulación, dando como resultado un material con un alto módulo conservador (G') y una estabilización química uniforme. Esto se debe al hecho de que el gradiente térmico en las partículas finamente granuladas es más homogéneo que en la estructura a granel, lo que da como resultado una cinética de reticulación uniforme y eficacia. Esto también elimina el problema de la formación de áreas más rígidas y más débiles en el producto final, relacionadas con los grados de reticulación superiores o inferiores, respectivamente. Este efecto puede causar el problema adicional de la formación de una tensión residual en la masa de hidrogel correspondiente a superficies de diferente rigidez, que, a su vez, puede conducir a la deslaminación del material durante la captación de medios, además de la ya citada disminución en G' .

El material compuesto derivado de polisacárido/ácido policarboxílico aislado se trata térmicamente a una temperatura de al menos 80 °C para reticular el derivado de polisacárido. Cualquier combinación de temperatura y tiempo que logre un grado deseado de reticulación, sin el daño no deseable al derivado de polisacárido, es también adecuada para su uso en la presente invención. Preferentemente, el material compuesto se mantiene a una temperatura de 100 °C o superior. En determinadas realizaciones, la temperatura se encuentra en el intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 250 °C, preferentemente de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 200 °C y más preferentemente de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 170 °C. En una realización particularmente preferida, el material compuesto se mantiene a aproximadamente 120 °C. Cuanto más alta es la temperatura que se emplea, más corto es el período de tiempo necesario para lograr el grado deseado de reticulación. En general, el proceso de tratamiento térmico se prolongará durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 600 minutos, preferentemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 240 minutos y más preferentemente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 120 minutos.

El proceso de tratamiento térmico hace que las cadenas de derivado de polisacárido se reticulen mediante el ácido policarboxílico y se vuelvan insolubles en agua. El proceso de tratamiento térmico produce deseablemente un hidrogel de polímero que tiene la capacidad de absorber líquidos acuosos, en particular, fluidos estomacales que tienen alta salinidad y bajo pH.

La capacidad de un hidrogel de polímero de absorber un medio acuoso se indica mediante su capacidad de hinchamiento libre o su relación de captación de medios para el medio de interés. El término "capacidad de hinchamiento libre" se refiere a la cantidad, en gramos, de un medio acuoso específico que 1 gramo del hidrogel de polímero seco puede absorber a 37 °C en 60 minutos sin carga. Preferentemente, el hidrogel de polímero de la invención tiene una capacidad de hinchamiento libre de al menos aproximadamente 50 gramos, más preferentemente de al menos aproximadamente 70 gramos y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 100 gramos en una solución acuosa que contiene aproximadamente el 11 % de fluido gástrico simulado (SGF/agua = 1:8). El procedimiento para la determinación de la capacidad de hinchamiento libre se establece a continuación en los ejemplos.

La relación de captación de medios (MUR) es otra medida de la capacidad del hidrogel de polímero de absorber agua o una solución acuosa específica a una temperatura particular. La MUR se obtiene a través de las mediciones del hinchamiento en equilibrio (usando, por ejemplo, una microescala de Sartorius con una sensibilidad de 10^{-5} g) y se calcula con la siguiente fórmula $MUR = W_s/W_d$, en la que W_s es el peso del hidrogel de polímero después de la inmersión en agua destilada o los medios específicos hasta que se alcanza el equilibrio, a las 24 horas, a menos que se especifique de otra manera. A menos que se especifique de otra manera, la MUR se determina a temperatura

ambiente o aproximadamente 25 °C. W_d es el peso del hidrogel de polímero antes de la inmersión, habiéndose secado previamente el hidrogel de polímero con el fin de retirar cualquier agua residual.

5 En una realización preferida, el método para la preparación de un hidrogel de polímero de la invención comprende las etapas de (a) proporcionar una solución acuosa que consiste esencialmente en: (a) un derivado de celulosa, tal como carboximetilcelulosa o una sal de la misma o hidroxietilcelulosa o una combinación de las mismas, un ácido policarboxílico, tal como ácido cítrico, y agua, en las cantidades descritas en el presente documento; (b) agitar en batido la solución acuosa; (c) evaporar el agua libre de la solución para producir un material compuesto de ácido carboxílico/polímero seco; (d) triturar el material compuesto seco para formar partículas compuestas; y (e) calentar las partículas compuestas hasta una temperatura de al menos aproximadamente 80 °C o al menos aproximadamente 100 °C, reticulando de este modo el derivado de celulosa y formando un hidrogel de polímero.

15 En determinadas realizaciones, el producto de la etapa (e) se tritura para producir partículas y las partículas se tamizan opcionalmente. Esto resulta particularmente deseable en los casos en los que la etapa (e) provoca la aglomeración de las partículas producidas en la etapa (d). Las partículas se pueden tamizar para producir una muestra que comprende partículas en un intervalo de tamaño deseado. El tamaño de las partículas puede afectar, por ejemplo, a la cantidad de hidrogel que puede caber dentro de una cápsula para una forma de dosificación oral. El tamaño de partícula también afecta a las propiedades reológicas, tales como el módulo elástico, y a la cinética de hinchamiento del hidrogel. En una realización, el hidrogel consiste sustancialmente en partículas en el intervalo de tamaño de 1 μ m a 2000 μ m, preferentemente de 10 μ m a 2000 μ m y más preferentemente de 100 μ m a 1000 μ m. Una muestra de hidrogel consiste sustancialmente en partículas en un intervalo de tamaño específico cuando el hidrogel es superior al 50 % en masa de partículas en el intervalo de tamaño específico. Preferentemente, el hidrogel es al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % en masa de partículas en el intervalo de tamaño específico.

25 El derivado de celulosa está presente en la solución acuosa a una concentración de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 8 %, por ejemplo, del 5 % a aproximadamente el 7 %, del 5,5 % a aproximadamente el 6,5 % o aproximadamente el 6 % en peso con respecto al peso del agua usada para preparar la solución. El ácido policarboxílico está presente en la solución a una concentración de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,35 % o inferior o de aproximadamente el 0,3 % o inferior en peso con respecto al peso del derivado de celulosa. Preferentemente, el derivado de celulosa es carboximetilcelulosa a una concentración de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 7 %, más preferentemente de aproximadamente el 5,5 % a aproximadamente el 6,5 % y lo más preferentemente de aproximadamente el 6 % en peso con respecto al agua y el ácido policarboxílico es ácido cítrico, a una concentración de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,35 %, preferentemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,35 %, del 0,15 % a aproximadamente el 0,3 % o de aproximadamente el 0,3 % en peso con respecto a la carboximetilcelulosa.

35 El pH de la solución acuosa se mantiene preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, de aproximadamente 6 a 8, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7.

40 En una realización del método de la invención, la solución acuosa se seca para formar el material compuesto seco como una lámina, que se tritura para formar partículas compuestas. Preferentemente, las partículas compuestas tienen una dimensión mayor de entre 10 μ m y 1000 μ m, más preferentemente de entre 100 μ m y 1000 μ m, con un tamaño promedio de entre 300 μ m y 600 μ m. Las partículas compuestas se tamizan opcionalmente para proporcionar partículas en un intervalo de tamaño deseado. Las partículas compuestas se reticulan a una temperatura elevada de 80 °C o superior o de 100 °C o superior. En las realizaciones preferidas, las partículas resultantes se reticulan sustancialmente de manera homogénea. Se cree que la reticulación en forma de partícula crea un límite externo reticulado más estrecho preferencial para la partícula que mejora la elasticidad de la partícula y sigue manteniendo una buena capacidad de absorción de agua en el núcleo de las partículas.

50 El tiempo requerido para reticular las partículas depende de la temperatura de reticulación y la concentración del ácido policarboxílico. Por ejemplo, a una concentración de ácido cítrico del 0,3 % (p/p frente a carboximetilcelulosa) se tarda aproximadamente 2-10 minutos a 180 °C o 2-5 horas a 120 °C en reticular la carboximetilcelulosa. A 80 °C se tarda 4 horas con una concentración de ácido cítrico del 2,5 % (p/p) o de 20 horas con una concentración de ácido cítrico del 1 % (p/p).

60 Las Etapas (b)-(e) del proceso pueden producirse en una única operación. La solución de la etapa (a), por ejemplo, se puede secar por pulverización. Es decir, la solución se puede pulverizar en una cámara para formar gotas que se secan y reticulan mediante una corriente de aire caliente. En esta realización, la solución se fragmenta antes de la formación del material compuesto.

En una realización, el material compuesto se aísla de la solución acuosa mediante el secado sustancial de la solución acuosa, por ejemplo, mediante calentamiento, tal como se ha descrito anteriormente.

65 En las realizaciones preferidas, la solución acuosa se coloca en una bandeja, tal como una bandeja de acero inoxidable, polipropileno o teflón, antes de aislar el material compuesto. Esto aumenta el área superficial de la

solución, facilitando la evaporación del agua. En una realización, la solución se mantiene a temperatura elevada hasta que esta comienza a formar un sólido o semisólido, por ejemplo, con la formación de un gel. A continuación, se invierte opcionalmente el gel en la bandeja y se continúa el calentamiento hasta lograr una sequedad sustancial. El calentamiento se puede realizar preferentemente en un horno u horno de vacío adecuado.

El material compuesto se granula, por ejemplo, mediante trituración, molienda o fragmentación, a fin de formar partículas compuestas y las partículas se mantienen a una temperatura elevada, afectando de este modo a la reticulación y la producción de partículas de hidrogel de polímero. La etapa (e) de reticulación se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C o mayor o de aproximadamente 100 °C o mayor, más preferentemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 160 °C y todavía más preferentemente de aproximadamente 115 °C a aproximadamente 125 °C o aproximadamente 120 °C.

En las realizaciones preferidas, el material compuesto sustancialmente seco se tritura para formar partículas de un tamaño adecuado. Las partículas trituradas se colocan en una bandeja, tal como una bandeja de acero inoxidable, o se colocan en un horno giratorio. Esto aumenta el área superficial, facilitando la reacción de reticulación preferencialmente superficial. En una realización, las partículas se mantienen a una temperatura elevada de acuerdo con la etapa (e) hasta que se completa la reticulación. El calentamiento se realiza preferentemente en un horno u horno de vacío adecuado.

Las partículas trituradas se conforman opcionalmente, por ejemplo, mediante tamizado, antes de o después de la etapa de reticulación, hasta obtener partículas en un intervalo de tamaño deseado.

Los métodos de la invención pueden incluir adicionalmente las etapas de purificar el hidrogel de polímero, por ejemplo, mediante el lavado del hidrogel de polímero en un disolvente polar, tal como agua, un disolvente orgánico polar, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol o etanol, o una combinación de los mismos. El hidrogel de polímero sumergido en el disolvente polar se hincha y libera impurezas, tales como subproductos o ácido cítrico sin reaccionar. Se prefiere el agua como disolvente polar, se prefiere todavía más el agua destilada y/o desionizada. El volumen de agua usado en esta etapa es preferentemente al menos el volumen para alcanzar el grado de captación de medios máximo del gel o al menos aproximadamente de 2 a 20 veces mayor que el volumen inicial del propio gel hinchado. La etapa de lavado del hidrogel de polímero se puede repetir más de una vez, opcionalmente cambiando el disolvente polar empleado. Por ejemplo, el hidrogel de polímero se puede lavar con metanol o etanol seguido de agua destilada, repitiéndose opcionalmente estas dos etapas una o más veces.

El hidrogel de polímero se puede secar adicionalmente para retirar la mayor parte o sustancialmente toda el agua.

En una realización, la etapa de secado se lleva a cabo mediante la inmersión del hidrogel de polímero hinchado por completo en un no disolvente de celulosa, un proceso conocido como inversión de fases. Un "no disolvente de celulosa", tal como se usa este término en el presente documento, es un compuesto líquido que no disuelve el derivado de celulosa y no hincha el hidrogel de polímero, pero preferentemente es miscible con agua. Los no disolventes de celulosa adecuados incluyen, por ejemplo, acetona, metanol, etanol, isopropanol y tolueno. El secado del hidrogel de polímero mediante la inversión de fases proporciona una estructura microporosa final que mejora las propiedades de absorción del hidrogel de polímero mediante capilaridad. Además, si la porosidad está interconectada o abierta, es decir, los microporos se comunican entre sí, la cinética de absorción/desorción del gel mejorará también. Cuando un completa o parcialmente hinchado se sumerge en un no disolvente, el gel se somete a inversión de fases con la expulsión de agua, hasta que el gel precipita en forma de sólido vítreo como partículas de color blanco. Pueden ser necesarios diversos aclarados en el no disolvente con el fin de obtener el gel seco en un período de tiempo corto. Por ejemplo, cuando el hidrogel de polímero hinchado se sumerge en acetona como no disolvente, se forma una mezcla de agua/acetona que aumenta el contenido de agua a medida que se seca el hidrogel de polímero; a una determinada concentración de acetona/agua, por ejemplo, de aproximadamente el 55 % en acetona, el agua ya no puede salir del hidrogel de polímero y, por tanto, se debe añadir acetona nueva al hidrogel de polímero para continuar con el proceso de secado. El aumento de la relación de acetona/agua durante el secado aumenta la tasa de secado. Las dimensiones de poro están afectadas por la tasa del proceso de secado y las dimensiones iniciales de las partículas de hidrogel de polímero: las partículas más grandes y un proceso más rápido tienden a aumentar las dimensiones de poro; se prefieren las dimensiones de poro en el intervalo de microescala, ya que los poros en este intervalo de tamaño presentan un efecto de capilaridad fuerte, lo que da como resultado una mayor capacidad de sorción y retención de agua.

En otras realizaciones, el hidrogel de polímero no se seca mediante la inversión de fases. En estas realizaciones, el hidrogel de polímero se seca mediante otro proceso, tal como secado al aire, secado al vacío, liofilización o mediante secado a temperatura elevada, por ejemplo, en un horno u horno de vacío. Estos métodos de secado se pueden usar de manera individual o en combinación. En determinadas realizaciones, estos métodos se usan en combinación con la etapa de secado con no disolvente descrita anteriormente. Por ejemplo, el hidrogel de polímero se puede secar en un no disolvente, seguido de secado al aire, liofilización, secado en horno o una combinación de los mismos para eliminar cualquier traza residual de no disolvente. El secado en horno se lleva a cabo a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30-45 °C hasta que se retira por completo el agua o no disolvente

residual. El hidrogel de polímero lavado y seco se puede usar a continuación tal como está o se puede moler para producir partículas de hidrogel de polímero de un tamaño deseado.

5 En las realizaciones preferidas, el derivado de celulosa es carboximetilcelulosa, más preferentemente sal de sodio de carboximetilcelulosa. En otra realización, el derivado de celulosa es hidroxietilcelulosa.

10 En otra realización, el derivado de celulosa es una combinación de carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa. La relación en peso de la carboximetilcelulosa respecto a la hidroxietilcelulosa puede ser de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1. Preferentemente, la relación en peso de la carboximetilcelulosa respecto a la hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 1 o inferior, más preferentemente, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:2, más preferentemente de aproximadamente 1:3.

15 Una realización particularmente preferida del método de la invención comprende las siguientes etapas: etapa 1, la sal de sodio de carboximetilcelulosa y el ácido cítrico se disuelven en agua purificada para producir una solución que consiste esencialmente en aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 7 %, preferentemente aproximadamente el 6 %, de carboximetilcelulosa en peso con respecto al peso de agua y ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,35 % o de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,30 % en peso con respecto al peso de carboximetilcelulosa; etapa 2, se calienta la solución a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C o de 40 °C a aproximadamente 80 °C, preferentemente aproximadamente 70 °C, para evaporar el agua y formar un material compuesto de ácido cítrico/carboximetilcelulosa sustancialmente seco; etapa 3, se tritura el material compuesto para formar partículas compuestas; y etapa 4, se mantienen las partículas compuestas a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C o de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente, de aproximadamente 120 °C, durante un período de tiempo suficiente como para lograr el grado deseado de reticulación y formar el hidrogel de polímero. El método opcionalmente puede incluir, adicionalmente, la etapa 5, se lava el hidrogel de polímero con agua purificada; y etapa 6, se seca el hidrogel de polímero purificado a una temperatura elevada.

20 La presente invención también proporciona hidrogeles de polímeros que se pueden preparar usando los métodos de la invención. Tales hidrogeles de polímeros comprenden carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa reticuladas o una combinación de carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa. En una realización preferida, el hidrogel de polímero consiste esencialmente en carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico.

25 En otra realización, la presente invención proporciona hidrogeles de polímeros, incluyendo hidrogeles de polímeros superabsorbentes, que se pueden preparar usando los métodos de la invención. La invención incluye artículos de fabricación, composiciones farmacéuticas, alimentos, productos alimenticios y dispositivos médicos, productos de agricultura y horticultura, productos para la higiene personal que comprenden tales hidrogeles de polímeros. La invención incluye adicionalmente métodos de uso de los hidrogeles de polímeros de la invención para la preparación de alimentos y el tratamiento de la obesidad.

30 En determinadas realizaciones, los hidrogeles de polímeros producidos mediante los métodos descritos en el presente documento forman xerogeles que tienen mayor densidad que los xerogeles de carboximetilcelulosa producidos usando otros métodos, manteniendo al mismo tiempo propiedades de absorción significativas.

35 Los métodos de la invención producen hidrogeles de polímeros que combinan tanto reticulación física como química y que tienen buenas propiedades mecánicas, estabilidad a largo plazo en forma seca e hinchada y buena capacidad y de retención y biocompatibilidad. [Demitri y col., Journal of Applied Polymer Science, Vol. 110, 2453-2460 (2008)] Los hidrogeles de polímeros de la invención presentan buenas propiedades de captación de medios en el estado libre, alta densidad aparente y producción rentable. Además, los hidrogeles de polímeros tienen una rápida cinética de captación de medios en los fluidos corporales.

40 En las realizaciones preferidas, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una relación de captación de medios en agua destilada de al menos aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90 o aproximadamente 100. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una relación de captación de medios en agua destilada de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 20 a aproximadamente 750, de aproximadamente 20 a aproximadamente 500, de aproximadamente 20 a aproximadamente 250, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100. En determinada realización, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una relación de captación de medios en agua destilada de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 a aproximadamente 120, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o mayor o dentro de cualquier intervalo limitado por uno cualquiera de estos límites inferiores y uno cualquiera de estos límites superiores.

45 En determinadas realizaciones, los hidrogeles de polímeros de la invención pueden absorber una cantidad de uno o más fluidos corporales, tales como sangre, plasma en sangre, orina, fluido intestinal o fluido gástrico, que es al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces su peso seco. La capacidad del hidrogel de polímero de absorber fluidos corporales se puede someter a ensayo usando medios convencionales, incluyendo el ensayo con

muestras de fluidos corporales obtenidas a partir de uno o más sujetos o con fluidos corporales simulados, tales como orina o fluido gástrico simulados. En determinadas realizaciones preferidas, los hidrogeles de polímeros pueden absorber cantidades significativas de un fluido preparado mediante la combinación de un volumen de fluido gástrico simulado (SGF) con ocho volúmenes de agua. El SGF se puede preparar usando procedimientos de soluciones de ensayo USP que son conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una relación de captación de medios de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o 150 en SGF/agua (1:8). En algunas realizaciones, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una relación de captación de medios de 10 a 300, de 20 a 250, de 30 y 200, de 50 a 180 o de 50 a 150 en SGF/agua (1:8). En las realizaciones preferidas, el hidrogel tiene una relación de captación de medios de 50 o mayor en SGF/agua (1:8).

Los hidrogeles de polímeros de la invención incluyen polímeros reticulados que tienen grados de hidratación variables. Por ejemplo, los hidrogeles de polímeros se pueden proporcionar en un estado de hidratación que varía de un estado sustancialmente seco o anhidro, tal como un xerogel o un estado en el que de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % o hasta aproximadamente el 10 % del hidrogel de polímero en peso es agua o un fluido acuoso, a estados que comprenden una cantidad sustancial de agua o fluido acuoso, incluyendo hasta un estado en el que el hidrogel de polímero ha absorbido una cantidad máxima de agua o un fluido acuoso.

En una realización, los hidrogeles de polímero de la invención son preferentemente materiales vítreos, pero amorfos o vítreos, cuando están en forma sustancialmente seca o de xerogel. En una realización, los hidrogeles de polímeros de la invención tienen una densidad compactada mayor de aproximadamente 0,5 g/cm³. En las realizaciones preferidas, la densidad compactada es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,8 g/ml cuando se determina tal como se describe en la farmacopea estadounidense <616>, incorporada a modo de referencia en el presente documento. En una realización preferida, la densidad compactada es de aproximadamente 0,6 g/cm³ o mayor, por ejemplo, de aproximadamente 0,6 g/cm³ a aproximadamente 0,8 g/cm³.

Un hidrogel preferido de la invención consiste en carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico. Preferentemente, el hidrogel tiene un contenido de agua inferior a aproximadamente el 10 % en peso, una densidad compactada de al menos aproximadamente 0,6 g/ml, un módulo elástico de al menos aproximadamente 350 Pa o una relación de captación de medios en SGF/agua de 1:8 de al menos aproximadamente 50. Más preferentemente, el hidrogel de polímero tiene cada una de las propiedades anteriores. En una realización particularmente preferida, el hidrogel de polímero consiste en partículas que están sustancialmente en el intervalo de tamaño de 100 μm a 1000 μm. En una realización, al menos aproximadamente el 95 % del hidrogel en peso consiste en partículas en el intervalo de tamaño de 100 μm a 1000 μm.

El grado de reticulación (d.c.) de un polímero reticulado se define como la densidad numérica de uniones que unen las cadenas de polímero en una estructura permanente. De acuerdo con esta definición, el grado de reticulación se proporciona mediante:

$$d.c. = \frac{v}{2V} \quad (\text{ec.1})$$

en la que $v/2$ es el número total de reticulaciones químicas y V es el volumen total del polímero.

La concentración de elementos de cadena elásticamente eficaces, $\rho_x = v_e / V$, corresponde a la concentración de todos los segmentos de polímero químicamente reticulados (v/V):

$$\rho_x = \frac{v_e}{V} = \frac{v}{V} = \frac{1}{\bar{v}\bar{M}_c} d.c. = \frac{v}{2V} \quad (\text{ec. 2})$$

en la que \bar{v} es el volumen específico del polímero, \bar{M}_c es el peso molecular promedio entre las reticulaciones y v_e/V son los moles de cadenas elásticamente eficaces por unidad de volumen de red.

El grado de reticulación se puede evaluar por medio de mediciones de compresión uniaxial sobre el hidrogel hinchado. De hecho, un hidrogel hinchado, cuando se somete a una carga de compresión uniaxial, muestra un comportamiento de deformación que depende de la respuesta elástica de las cadenas deformadas, de la interacción entre las cargas fijas y del cambio de energía libre asociado a la liberación de parte de la cantidad de agua absorbida. Al realizar la suposición simplificada de que no se produce ningún cambio de volumen tras la compresión del hidrogel hinchado, Flory obtuvo una relación entre la tensión de compresión y la deformación compresiva en el caso de un polímero reticulado hinchado, basándose en la suposición de la estadística de Gauss y de la deformación afín, obteniendo:

$$\sigma = RT \frac{U_e}{V_0} \phi_{2,r}^{2/3} \phi_{2,s}^{1/3} \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) = G \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) \quad (\text{ec. 3})$$

- en la que $\sigma = F / A_0$ es la tensión de compresión uniaxial (en la que F es la fuerza de tracción y A_0 es el área inicial de la sección transversal de la muestra hinchada), $\alpha = L/L_i$ con L , el espesor real de la muestra hinchada comprimida y L_i , el espesor inicial de la muestra hinchada, R , la constante de gas universal, T , la temperatura absoluta, $\phi_{2,s}$, la fracción de volumen de polímero en el estado hinchado en compresión que se supone que es igual al valor del gel hinchado no deformado, U_e/V_0 , los moles de cadenas elásticamente eficaces por cm^3 de la red de polímero en seco y G es el módulo de cizallamiento de la red hinchada. El Ejemplo 5 describe la determinación del grado de reticulación de las muestras de CMC reticulada con ácido cítrico preparadas usando las mismas concentraciones de CMC y diferentes cantidades de ácido cítrico. En determinadas realizaciones en las que se usan concentraciones inferiores de ácido cítrico, por ejemplo, inferiores a aproximadamente el 0,5 % o 0,4 % de ácido cítrico en peso con respecto a la carboximetilcelulosa, una fracción de la carboximetilcelulosa no interviene en la formación de red reticulada y se puede retirar mediante lavado del producto de hidrogel.
- 15 Los hidrogeles de la invención tienen preferentemente una relación del ácido cítrico unido de manera individual y reticulado respecto a la carboximetilcelulosa del 0,05 % al 1 % p/p y más preferentemente una relación del 0,1 % al 0,4 % p/p. Todavía más preferentemente, la relación del ácido cítrico unido de manera individual y reticulado respecto a la carboximetilcelulosa es del 0,225 % al 0,375 % p/p.
- 20 Los hidrogeles de la invención tienen preferentemente un grado de reticulación de aproximadamente $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol/cm}^3$ a aproximadamente $5 \times 10^{-5} \text{ mol/cm}^3$, más preferentemente de aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ mol/cm}^3$ a aproximadamente $5 \times 10^{-5} \text{ mol/cm}^3$.
- 25 Los hidrogeles de polímeros de la invención se pueden usar en métodos para el tratamiento de la obesidad, la reducción de la ingesta de alimentos o calorías o el logro o el mantenimiento de la santidad. Los hidrogeles de la invención también se pueden usar para mejorar el control glucémico, para tratar o prevenir la diabetes y ayudar al control del peso. Los métodos comprenden la etapa de administrar una cantidad eficaz de un hidrogel de polímero de la invención al estómago de un sujeto, preferentemente mediante administración oral, por ejemplo, haciendo que el sujeto, tal como un mamífero, incluyendo un ser humano, trague el hidrogel de polímero, opcionalmente en combinación con la ingestión de un volumen de agua. Tras entrar en contacto con el agua o el contenido de estómago acuoso, el hidrogel de polímero se hincha y ocupa el volumen del estómago, lo que disminuye la capacidad del estómago para los alimentos y/o la velocidad de absorción de alimentos. Cuando se ingesta en combinación con alimentos, el hidrogel de polímero aumenta el volumen del bolo alimenticio sin aumentar el contenido calórico del alimento. El hidrogel de polímero puede ser ingerido por el sujeto antes de comer o en combinación con alimentos, por ejemplo, como una mezcla del hidrogel de polímero con alimentos.
- 35 El hidrogel de polímero se puede ingerir de manera individual, en una mezcla con líquido o alimentos secos o como componente de un alimento o matriz comestible, en un estado seco, parcialmente hinchado o completamente hinchado, pero se ingiere preferentemente en un estado de hidratación que es significativamente inferior a su capacidad de fluido, más preferentemente el hidrogel de polímero se ingiere en un estado sustancialmente anhidro, es decir, de aproximadamente el 10 % o inferior de agua en peso. El hidrogel de polímero se puede formular para su administración oral en una cápsula, una bolsita o un comprimido o una suspensión. Cuando se administra en una forma sustancialmente anhidra, el volumen del estómago captado por el hidrogel de polímero será significativamente mayor que el volumen del hidrogel de polímero ingerido por el sujeto. Los hidrogeles de polímeros de la invención también pueden captar volumen y/o ejercer presión sobre la pared del intestino delgado al desplazarse del estómago al intestino delgado y la captación de medios. Preferentemente, el hidrogel de polímero permanecerá hinchado en el intestino delgado durante un período de tiempo suficiente como para inhibir la ingesta de alimentos por parte del sujeto, antes de contraerse lo suficiente para la excreción del cuerpo. El tiempo suficiente para inhibir la ingesta de alimentos por parte del sujeto, en general, será el tiempo requerido para que el sujeto coma y para que el alimento ingerido pase a través del intestino delgado; Tal contracción se puede producir, por ejemplo, mediante la degradación a través de la pérdida de reticulaciones, la liberación de fluido y la disminución de volumen lo suficiente para la excreción del cuerpo. En la Figura 2 se expone un esquema que representa el comportamiento teórico de tal hidrogel a medida que este pasa a través del tubo gastrointestinal.
- 40 El hidrogel de polímero se puede ingerir de manera individual, en una mezcla con líquido o alimentos secos o como componente de un alimento o matriz comestible, en un estado seco, parcialmente hinchado o completamente hinchado, pero se ingiere preferentemente en un estado de hidratación que es significativamente inferior a su capacidad de fluido, más preferentemente el hidrogel de polímero se ingiere en un estado sustancialmente anhidro, es decir, de aproximadamente el 10 % o inferior de agua en peso. El hidrogel de polímero se puede formular para su administración oral en una cápsula, una bolsita o un comprimido o una suspensión. Cuando se administra en una forma sustancialmente anhidra, el volumen del estómago captado por el hidrogel de polímero será significativamente mayor que el volumen del hidrogel de polímero ingerido por el sujeto. Los hidrogeles de polímeros de la invención también pueden captar volumen y/o ejercer presión sobre la pared del intestino delgado al desplazarse del estómago al intestino delgado y la captación de medios. Preferentemente, el hidrogel de polímero permanecerá hinchado en el intestino delgado durante un período de tiempo suficiente como para inhibir la ingesta de alimentos por parte del sujeto, antes de contraerse lo suficiente para la excreción del cuerpo. El tiempo suficiente para inhibir la ingesta de alimentos por parte del sujeto, en general, será el tiempo requerido para que el sujeto coma y para que el alimento ingerido pase a través del intestino delgado; Tal contracción se puede producir, por ejemplo, mediante la degradación a través de la pérdida de reticulaciones, la liberación de fluido y la disminución de volumen lo suficiente para la excreción del cuerpo. En la Figura 2 se expone un esquema que representa el comportamiento teórico de tal hidrogel a medida que este pasa a través del tubo gastrointestinal.
- 45 Los hidrogeles de polímeros de la invención presentan preferentemente una captación de medios dependiente del pH, observándose una mayor captación de medios a pH superior que a pH inferior. Por tanto, tal polímero no se hinchará significativamente en el estómago a menos que se presente alimento y/o agua para aumentar el pH del contenido de estómago y se desplazará hacia el intestino delgado. Cuando se ingiere con alimentos, el hidrogel de polímero preferentemente se hincha inicialmente en el estómago, se contrae cuando el estómago se vacía de alimento y el pH disminuye y, a continuación, se desplaza del estómago al intestino delgado. En el entorno de pH
- 50 Los hidrogeles de polímeros de la invención presentan preferentemente una captación de medios dependiente del pH, observándose una mayor captación de medios a pH superior que a pH inferior. Por tanto, tal polímero no se hinchará significativamente en el estómago a menos que se presente alimento y/o agua para aumentar el pH del contenido de estómago y se desplazará hacia el intestino delgado. Cuando se ingiere con alimentos, el hidrogel de polímero preferentemente se hincha inicialmente en el estómago, se contrae cuando el estómago se vacía de alimento y el pH disminuye y, a continuación, se desplaza del estómago al intestino delgado. En el entorno de pH
- 55 Los hidrogeles de polímeros de la invención presentan preferentemente una captación de medios dependiente del pH, observándose una mayor captación de medios a pH superior que a pH inferior. Por tanto, tal polímero no se hinchará significativamente en el estómago a menos que se presente alimento y/o agua para aumentar el pH del contenido de estómago y se desplazará hacia el intestino delgado. Cuando se ingiere con alimentos, el hidrogel de polímero preferentemente se hincha inicialmente en el estómago, se contrae cuando el estómago se vacía de alimento y el pH disminuye y, a continuación, se desplaza del estómago al intestino delgado. En el entorno de pH
- 60 Los hidrogeles de polímeros de la invención presentan preferentemente una captación de medios dependiente del pH, observándose una mayor captación de medios a pH superior que a pH inferior. Por tanto, tal polímero no se hinchará significativamente en el estómago a menos que se presente alimento y/o agua para aumentar el pH del contenido de estómago y se desplazará hacia el intestino delgado. Cuando se ingiere con alimentos, el hidrogel de polímero preferentemente se hincha inicialmente en el estómago, se contrae cuando el estómago se vacía de alimento y el pH disminuye y, a continuación, se desplaza del estómago al intestino delgado. En el entorno de pH

superior del intestino delgado, el hidrogel de polímero se hinchará de nuevo, captando volumen en el intestino delgado y/o ejerciendo presión sobre la pared del intestino delgado.

5 El hidrogel de polímero se puede administrar opcionalmente en combinación con un agente modificador de pH, que es un agente que altera el pH del microentorno del hidrogel de polímero, modificando de este modo su capacidad de absorber fluidos. Por ejemplo, los hidrogeles de polímeros que comprenden un polímero aniónico, los agentes que aumentan el pH del microentorno pueden aumentar la capacidad de hinchamiento del hidrogel de polímero. Los agentes modificadores de pH adecuados para su uso con los hidrogeles de polímeros de la invención incluyen agentes tamponadores, bloqueadores de H₂, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, proteínas, batidos
10 nutritivos y combinaciones de los mismos. Los agentes tamponadores y antiácidos adecuados incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y combinaciones de los mismos. Los bloqueadores de H₂ adecuados incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y combinaciones de las mismas. Los inhibidores de la bomba de protones adecuados incluyen omeprazol, lansoprazol, esorneprazol, pantoprazol, abeprazol y combinaciones de los
15 mismos.

El hidrogel de polímero de la invención se puede administrar al sujeto en forma de comprimido o cápsula u otra formulación adecuada para su administración oral. El comprimido o la cápsula pueden incluir adicionalmente uno o más agentes adicionales, tales como un agente modificador de pH y/o un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El hidrogel de polímero también se puede administrar como componente de un alimento o una bebida, tal como se describe en el documento WO 2010/059725, incorporado en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

25 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un hidrogel de polímero de la invención. La composición farmacéutica puede comprender el hidrogel de polímero como agente activo, opcionalmente en combinación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar destinada a la administración oral para tratar la obesidad, proporcionar una saciedad potenciada, mejorar el control glucémico, tratar o prevenir la diabetes y ayudar al control del peso. En otra
30 realización, la composición farmacéutica comprende el hidrogel de polímero en combinación con otro agente activo. El hidrogel de polímero puede servir como matriz, por ejemplo, para la liberación sostenida del agente activo.

El alcance de la presente invención incluye el uso de los hidrogeles de polímeros que se pueden obtener mediante el método de la invención como material absorbente en productos que son capaces de absorber agua y/o soluciones acuosas y/o que son capaces de captar medios cuando se ponen en contacto con agua y/o una solución acuosa. Los hidrogeles de polímeros de la presente invención se pueden usar como materiales absorbentes en los siguientes campos, que se proporcionan como ejemplos no limitantes: complementos alimenticios (por ejemplo, como agentes de carga en complementos alimenticios para dietas hipocalóricas capaces de conferir una sensación de saciedad duradera que se retiene en el estómago durante un período de tiempo limitado o como suplementos de compuestos de bajo peso molecular y agua, tales como sales minerales o vitaminas, que se incluyen en las bebidas en forma seca o hinchada); en productos agrícolas, por ejemplo, en dispositivos para la liberación controlada de agua y/o nutrientes y/o sustancias fitoquímicas, particularmente para el cultivo en áreas desérticas áridas y en todos los casos en los que no resulta posible llevar a cabo una irrigación frecuente; tales productos, mezclados en forma seca con el suelo en las áreas que rodean las raíces de la planta, absorben agua durante la irrigación y son capaces de retenerla, liberándola lentamente en determinados casos, junto con los nutrientes y las sustancias fitoquímicas útiles para el cultivo; en productos absorbentes de uso doméstico y para la higiene personal, tales como, por ejemplo, como el núcleo absorbente en los pañales, las compresas higiénicas y similares; en juguetes y dispositivos, tales como, por ejemplo, en productos que son capaces de cambiar de manera significativa su tamaño una vez que se han puesto en contacto con agua o una solución acuosa; en el campo biomédico, por ejemplo, en dispositivos biomédicos y/o médicos, tales como apósitos absorbentes para el tratamiento de heridas altamente exudativas, tales como úlceras y/o quemaduras, o en películas poliméricas de liberación lenta adecuadas para liberar lentamente líquidos adaptados para su uso en oftalmología; en el campo del control del fluido corporal, por ejemplo, para el control de la cantidad de líquidos en un organismo, por ejemplo, en productos capaces de promover la eliminación de fluidos del cuerpo, tales como, por ejemplo, en el caso del edema, la CHF (insuficiencia cardíaca congestiva), la diálisis; y en productos de limpieza del hogar.

Los productos mencionados anteriormente, que contienen un hidrogel de polímero de la presente invención como material absorbente, también se encuentran dentro del alcance de la invención.

60 La invención incluye adicionalmente el uso de cualquiera de los hidrogeles de polímeros de la invención en medicina. Tal uso incluye el uso de un hidrogel de polímero en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad o cualquier trastorno o enfermedad médicos en los que la restricción calórica tenga un beneficio terapéutico, paliativo o profiláctico.

65

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

5 Materiales

NaCMC	E&V, número de catálogo 72537 - 7H3SXF
Ácido cítrico	Sigma, número de catálogo 43309268
Agua purificada	Chimica D'Agostino (Bari - Italia)

Método

10 Se añadió agua purificada (10 kg) a una mezcladora Hobart de 10 litros y se agitó a 30 rpm. Se añadió ácido cítrico (1,8 g) al agua y se disolvió. A continuación, se añadió NaCMC (600 g) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 60 rpm durante 90 minutos y, después, a 30 rpm durante 15 horas. La solución resultante se añadió a 10 bandejas de acero inoxidable (1,030 kg de solución por bandeja). Las bandejas se colocaron en un horno Salvis Thermocenter TC240 a 45 °C durante 24 horas. Las bandejas se retiraron del horno, el contenido se

15 invirtió y las bandejas se colocaron de nuevo en el horno y se mantuvieron a 45 °C durante 30 horas. Después de la desecación, el material se trituró por medio de un molino de corte (molino de corte Retsch) dotado de una pantalla de 1 mm. El material granulado se pulverizó a continuación sobre las bandejas y se reticuló en el horno Salvis Thermocenter TC240 a 120 °C durante 4 horas. El hidrogel de polímero reticulado obtenido de este modo se lavó con agua purificada durante 24 horas para retirar los reactivos sin reaccionar (mediante el cambio de la solución de lavado 4 veces). La etapa de lavado permite la captación de medios del polímero reticulado mediante el aumento de la relajación de la red, aumentando de este modo la capacidad de captación de medios del material final obtenido después de una etapa de desecación adicional. Después del lavado, el material se colocó sobre bandejas y en el

20 horno a 45 °C hasta secarse. A continuación, el material se trituró y se tamizó hasta un tamaño de partícula de 0,1 mm a 1 mm.

25

Relación de captación de medios (MUR)

En cuanto a este ejemplo, se llevaron a cabo mediciones de captación de medios en equilibrio en todas las muestras en una mezcla de fluido gástrico simulado (SGF) y agua (1:8 v/v) usando una microbalanza Sartorius (sensibilidad de 10⁻⁵). La relación de captación de medios se midió pesando las muestras (tamizadas entre 400 µm y 600 µm) antes y después de su inmersión en el SGF/agua (1:8).

30

Los resultados indicaron que la relación de captación de medios (MUR) de la muestra aumenta con el tiempo y alcanza su valor máximo después de 30 minutos. La relación de captación de medios en cada muestra sometida a ensayo se presenta en la Tabla 1 a continuación.

35

Tabla 1

tiempo (h)	MUR (g/g)
0,25	21
0,5	37
0,75	58
1	67
2	69

Discusión

40

Los datos muestran la dependencia de la capacidad de absorción con el tiempo de hasta 30 min. No se indica ninguna diferencia relevante entre las muestras a 1 h y 2 h. Este es un comportamiento típico presentado por los hidrogeles superabsorbentes y se debe al efecto Donnan. La presencia de cargas fijas sobre la estructura principal polimérica, típica de los geles de polielectrolito, conduce a un hinchamiento rápido significativo del polímero en agua.

45 Este comportamiento se debe a un equilibrio Donnan establecido entre el gel y la solución externa, cuya resistencia iónica afecta fuertemente al grado de hinchamiento. En este caso, el hidrogel de polímero se puede considerar como una membrana semipermeable que permite que entre el agua con el fin de diluir las cargas fijas unidas a las estructuras principales poliméricas. Dado que las cargas son fijas y no pueden desplazarse en la dirección opuesta, se necesita más agua para lograr el equilibrio, permitiendo de este modo el hinchamiento del hidrogel de polímero.

50

Los datos presentados en el presente documento y en el Ejemplo 8 apoyan la idea de que un efecto significativo del lavado es la retirada de polímero sin reaccionar del hidrogel. Tal polímero sin reaccionar puede servir como

separador molecular durante el proceso de reticulación, que sirve para aumentar la distancia entre los sitios de reticulación. También se cree que el lavado estira la red de polímero reticulada, aumentando la capacidad de desplazamiento del polímero y la cinética de absorción.

5 Ejemplo 2. Estudio del efecto del procedimiento de lavado sobre las propiedades de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

10 Las muestras se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con la excepción del procedimiento de lavado. En la preparación, la muestra se dividió en 4 partes, cada una de ellas se lavó con agua destilada 1, 2, 3 o 4 veces. Los primeros 3 lavados se realizaron durante 3 horas y el último durante 14 horas. El rendimiento del proceso se calculó de la siguiente manera:

$$Y \% = W_{\text{hidrogel}} / W_{\text{cmc}}$$

15 en la que el W_{hidrogel} es el peso del material seco obtenido después del proceso y W_{cmc} es el peso de la carboximetilcelulosa en la mezcla de partida. La relación de captación de medios de cada muestra lavada se determinó en SGF/agua (1:8) y los resultados se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de lavados	Rendimiento	MUR (g/g)
0	91 %	17
1	81 %	32
2	69 %	35
3	62 %	36
4	59 %	69

20

Discusión

25 Los resultados indican que la relación de captación de medios aumenta con el número de lavados. Esto se debe a una reducción del grado de reticulación. La red del hidrogel incluye tanto enlaces físicos como reticulaciones químicas. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que los enlaces físicos se reducen mediante el lavado debido a la repulsión electrostática entre las cadenas y a la capacidad de desplazamiento aumentada de estas cadenas debido al volumen aumentado del hidrogel. Como consecuencia directa de esta capacidad de absorción potenciada, disminuye el rendimiento del proceso. Se cree esto debido a la solubilización de la carboximetilcelulosa sin reaccionar durante el lavado que disminuye el peso final del producto. La reducción del rendimiento también puede estar relacionado con las pérdidas de la manipulación adicional del material requerida por las etapas de lavado adicionales.

30 Ejemplo 3. Efecto del tiempo de las reticulaciones sobre las propiedades de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

35

Método

40 Se añadió agua purificada (10 kg) a una mezcladora Hobart de 10 litros y se agitó a 30 rpm. Se añadió ácido cítrico (1,8 g) al agua y se disolvió. A continuación, se añadió NaCMC (600 g) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 60 rpm durante 90 minutos y, después, a 30 rpm durante 15 horas. La solución resultante se añadió a 10 bandejas de acero inoxidable (1,030 kg de solución por bandeja). Las bandejas se colocaron en un horno Salvis Thermocenter TC240 a 45 °C durante 24 horas. Las bandejas se retiraron del horno, el contenido se invirtió y las bandejas se colocaron de nuevo en el horno y se mantuvieron a 45 °C durante 30 horas. Después de secarse, se trituró parte del material por medio de un molino de corte (molino de corte Retsch) dotado de una pantalla de 1 mm y una muestra se almacenó en forma de lámina para fines de control (Muestra C). A continuación, el material restante se tamizó y se dividió en 2 partes de acuerdo con la Tabla 3.

45

Tabla 3

Muestra	Intervalo de tamaño de partícula (µm)
A	500 - 1000
B	100 - 500
C	Lámina (partículas infinitas)

5 Las Muestras A, B y C se dividieron cada una en tres partes. Estas partes de las Muestras A, B y C, a continuación, se pulverizaron sobre las bandejas y se reticularon en el horno Salvis Thermocenter TC240 a 120 °C durante 2, 3 o 4 horas. El hidrogel de polímero reticulado resultante se lavó con agua destilada durante 24 horas con el fin de retirar los reactivos sin reaccionar (mediante el cambio de la solución de lavado 4 veces). Después del lavado, el material se colocó sobre bandejas en el horno a 45 °C hasta completarse la desecación. A continuación, el material seco se trituró y se tamizó entre 100 µm y 1000 µm de tamaño de partícula.

Discusión

10 La relación de captación de medios de estas muestras en SGF/agua (1:8) se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4

Muestra	Tiempo de reticulación (h)	MUR (g/g)
A	2	80
A	3	74
A	4	58
B	2	88
B	3	83
B	4	69
c	2	95
c	3	86
c	4	83

15 Resulta evidente que la capacidad de captación de medios disminuye con el aumento del tiempo de reticulación. Sin embargo, el tamaño de partícula principal no es el parámetro más dominante que afecta a la captación de medios.

Ejemplo 4. Efecto del tamaño de partícula de reticulación sobre las propiedades de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

20 Método

Se añadió agua purificada (10 kg) a una mezcladora Hobart de 10 litros y se agitó a 30 rpm. Se añadió ácido cítrico (1,8 g) al agua y se disolvió. A continuación, se añadió NaCMC (600 g) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 60 rpm durante 90 minutos y, después, a 30 rpm durante 15 horas. La solución resultante se añadió a 10 bandejas de acero inoxidable (1,030 kg de solución por bandeja). Las bandejas se colocaron en un horno Salvis Thermocenter TC240 a 45 °C durante 24 horas. Las bandejas se retiraron del horno, el contenido se invirtió y las bandejas se colocaron de nuevo en el horno y se mantuvieron a 45 °C durante 30 horas. Después de la desecación, se trituró parte del material por medio de un molino de corte (molino de corte Retsch) dotado de una pantalla de 1 mm y una muestra pequeña se almacenó en forma de lámina para fines de control (Muestra D). A continuación, el material triturado se tamizó y se dividió en 3 partes de acuerdo con la Tabla 5.

Tabla 5

ID de Muestra	Intervalo de tamaño de partícula (µm)
A	1000 - 3000
B	500 - 1000
C	100 - 500
D	Lámina (partículas infinitas)

35 A continuación, las Muestras A-D se pulverizaron sobre las bandejas y se reticularon en el horno Salvis Thermocenter TC240 a 120 °C durante 4 horas. Los hidrogeles de polímeros reticulados obtenidos de este modo se lavaron durante 24 horas con agua destilada para retirar los reactivos sin reaccionar (mediante el cambio de la solución de lavado 4 veces). Después del lavado, el material se pulverizó sobre las bandejas y se colocaron en el horno a 45 °C hasta secarse. A continuación, el material seco se trituró y se tamizó hasta un tamaño de partícula de 100 µm y 1000 µm.

Discusión

La relación de captación de medios (MUR) de las Muestras A-D en SGF:agua (1:8) se presenta en la Tabla 6.

5

Tabla 6

Muestra	Relación de captación de medios (g/g)
A	64
B	63
c	55
D	80

Las Muestras A, B y C tuvieron diferencias insignificantes en la captación de medios (aproximadamente el 15 % que puede atribuirse al error experimental). La Muestra D, la lámina reticulada, demostró una capacidad de captación de medios aumentada.

10

Conclusiones:

Tal como se demuestra mediante la relación de captación de medios que se refiere directamente a la densidad / eficacia de reticulación, las muestras que se reticularon como partículas demostraron una mayor eficacia de reticulación debido a su homogeneidad. La lámina tenía su lado superior reticulado, mientras que su lado inferior estaba apenas reticulado, lo que da como resultado una mayor captación de medios (más del 35 %).

15

Ejemplo 5. Determinación del grado de reticulación de la carboximetil celulosa reticulada con ácido cítrico

20 Método:

Un disco de hidrogel hinchado se somete a ensayo a través de una carga de compresión uniaxial por medio de un reómetro giratorio (ARES Rheometric Scientific) dotado de herramientas de placas paralelas. Los discos se prepararon mediante remojo durante 24 h de una lámina de material seca reticulada en agua destilada. A continuación, la lámina hinchada se corta en discos redondos de 25 mm de diámetro a través de un punzón de PE. El disco se coloca sobre las placas paralelas del reómetro para el ensayo de compresión con una velocidad de compresión de 0,001 mm/s. Suponiendo que no hay ningún cambio del volumen de la muestra durante el ensayo de compresión, Flory obtuvo una relación entre la tensión de compresión y la deformación compresiva en el caso de un polímero reticulado hinchado, basándose en la suposición de la estadística de Gauss para una deformación afín (ec. 3).

30

Aunque este enfoque está demasiado simplificado, debido a la suposición del volumen constante (en realidad, parte del agua se expulsa de la muestra hinchada como resultado de la compresión), este se puede usar para entender la deformación en gel ($\alpha = (l - l_0) / l_0$, en la que l_0 y l son las alturas de la muestra de partida antes y después de la compresión, respectivamente) y el comportamiento en compresión uniaxial en el caso de pequeñas deformaciones ($\alpha \rightarrow 1$) y se puede usar para la evaluación de la relación v_e/V_0 y de ρ_x (véase ec. 3).

35

La desviación de la estadística de Gauss a grandes deformaciones se puede tener en cuenta mediante el uso de una expresión fenomenológica para describir el comportamiento de una red reticulada hinchada sometida a extensión uniaxial. Esta expresión se puede obtener de la expresión de la función de energía de deformación de Mooney-Rivlin para los cauchos hinchados que explica tanto la deformación debida al hinchamiento como la deformación debida a la compresión. Suponiendo la falta de capacidad de compresión, la siguiente expresión que relaciona la tensión uniaxial σ (referida al área de sección transversal de la muestra hinchada no deformada) con la relación de extensión, α , se puede obtener:

45

$$\sigma = 2 \left(K_1 + \frac{K_2}{\alpha} \right) \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) \tag{ec. 4}$$

en la que σ tiene el mismo significado que en la Ec. (3) y los valores de K_1 y K_2 son proporcionales a la relación de hinchamiento de la muestra. De acuerdo con la Ec. (4), una gráfica de $\sigma(\alpha-1/\alpha^2)^{-1}$ frente a $1/\alpha$ basada en los datos experimentales debería ser lineal. Una gráfica de σ (Pa) frente a l_0-l (μ) de un ensayo típico se presenta en la Figura 3. Una gráfica de $-\sigma(\alpha-1/\alpha)^{-1}$ frente a $1/\alpha$ de un experimento típico se expone en la Figura 4.

50

La pendiente de ajuste lineal de los datos experimentales proporciona el valor de G que va a usarse en la ec. 3. Mediante el uso de este valor, resulta posible evaluar el grado de reticulación de la red de hidrogel hinchada. Se han realizado mediciones a diferentes concentraciones de CMC y diferentes cantidades de ácido cítrico y los resultados se indican en la Figura 5. Se evaluaron cinco muestras de cada concentración y la gráfica en la Figura 5 es el promedio obtenido excluyendo tanto el valor más alto como el más bajo de la medición obtenida. Los resultados muestran que el grado de reticulación aumenta con el aumento de la concentración de ácido cítrico, que está de acuerdo con el supuesto de que el ácido cítrico actúa como reticulante químico para la red de polímero, por medio de un mecanismo de doble anhidricación/doble esterificación.

5 También se ha realizado una evaluación del grado de reticulación como una función de la concentración de polímero (CMC) en la solución de partida, tal como se indica en la Figura 6, a una concentración de ácido cítrico fija (0,3 % p/p con respecto a CMC).

15 Se puede observar que el grado de reticulación aumenta mediante el aumento de la concentración de polímero, a una concentración de reticulante fija, y esta correlación no es lineal. Esto se produce porque la reacción de estabilización se produce en un estado contraído, tal como se ha descrito anteriormente. Por tanto, a una concentración de polímero aumentada, la distancia promedio entre dos moléculas de polímero adyacentes es inferior y se crean enlaces covalentes entre las moléculas que se pueden posicionar de manera potencial a una distancia mucho mayor una vez que se ha hinchado la red de polímero, evitando de este modo que el material se hinche hasta su potencial máximo y aumentando el grado eficaz de reticulación, siendo la distancia promedio entre los sitios de reticulación posteriores inferiores. La correlación no lineal se explica de este modo porque la variación de la distancia promedio entre las moléculas de polímero está relacionada con la variación volumétrica de la parte sólida de la masa reactiva.

25 De acuerdo con lo que se ha indicado anteriormente, se espera que la capacidad de captación de medios del hidrogel dependa de la concentración de polímero (CMC) en la solución de partida. Esto se confirma mediante el gráfico de la Figura 7, en el que la relación de captación de medios del hidrogel se indica como una función de la concentración de polímero en la solución de partida, a una concentración fija (0,3 % del polímero) del reticulante (ácido cítrico). Los datos expuestos en la Figura 7 se obtuvieron sobre las mismas muestras usadas para las mediciones de compresión. Estas muestras con forma de disco se colocaron en agua desionizada durante 24 horas y, a continuación, se secaron a 45 °C durante 48 horas. La relación de captación de medios se calculó usando el peso antes y después del secado.

35 La Tabla 7 compara las propiedades del material de este ejemplo preparado a una concentración de ácido cítrico del 0,3 % en peso con respecto a la carboximetilcelulosa y el material preparado, tal como se describe en el Ejemplo 10.

Tabla 7

MUESTRA	MUR en SGF/Agua 1:8	G' a 10 rad/s [Pa]	G" a 10 rad/s [Pa]	η a 0,5 rad/s [Pa*s]
Ejemplo 5	27,46	4361,50	1877,5	905,00
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 10	72,15	1093,53	153,38	319,99

40 Se observa que, excepto la concentración muy baja del 0,25 % de CMC en la solución de partida, en la que no se espera la estabilización completamente química de la red de polímero, la relación de captación de medios disminuye con la cantidad de CMC. Esta reducción se debe a un valor aumentado del componente elástico debido a un valor superior del grado de reticulación. Esto sugiere una correlación adecuada de la concentración de CMC usada durante la síntesis como una función de la concentración de reticulante, con el objetivo de hallar un intervalo de valores de la concentración de reactivos capaz de proporcionar un comportamiento superabsorbente del polímero en las condiciones más próximas al uso real del material (agua, soluciones de agua, fluidos gastrointestinales, etc.).

Ejemplo 6. Comparación de las propiedades estructurales de los hidrogeles preparados usando diferentes métodos

50 En este ejemplo, se compararon las propiedades de los hidrogeles preparados usando los métodos de la invención con aquellas de los hidrogeles preparados tal como se expone en el documento WO 01/87365 en el Ejemplo IX, Muestras 202 y 203.

Preparación de las Muestras A y B

55 Materiales: carboximetil celulosa de sodio - Aqualon 7HOF, de calidad farmacéutica y ácido cítrico - Carlo Erba, de calidad de USP

Las Muestras A y B se prepararon tal como se describe en las Muestras 202 y 203 del Ejemplo IX del documento WO 01/87365. En cuanto a ambas muestras, se preparó una solución del 2 % (p/p de agua) de carboximetil celulosa de sodio y ácido cítrico (el 0,6 % (p/p de CMC) para la Muestra A; el 1,0 % (p/p de CMC) para la Muestra B) en agua mediante mezclado hasta que se produjo una disolución completa. Las soluciones se vertieron en bandejas de polipropileno y se mantuvieron a 95 °C durante 16 horas. Posteriormente, las láminas secas se trituraron usando un molino Quadro Model U5 CoMill y el polvo resultante se tamizó. Se recogió la fracción entre 100 y 1000 μm .

Preparación de la Muestra C

10 Materiales: carboximetil celulosa de sodio - Aqualon 7H3SXF, de calidad farmacéutica
 ácido cítrico - Carlo Erba, de calidad de USP

15 Se preparó una solución acuosa del 6 % (p/p de agua) de carboximetil celulosa de sodio y ácido cítrico (el 0,3 % p/p de CMC) y se mezcló durante 12 horas. A continuación, la solución se vertió en una bandeja de polipropileno y se mantuvo a 45 °C durante 12 horas. El residuo se trituró con un molino para proporcionar un polvo fino con una distribución de tamaño de partícula de 100-1000 μm . El polvo se mantuvo a 120 °C durante 5 horas y, a continuación, se lavó tres veces con agua desionizada en un relación de agua:polvo de 80:1 (v/v) con constante mezclado. A continuación, se secó el polvo durante 48 h a 45 °C. Posteriormente, el material seco se trituró de nuevo usando un molino Quadro Model U5 CoMill y el polvo se tamizó y la fracción de entre 100 y 1000 μm se recogió.

Preparación de la Muestra D

25 Materiales: carboximetil celulosa de sodio - Aqualon 7H3SXF, de calidad farmacéutica
 ácido cítrico - Carlo Erba, de calidad de USP
 sorbitol (ADEA Srl - calidad alimenticia)

30 Se preparó una solución acuosa del 2 % (p/p de agua) de carboximetil celulosa de sodio, sorbitol (4 % de p/p de agua) y ácido cítrico (1 % de p/p de CMC) y se mezcló durante 12 horas. A continuación, la solución se vertió en una bandeja de polipropileno y se mantuvo a 45 °C durante 48 horas. El residuo se mantuvo a 80 °C durante 12 horas y, a continuación, se trituró y se lavó tres veces con agua desionizada a una relación de agua:polvo de 80:1 (v/v) con constante mezclado. El polvo se secó después durante 48 h a 45 °C. El material se vertió en un vaso de precipitados de vidrio con acetona para 3 etapas de desecación de 2 horas cada una: relación de 1/1, 1/1, 1/10 del material respecto a la acetona para cada etapa, respectivamente. Posteriormente, el material seco se trituró de nuevo usando un molino Quadro Model U5 CoMill. El polvo se tamizó y la fracción de entre 100 y 1000 μm se recogió.

Caracterización de los hidrogeles

Análisis de RMN

40 Aproximadamente 0,02 g de cada muestra de hidrogel se transfirió a un vial de vidrio y D₂O (2 ml) a temperatura ambiente. Los hidrogeles hinchados se dejaron en reposo durante al menos 24 h antes de transferirse al rotor de RMN (vide ultra).

RMN HR-MAS

50 Los espectros de RMN ¹H de los sistemas de hidrogel se registraron en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de protones de 500 MHz, dotado de un cabezal de sonda de HR MAS ¹H/¹³C dual (rotación de ángulo mágico de alta resolución) para muestras semisólidas (Lippens, G. y col., M. Curr. Org. Chem. 1999, 3, 147). El principio básico de este enfoque se puede resumir de la siguiente manera. La rotación rápida de la muestra al denominado ángulo mágico (54,7° con respecto a la dirección z del campo de dispersión del imán de RMN) promedia las interacciones dipolo-dipolo y las distorsiones de susceptibilidad, causando una mejora drástica de la resolución espectral (Viel, S.; Ziarelli, F.; Caldarelli, S., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100, 9696). Los hidrogeles preparados tal como se ha descrito anteriormente se transfirieron a un rotor de 4 mm de ZrO₂ que contenía un volumen de aproximadamente 50 μl . Todos los espectros de ¹H se adquirieron con una velocidad de rotación de 55 4 kHz para eliminar la contribución dipolar.

60 La filtración en T2 se logró mediante el uso de la secuencia de pulso de espín-eco Carr-Purcell-Meiboom.Gill clásica con 1 ms de eco-tiempo.

65 El coeficiente de autodifusión del agua se midió mediante experimentos de espectroscopía de correlación de orden de difusión (DOSY), basándose en el enfoque de espín-eco con gradiente de campo pulsado (PGSE). Se usó una unidad de gradiente pulsado capaz de producir gradientes de pulso de campo magnético en la dirección z de hasta 53 G.cm⁻¹.

RMN-HRMAS: recogida de pulso con presaturación de agua

Los espectros de las Muestras C y D de hidrogel se muestran en la Figura 8. Los espectros correspondientes de las Muestras A y B se exponen en la Figura 9. Los espectros se adquirieron mediante el uso de la presaturación de la señal intensa debido a las 4,76 ppm de agua residual. Los espectros representan una huella dactilar del gel polimérico. Los picos marcados con * desaparecieron después de algunos días. Por tanto, estos pueden deberse a algún estado metaestable que evoluciona hacia el equilibrio con el tiempo. Una característica llamativa caracteriza estas muestras. En los espectros de las Muestra A y B, el cuarteto AB de citrato de sodio, indicado en los espectros como "SC", está presente. Esto significa que estos hidrogeles tienen una cantidad de citrato de sodio libre. Con el fin de volver a comprobar la distribución, también se muestran los espectros de citrato de sodio puro en una preparación de hidrogel convencional de referencia (agarosa-carbómero) y en solución de D₂O (primera y segunda trazas desde la parte superior, respectivamente). Resulta importante destacar que la señal de citrato libre no está presente en las Muestras C y D (vide ultra).

RMN-HRMAS: filtrado en T2

En el caso general de polímeros hinchables reticulados, la adquisición de la señal de RMN después de la filtración en T2 permite la extracción de magnetización que surge a partir de:

- a. las fracciones de bajo peso molecular de un polímero polidisperso;
- b. la parte de la estructura principal del polímero con mayor capacidad de desplazamiento;
- c. cualquier cadena o grupo colgante con un desplazamiento más rápido que la estructura principal; y
- d. cualquier molécula pequeña absorbida, adsorbida, atrapada o encapsulada dentro de la matriz polimérica.

En cuanto a las Muestras A, B y C, las señales de espectros que sobreviven después de la filtración en T2 se deben probablemente a los factores b y d.

La Figura 10 muestra la superposición de los espectros de las Muestras C y D que se recogen con filtrado en T2. Como comentario general, la Muestra C muestra algunos picos que se deben probablemente a estados metaestables. Los picos marcados con *, en efecto, desaparecen después de dejarse reposar la muestra durante 48 h. El espectro de la Muestra D muestra picos agudos en la región espectral de la estructura principal de glucosa, lo que indica una dinámica de cadenas similar. La interpretación de la Muestra C es menos clara, probablemente por los motivos mencionados anteriormente. Los espectros de RMN-HRMAS filtrados en T2 confirman que las Muestras C y D no contienen citrato libre. La señal debida al citrato de sodio en el gel de referencia se muestra en la traza superior de la Figura 10 (trama ovalada). Las flechas indican dónde se encontrarían tales señales en el espectro de estas muestras si estuvieran presentes.

Los resultados de las Muestras A y B se muestran en la Figura 10. La señal es, en general, menos abundante que la observada en las Muestras C y D, lo que indica una menor dinámica de cadenas. A diferencia de lo que se observó en las Muestras C y D, las Muestras A y B no contienen cantidades detectables de citrato libre. Las señales de RMN correspondientes están en tramas ovaladas en la Figura 11.

RMN-POSY HRMAS

El coeficiente de autodifusión D de las moléculas de agua dentro de los hidrogeles también se midió. En algunos casos, las moléculas de agua pueden interactuar fuertemente con la matriz polimérica, dando lugar de este modo a diferentes tipos de agua de acuerdo con el comportamiento de transporte: agua a granel y agua ligada. Si los dos tipos de agua son de intercambio rápido en la escala de tiempo de RMN, el D observado es el promedio ponderado de población de D_{ligado} y D_{granel}, mientras que, si el agua ligada y libre son de intercambio lento en la escala de tiempo de RMN, se observan dos señales de RMN diferentes y los coeficientes de D_{ligado} y D_{granel} se pueden medir (Mele, A.; Castiglione, F. y col. J. Incl. Phenom. Macrocyc. Chem., 2011, 69, 403-409).

En el presente estudio, el D experimental medido para cada muestra se encuentra en el intervalo de 2,3 a 2,6 x 10⁻⁹ m²s⁻¹. En vista de la incertidumbre asociada a la medición, se podría concluir que el agua dentro de los hidrogeles muestra un coeficiente de autodifusión de buen acuerdo con el del agua a granel que se indica en la literatura a la misma temperatura (Holz, M.; Heil, S. R.; Sacco, A. Phys. Chem. Chem. Phys., 2000, 2, 4740-4742). Por lo tanto, no se puede tener en cuenta ninguna interacción específica de agua/polímero en estos sistemas.

Conclusiones

Los métodos de RMN-HRMAS son adecuados para una caracterización de huella dactilar de hidrogeles preparados a partir de hidrogeles poliméricos de CMC reticulada con ácido cítrico. La Muestra C no muestra trazas detectables de citrato/ácido cítrico libre, mientras que las Muestras A y B muestran clara e inequívocamente la señal de RMN de citrato. Esto confirma que, en las Muestras A y B, la reacción de doble anhidricación/doble esterificación se inhibe mediante la presencia de agua durante la etapa de reticulación de estas muestras, que se asocia a la ausencia de las etapas de desecación y trituración antes de la reticulación.

La Muestra C muestra una dinámica de cadena más rápida en comparación con las Muestras A y B. Esto es una consecuencia de la ausencia de cualquier etapa de desecación adicional en la síntesis de estas muestras. Esto se relaciona con la absorción más rápida de agua observada por la Muestra C.

5 Las moléculas de agua dentro de las matrices poliméricas muestran unas propiedades de transporte próximas al agua libre a granel, indicando de este modo que no está presente ninguna interacción específica de las moléculas de agua con el polímero en estos hidrogeles.

10 Los datos sugieren que las Muestras A y B se reticulen físicamente en una red compacta estable, en comparación con la estructura de red altamente móvil poco reticulada químicamente estabilizada de la Muestra C. Tal como se muestra a continuación, esto da como resultado una capacidad de hinchamiento superior y una cinética de hinchamiento más rápida de la Muestra C, en comparación con las Muestras A y B.

Cinética de hinchamiento

15 Cada una de las muestras proporcionó un hidrogel uniforme, transparente, altamente viscoso tras el tratamiento con agua deuterada, tal como se ha descrito anteriormente. Las Muestras B y C mostraron una capacidad disminuida de absorber agua, en comparación con la Muestra A (0,02 g de muestras / 1 ml de agua).

20 Durante la preparación de muestras, se observó un comportamiento de hinchamiento diferente de la Muestra C, en comparación con las Muestras A y B. La Muestra C proporcionó un hidrogel denso viscoso casi inmediatamente después de la adición de agua, mientras que las Muestras A y B requirieron mucho más tiempo para lograr un estado de gel homogéneo de una única fase.

25 Hinchamiento en equilibrio

30 Se realizaron mediciones de la captación de medios sobre muestras en forma de polvo (distribución de tamaño de partícula de 100-1000 micrómetros) sumergidas durante 30 minutos en diferentes medios (agua DI, NaCl al 0,9 %, SGF/agua de 1:8). El SGF es un fluido gástrico simulado. Se obtiene un litro de SGF mediante el mezclado de 7 ml de HCl al 37 % con 2 g de NaCl y 993 ml de agua. Después de la disolución de NaCl, se añaden 3,2 g de pepsina. Los resultados de las tres alícuotas de cada muestra se indican en las Tablas 8-10.

Tabla 8

	Muestra A		
	Relación de captación de medios en agua desionizada	Relación de captación de medios en NaCl al 9 %	Relación de captación de medios en SGF/Agua de 1:8
1	39,35	21,51	30,3
2	44,84	20,66	32
3	41,66	23,33	30,7
Promedio	41,95	21,83	31,00

35

Tabla 9

	Muestra B		
	Relación de captación de medios, agua desionizada	Relación de captación de medios, NaCl al 9 %	Relación de captación de medios, SGF/Agua de 1:8
1	23,41	14,6	21,6
2	23,35	15,09	20,65
3	23,25	15,53	23,6
Promedio	23,34	15,07	21,95

Tabla 10

	Muestra C		
	Relación de captación de medios, agua desionizada	Relación de captación de medios, NaCl al 9 %	Relación de captación de medios, SGF/Agua de 1:8
1	133,9	57,2	70
2	142,23	54,81	72,54

	Muestra C		
	Relación de captación de medios, agua desionizada	Relación de captación de medios, NaCl al 9 %	Relación de captación de medios, SGF/Agua de 1:8
3	139,24	58,92	73,91
Promedio	138,46	56,98	72,15

La relación de la captación de medios en todos los tres medios es significativamente mayor para la Muestra C que para las Muestras A y B. Esto se debe a las diferencias en la estructura molecular analizadas en el capítulo anterior y, en particular, a la diferencia en el mecanismo de estabilización de la red macromolecular y la capacidad de desplazamiento aumentada de los restos macromoleculares. Estas propiedades se asocian, a su vez, a los diferentes procesos de síntesis usados para estas muestras y, en particular, los procesos de desecación, trituración, lavado y segundo secado incluidos en la síntesis de la Muestra C.

Propiedades mecánicas

El módulo de almacenamiento (G'), el módulo de pérdida (G'') y la viscosidad de las muestras se evaluaron después de la inmersión de tres alícuotas de cada muestra en SGF/agua de 1:8 durante 30 minutos. Un reómetro dotado de placas paralelas (25 mm de diámetro) se usó para los análisis. El intervalo de frecuencia se fijó entre 1 rad/s y 50 rad/s y la deformación se fijó al 0,5 % (valor en el que los parámetros presentan un comportamiento lineal en una ensayo de barrido de deformación: frecuencia fija a 1 Hz y deformación variable). Los valores (G' - G'' -viscosidad) se registraron a 10 rad/s. Los resultados de las Muestras A, B y C se exponen en las Tablas 11-13, respectivamente.

Tabla 11

	Muestra A		
	G' a 10 rad/s [Pa]	G'' a 10 rad/s [Pa]	η a 0,5 rad/s [Pa*s]
1	3252,83	704,47	279,68
2	2371,82	551,42	271,76
3	2585,11	594,41	283,98
Promedio	2736,59	616,77	278,47

Tabla 12

	Muestra B		
	G' a 10 rad/s [Pa]	G'' a 10 rad/s [Pa]	η a 0,5 rad/s [Pa*s]
1	4055,94	998,83	320,17
2	4425,04	1004,82	287,41
3	2654,34	702,95	279,89
Promedio	3711,77	902,20	295,82

Tabla 13

	Muestra C		
	G' a 10 rad/s [Pa]	G'' a 10 rad/s [Pa]	η a 0,5 rad/s [Pa*s]
1	1176,55	158,67	337,28
2	1100	156,88	322,89
3	1004,05	144,58	299,81
Promedio	1093,53	153,38	319,99

Los mayores valores de los módulos de conservación (G') y de disipación (G'') son de acuerdo con la menor capacidad de hinchamiento de las Muestras A y B. Debido a la ausencia de una etapa de lavado después de la reticulación, se espera una estructura más compacta, altamente enlazada y fuertemente solubilizada con unión secundaria para estas muestras, en comparación con la Muestra C. Esto da como resultado una mayor restricción química y, a su vez, una menor capacidad de hinchamiento de las Muestras A y B. La menor capacidad de

desplazamiento químico asociada a las diferentes estructuras de estas muestras también es responsable de sus mayores propiedades mecánicas.

Conclusiones

5 Las diferencias en los procedimientos de síntesis entre las Muestras A y B y la Muestra C dan como resultado diferentes propiedades de hidrogel. Las diferencias primarias se refieren a la ausencia de etapas de desecación, trituración, lavado y secado de las Muestras A y B. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que esto da como resultado la inhibición del proceso de doble anhidrificación/doble esterificación, lo que requiere la eliminación de agua de la mezcla de reacción, ya que la propia agua es un producto de la reacción. También se cree que esto da como resultado un mecanismo de estabilización diferente para las Muestras A y B, en comparación con la Muestra C y, a su vez, una estructura molecular y un comportamiento diferentes en términos de cinética de hinchamiento, capacidad de hinchamiento y propiedades mecánicas.

15 Ejemplo 7. Preparación de hidrogeles a gran escala

Se realiza un proceso para la producción de partículas de hidrogel en una escala multi-kg usando el aparato representado esquemáticamente en la Figura 12. La carboximetilcelulosa de sodio (6 % p/p de agua), el ácido cítrico (0,3 % p/p de carboximetilcelulosa de sodio) y el agua se mezclan a temperatura y presión ambiente en un recipiente de mezclado de bajo cizallamiento (mezcladora, 1) hasta que se forma una solución homogénea. La solución se transfiere a bandejas para mantener una profundidad de solución de aproximadamente 30 mm. Las bandejas se colocan en un horno de aire forzado atmosférico (secadora de bandeja, 2) y se secan durante 16 a 24 horas a 85 °C. La temperatura se reduce después hasta 50 °C hasta que se completa el secado. El tiempo de secado total es de aproximadamente 60 horas. El residuo resultante está en forma de lámina, que se tritura usando un molino para material grueso (3) y un molino para material fino (4) y se tamiza (tamiz, 5) para proporcionar una muestra que comprende partículas de tamaño de entre 100 y 1600 µm. Las partículas se colocan en un reactor de reticulación (6) y se mantienen a 120 °C y presión atmosférica durante 3 a 10 horas. El hidrogel resultante se transfiere a un tanque de lavado (7) y se lava a temperatura y presión ambiente con una cantidad de agua de entre 150 y 300 veces el peso del polímero. El agua libre se retira del hidrogel mediante filtración (filtro, 8). El hidrogel se coloca sobre bandejas a un espesor de aproximadamente 40 mm. Las bandejas se colocan en un horno de aire forzado atmosférico (secadora de bandeja, 9) y se secan durante 24-30 horas a 85 °C. A continuación, se reduce la temperatura hasta 50 °C hasta secarse. El tiempo de secado total es de aproximadamente 60 horas. El material seco se tritura hasta dar partículas usando un molino para material fino (10) y se tamizan mecánicamente (tamiz, 11) para obtener fracciones de partícula de entre 100 y 1000 µm.

Mediante el uso de este proceso general y partiendo de más de 4 kg de carboximetilcelulosa de sodio, el rendimiento fue de más del 70 % de polvo con un intervalo de tamaño de partícula de entre 100 y 1000 µm. El producto de hidrogel en polvo cumplió con las especificaciones del producto, tal como se detalla en la Tabla 14.

40 Tabla 14. Especificaciones del producto final

Atributo	Especificaciones	Método
Aspecto	Polvo vidrioso de color amarillento a marrón claro	Visual
Captación de medios	NLT 50 veces indicado como g/g	1 g en 200 ml de SGF/agua de 1:8 durante 30 minutos
Distribución de tamaño de partícula	Al menos el 95 % de las partículas entre 100 y 1000 µm	Estimación mediante tamizado analítico
Densidad compactada	NLT a 0,6 g/ml	Densidad aparente y densidad compactada de los polvos
Módulo elástico	NLT a 350 Pa	Análisis de las partículas hinchadas con reómetro de placas paralelas
Pérdida en el secado	NMT al 10 %	Pérdida en el secado a 100 °C durante 20 minutos
Microbiología	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento microbiano aeróbico total de NMT a 1000 CFU/g • Levaduras/mohos combinados totales de NMT a 100 CFU/g • Ausencia de <i>E. coli</i> en 1 g 	Examen microbiológico de los productos no estériles, enumeración microbiana

Ejemplo 8. Estudio del efecto del procedimiento de lavado sobre las propiedades de la carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico

Se preparan muestras de hidrogel de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7. Se mezclaron 100 g de hidrogel seco con 5000 g de agua desionizada durante 90 minutos. Esta suspensión en estado húmedo se hizo pasar a través de un gran filtro de acero inoxidable de malla (500 - 1000 μm de tamaño de poro). Se recogieron 2,31 kg de hidrogel en estado húmedo. El filtrado se guardó para futuros análisis. El gel en estado húmedo se añadió de nuevo a 5000 h de agua desionizada durante 120 minutos más. El material se filtró tal como anteriormente y se recogieron 2,28 kg de gel. El filtrado se guardó para futuros análisis.

El filtrado de los dos lavados se vertió en bandejas de secado de vidrio y se colocaron en un horno de aire forzado durante una noche hasta secarse a 105 °C.

Resultados:

Primer lavado:

- Tara: 764,3 g
- Peso de muestra: 778,4 g
- Diferencia: 14,1 g

Segundo lavado:

- Tara: 764,3 g
- Peso de muestra: 764,4 g
- Diferencia: 0,1 g

Observaciones:

Resulta posible que algunas partículas de gel se deslicen a través del filtro, ya que se observó una pequeña cantidad de partículas en la primera muestra de filtrado tras el secado. No se observó ninguna partícula de gel en el residuo seco del segundo filtrado.

Conclusiones:

- 1) Aproximadamente el 15 % de la CMC no reacciona y se retira por lavado del gel.
- 2) En este experimento, el 99,5 % de la CMC sin reaccionar se retira por lavado después de 90 minutos de lavado.

Ejemplo 9. Efecto de la concentración de ácido cítrico sobre las propiedades de hidrogel

La carboximetilcelulosa de sodio se mezcló en solución acuosa con ácido cítrico a diferentes concentraciones. La mezcla se secó en el horno (45 °C) y, a continuación, se trituró para formar partículas de 100 - 1000 μm . Estas partículas se reticularon a 120 °C durante 4 horas. El módulo elástico (almacenamiento) (G'), el módulo de pérdida (G''), la viscosidad (η) y la captación de medios en SGF/agua de 1:8 (registrada después de 30 minutos) se determinaron para las partículas de gel.

Los resultados se exponen en la Tabla 15, que presenta la concentración de NaCMC en peso con respecto al peso de agua y la concentración de ácido cítrico en peso con respecto al peso de NaCMC. La MUR es la relación de captación de medios en agua:fluido gástrico simulado de 8:1.

Tabla 15

NaCMC (p/p de agua)	CA (p/p de CMC)	MUR	Tamaño de partícula	G' (Pa)	G'' (Pa)	Viscosidad (Pa*s)
6 %	0,05 %	124,53	100-500	75	22	30
6 %	0,05 %	130,10	500-1000	79	22	26
6 %	0,1 %	67,83	100-500	1012	325	246
6 %	0,1 %	73,38	500-1000	1163	357	410
6 %	0,15 %	58,79	100-500	1524	447	279
6 %	0,15 %	61,40	500-1000	1612	432	536

NaCMC (p/p de agua)	CA (p/p de CMC)	MUR	Tamaño de partícula	G' (Pa)	G'' (Pa)	Viscosidad (Pa*s)
6 %	0,2 %	40,52	100-500	3180	1083	388
6 %	0,2 %	40,24	500-1000	2231	704	534
6 %	0,25 %	33,56	100-500	3364	1456	567
6 %	0,25 %	34,12	500-1000	3289	1567	646
6 %	0,3 %	27,60	100-500	4456	1920	829
6 %	0,3 %	27,32	500-1000	4267	1835	981
6 %	0,4 %	20,12	100-500	6259	2517	1172
6 %	0,4 %	19,56	500-1000	5348	1932	1489

Los datos anteriores se analizaron usando un software de diseño experimental (JMP, de SAS Institute, Inc.). Los resultados se muestran en la Figura 13, que muestra que el aumento de la concentración de ácido cítrico da como resultado el aumento de los módulos elástico y de viscosidad, pero a expensas de la capacidad de hinchamiento. La conveniencia, que tiene en cuenta los intervalos diana del módulo elástico, el módulo de viscosidad y la capacidad de hinchamiento o la relación de captación de medios en SGF/agua de 1:8, se maximiza a una concentración de ácido cítrico del 0,3 % en peso con respecto al peso de la carboximetilcelulosa, con relativamente poco cambio de aproximadamente el 0,15 % a aproximadamente el 0,35 %.

5

10 Conclusiones:

Los resultados muestran una relación fuerte entre las concentraciones de la NaCMC y el ácido cítrico. Cuando se optimizaron para lograr beneficios terapéuticos en seres humanos con un módulo elástico similar al de los alimentos masticados (1000-5000 Pa para partículas sin lavar y 350-1000 Pa para partículas lavadas), la captación máxima de medios fue de entre concentraciones de ácido cítrico del 0,15 % al 0,3 % al 6 % de NaCMC.

15

Ejemplo 10

A fin de validar los resultados del Ejemplo 9, el estudio se repitió usando NaCMC al 6 % con CA al 0,3 %. Se preparó el hidrogel tal como se ha descrito en el Ejemplo 9 y, a continuación, se lavó tres veces en agua desionizada y después se desecó de nuevo. Los resultados, que se exponen en la Tabla 16, demostraron una buena captación de medios de más de 70 en SGF/agua de 1:8 con un módulo elástico mayor de 1000 Pa. La Tabla 17 presenta los resultados de un estudio de la cinética de hinchamiento de este material en SGF/agua de 1:8. Los resultados demuestran un rápido hinchamiento del hidrogel en este medio.

25

Tabla 16

MUR en agua DI	MUR en NaCl al 9 %	MUR en SGF/Agua de 1:8	G' a 10 rad/s [Pa]	G'' a 10 rad/s [Pa]	η a 0,5 rad/s [Pa*s]
138,46	50,99	72,15	1093,53	153,38	319,99

Tabla 17

Tiempo de captación de medios	Relación de captación de medios en SGF/Agua de 1:8 (con respecto al valor a 30 min)
5 min	53 %
10 min	79 %
15 min	91 %
20 min	94 %
30 min	100 %

30 Ejemplo de referencia 11

Se prepararon hidrogeles de carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico tal como se describe, en general, en el documento WO 2009/021701. Se agitaron las soluciones acuosas del 2 % de carboximetilcelulosa de sodio (p/p de agua), el 1 % de ácido cítrico (p/p de carboximetilcelulosa) y ya sea ningún sorbitol o el 4 % de sorbitol (p/p de carboximetilcelulosa), la solución se vertió en una bandeja, se secó a 30 °C durante 24 horas y, a continuación, se

35

mantuvo a 80 °C durante 24 horas. Los hidrogeles resultantes se lavaron y secaron en acetona, tal como se describe en el documento WO 2009/021701.

5 Las propiedades del hidrogel preparado con el 4 % de sorbitol se exponen en la Tabla 18. Las propiedades del hidrogel preparado en ausencia de sorbitol podrían no determinarse porque este hidrogel se disuelve en agua durante la etapa de lavado.

Tabla 18

Relación de hinchamiento en agua desmineralizada	Relación de hinchamiento en NaCl	Relación de hinchamiento en SGF/Agua de 1:8	G' a 10 rad/s [Pa]	G" a 10 rad/s [Pa]	η a 10 rad/s [Pa*s]
169,91	50,99	59,32	2219,37	266,74	517,10

10 Estos resultados demuestran que, a bajas concentraciones de carboximetilcelulosa, por ejemplo, el 2 % (p/p de agua), la producción de un hidrogel estabilizado requiere un separador físico, tal como sorbitol, una concentración de ácido cítrico superior y/o una temperatura de reticulación superior. Se cree que el sorbitol actúa como plastificante para la carboximetilcelulosa, aumentando la capacidad de desplazamiento de cadena y reduciendo de este modo la energía requerida para reticulación.

15 Ejemplo de referencia 12

20 Se prepararon hidrogeles, tal como se ha descrito en el Ejemplo 9, a concentraciones de carboximetilcelulosa del 2 al 6 % en peso con respecto al agua y una concentración de ácido cítrico del 0,1 % en peso con respecto a la carboximetilcelulosa. El tiempo de reticulación fue de 4 horas o seis horas. Los productos de hidrogel no se lavaron. Los hidrogeles estaban caracterizados por la captación de medios en SGF/agua de 1:8, G', G" y η . Los resultados se exponen en las Tablas 19 y 20.

Tabla 19

NaCMC (%)	CA (%)	Tiempo	MUR	G'	G"	η
2	0,1	4	NA	NA	NA	NA
4	0,1	4	NA	NA	NA	NA
6	0,1	4	51	1738	171	144
6	0,1	4	47	2171	228	313

25

Tabla 20

NaCMC (%)	CA (%)	Tiempo	MUR	G'	G"	η
2	0,1	6	38	2501	390	290
4	0,1	6	47	2283	246	497
6	0,1	6	39	2461	291	302

30 Los resultados demuestran que, a bajas concentraciones de ácido cítrico, se necesita más tiempo de reticulación. El aumento de la concentración de CMC conduce a un hidrogel estabilizado, en comparación con un hidrogel preparado con una concentración inferior de CMC y un tiempo de reticulación más largo.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de un hidrogel de polímero, que comprende las etapas de: (a) preparar una solución acuosa de un derivado de polisacárido, en el que dicho derivado de polisacárido es un polisacárido de carboxialquilo, un polisacárido de hidroxialquilo o una combinación de los mismos y está presente a una concentración del 4 % al 8 % en peso con respecto al agua y un ácido policarboxílico en una cantidad del 0,15 % al 0,35 % en peso con respecto al peso del derivado de polisacárido; (b) agitar la solución; (c) aislar un material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico de la solución; y (d) calentar el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico a una temperatura de al menos 80 °C, reticulando de este modo el derivado de polisacárido con el ácido policarboxílico.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el material compuesto de derivado de polisacárido/ácido policarboxílico se granula antes de la realización de la etapa (d).
3. El método de la reivindicación 1, en el que el derivado de polisacárido está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 5 % al 7 % en peso con respecto al agua.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el derivado de polisacárido está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 5,5 % al 6,5 % en peso con respecto al agua.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el derivado de polisacárido está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 6 % en peso con respecto al agua.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el ácido policarboxílico está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 0,25 % al 0,35 % en peso con respecto al peso del derivado de polisacárido.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido policarboxílico está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 0,3 % en peso con respecto al derivado de polisacárido.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el derivado de polisacárido es carboximetilcelulosa.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
10. El método de la reivindicación 7, en el que la carboximetilcelulosa está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 6 % en peso con respecto al agua y el ácido cítrico está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 0,25 % al 0,3 % en peso de la carboximetilcelulosa.
11. El método de la reivindicación 8, en el que el ácido cítrico está presente en la solución de la etapa (a) a una concentración del 0,3 % en peso de la carboximetilcelulosa.
12. El método de la reivindicación 1, en el que el derivado de polisacárido es una combinación de hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa.
13. El método de la reivindicación 12, en el que el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
14. Un método para la producción de un hidrogel de polímero, que comprende las etapas de (a) preparar una solución acuosa de carboximetilcelulosa, en el que la concentración de la carboximetilcelulosa es del 4 % al 8 % en peso con respecto al agua y una cantidad de ácido cítrico del 0,15 % al 0,35 % en peso con respecto al peso de la carboximetilcelulosa, (b) agitar la solución; (c) secar la solución para formar un material compuesto de ácido cítrico/carboximetilcelulosa; (d) granular el material compuesto para producir partículas compuestas; (e) calentar las partículas compuestas a una temperatura de al menos 80 °C, reticulando de este modo la carboximetilcelulosa con el ácido cítrico y formando el hidrogel de polímero; y (f) lavar el hidrogel de polímero con agua; y (g) secar el hidrogel de polímero lavado.
15. El método de la reivindicación 14, en el que la concentración de la carboximetilcelulosa en la solución de la etapa (a) es del 5,5 % al 6,5 % en peso con respecto al agua y la concentración de ácido cítrico en la etapa (a) es del 0,25 % al 0,35 % en peso con respecto al peso de la carboximetilcelulosa.
16. El método de la reivindicación 15, en el que la concentración de la carboximetilcelulosa en la solución de la etapa (a) es del 6 % en peso con respecto al agua y la concentración de ácido cítrico en la etapa (a) es del 0,3 % en peso con respecto al peso de la carboximetilcelulosa.
17. Un hidrogel de polímero producido mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. Un hidrogel de polímero que consiste en carboximetilcelulosa reticulada con ácido cítrico, que tiene:
- (a) una densidad compactada de al menos $0,5 \text{ g/cm}^3$; y
 - (b) una relación de captación de medios en fluido gástrico simulado/agua (1:8) de al menos 50 a 37°C .
- 5
19. El hidrogel de polímero de la reivindicación 18, que tiene un contenido de agua inferior al 10 % en peso.
20. El hidrogel de polímero de la reivindicación 17, en el que al menos el 95 % del hidrogel en peso consiste en partículas en el intervalo de tamaño de $100 \mu\text{m}$ a $1000 \mu\text{m}$.
- 10
21. Un hidrogel de polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 para su uso en medicina.
22. Un hidrogel de polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 para su uso en la reducción de la ingesta de calorías o el aumento del control glucémico.
- 15
23. Un hidrogel de polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 para su uso en el tratamiento de la obesidad.
24. Una composición farmacéutica que comprende un hidrogel de polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24 en forma de comprimido o cápsula.

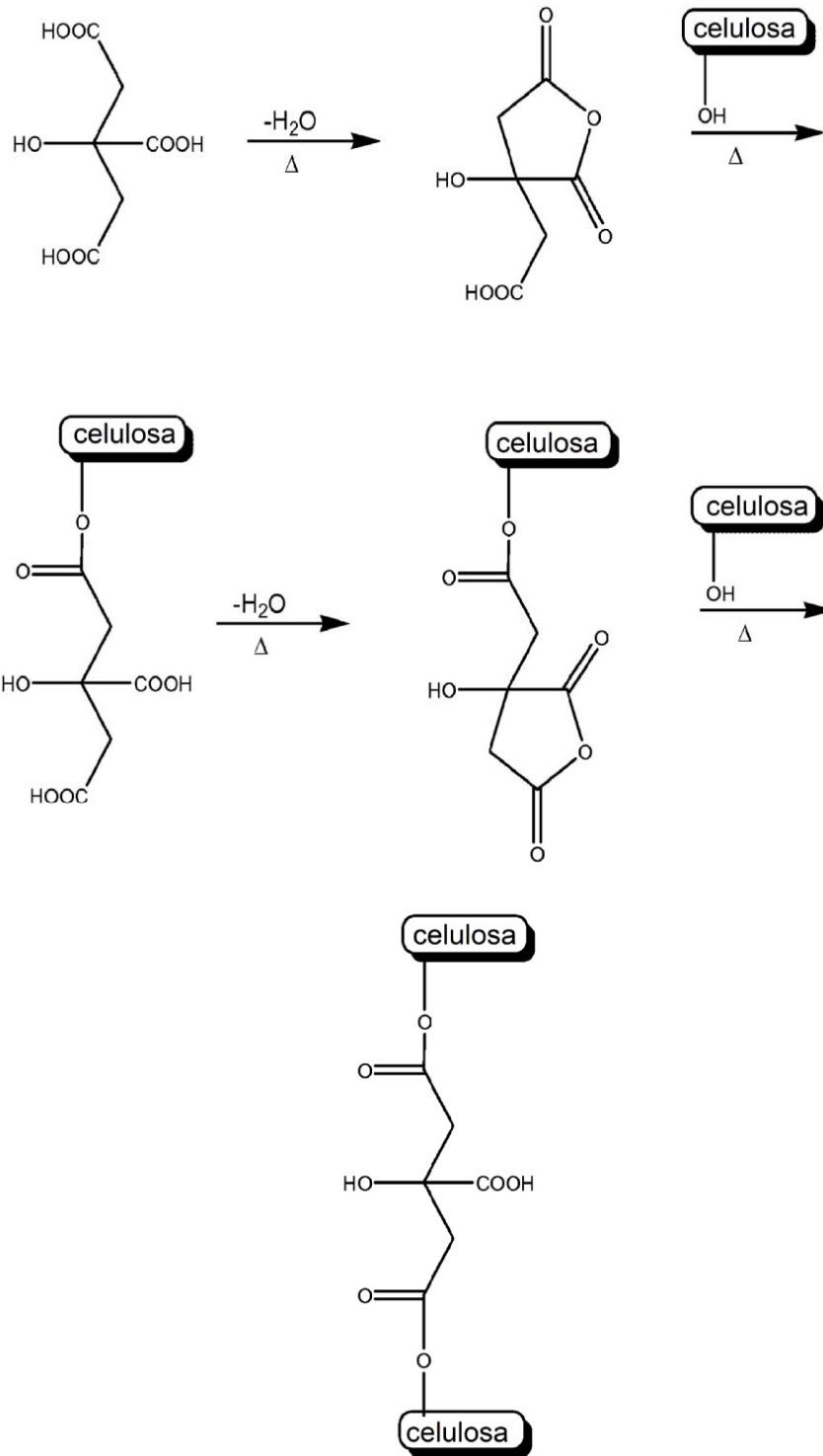


FIG. 1

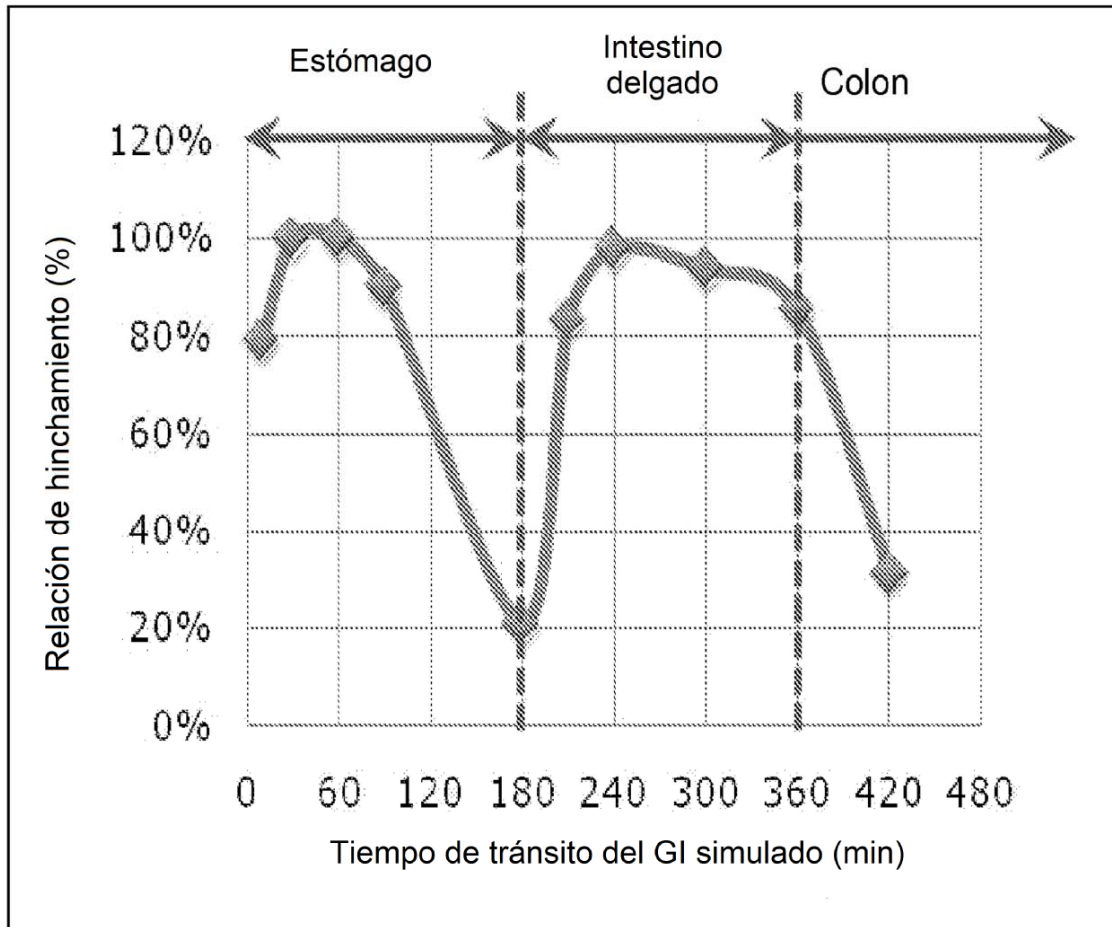


FIG. 2

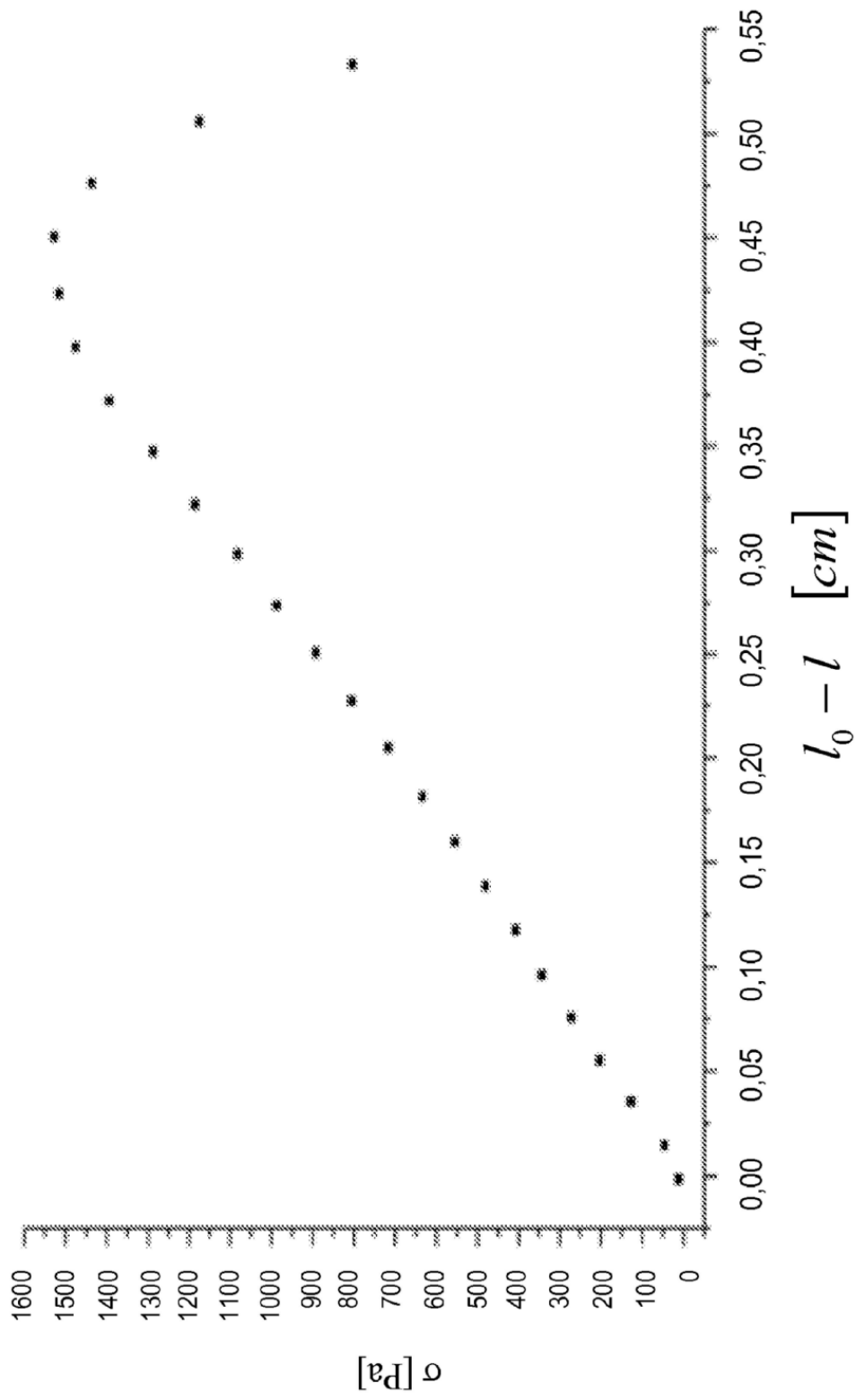
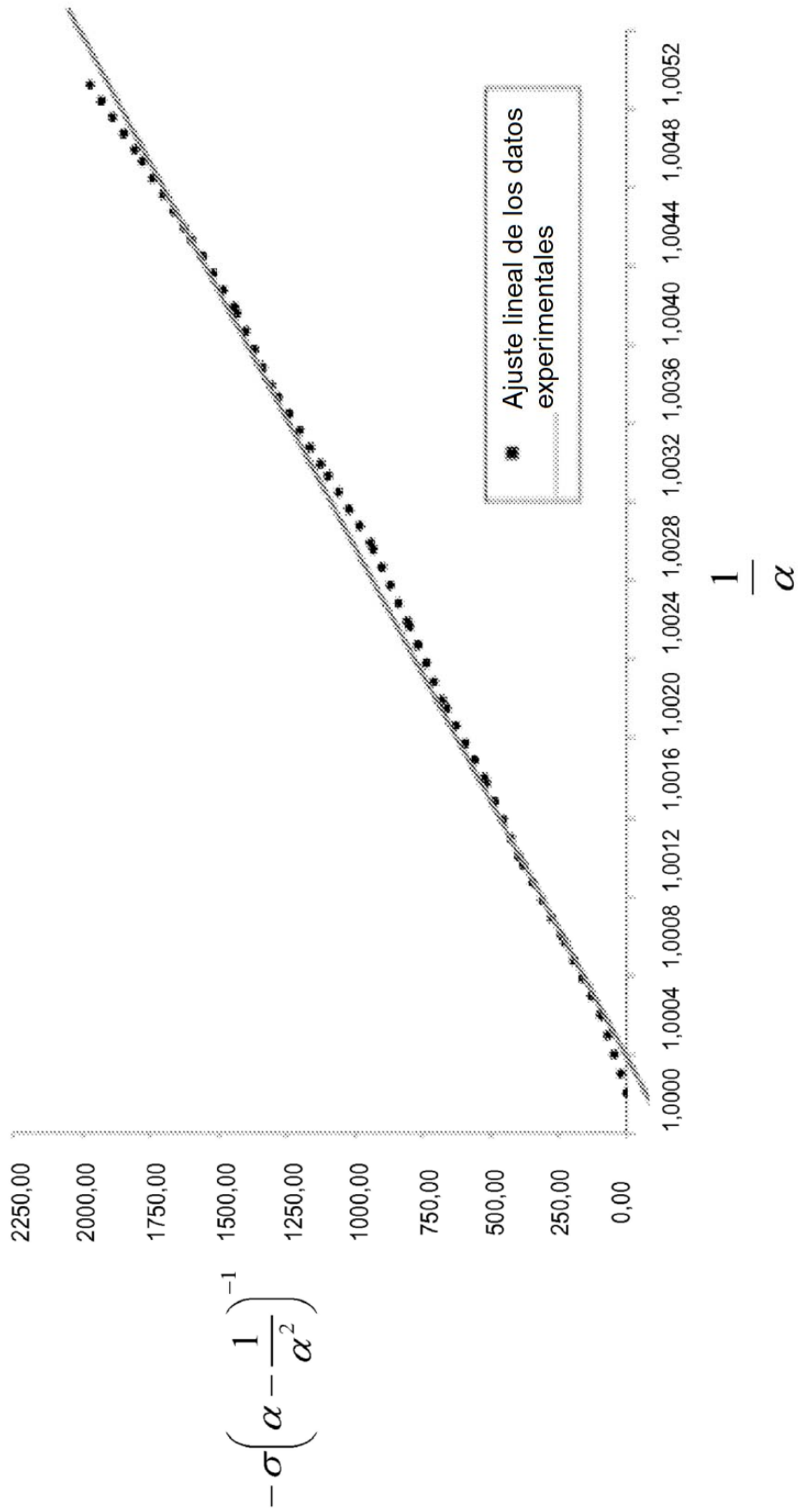


FIG. 3



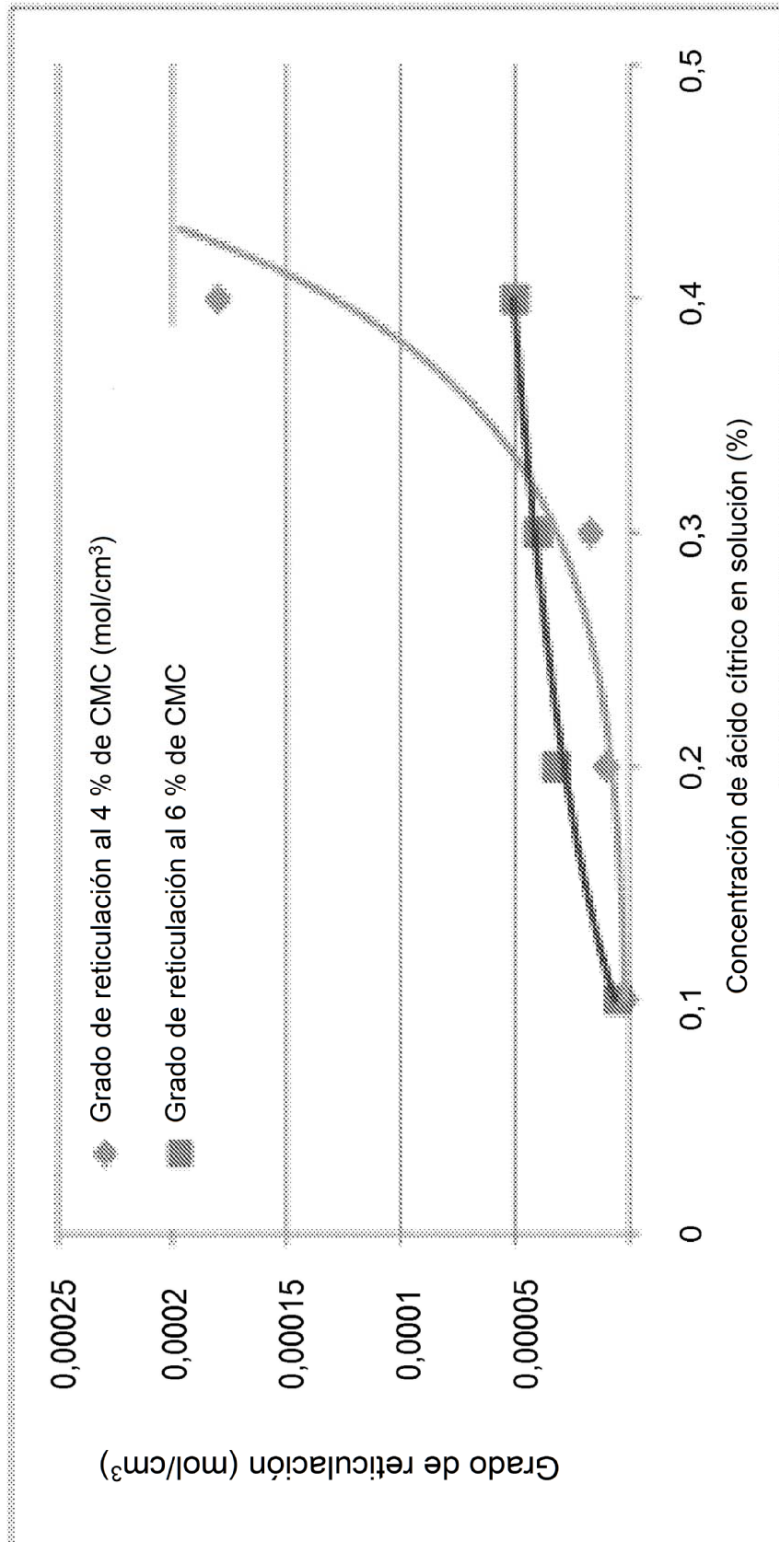


FIG. 5

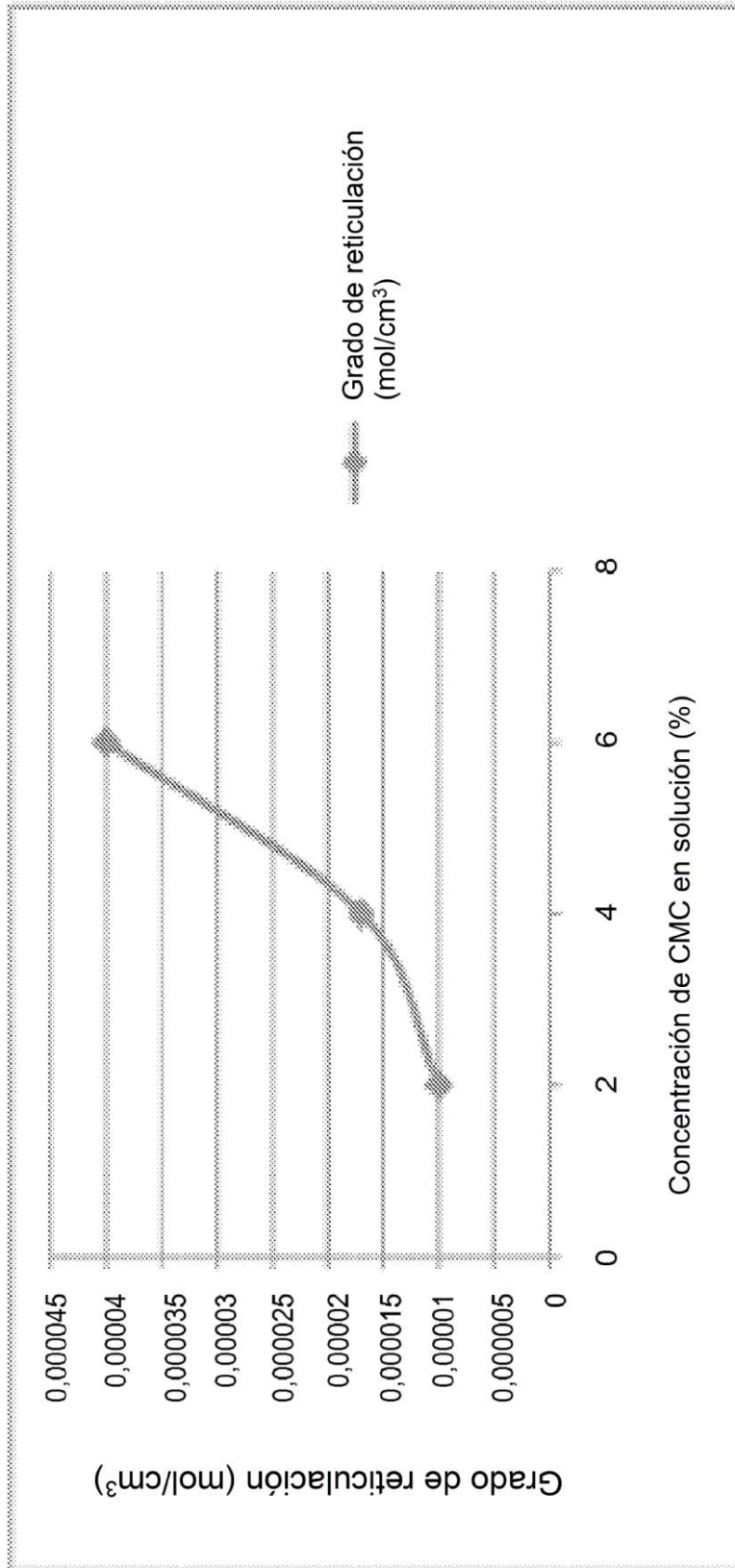


FIG. 6

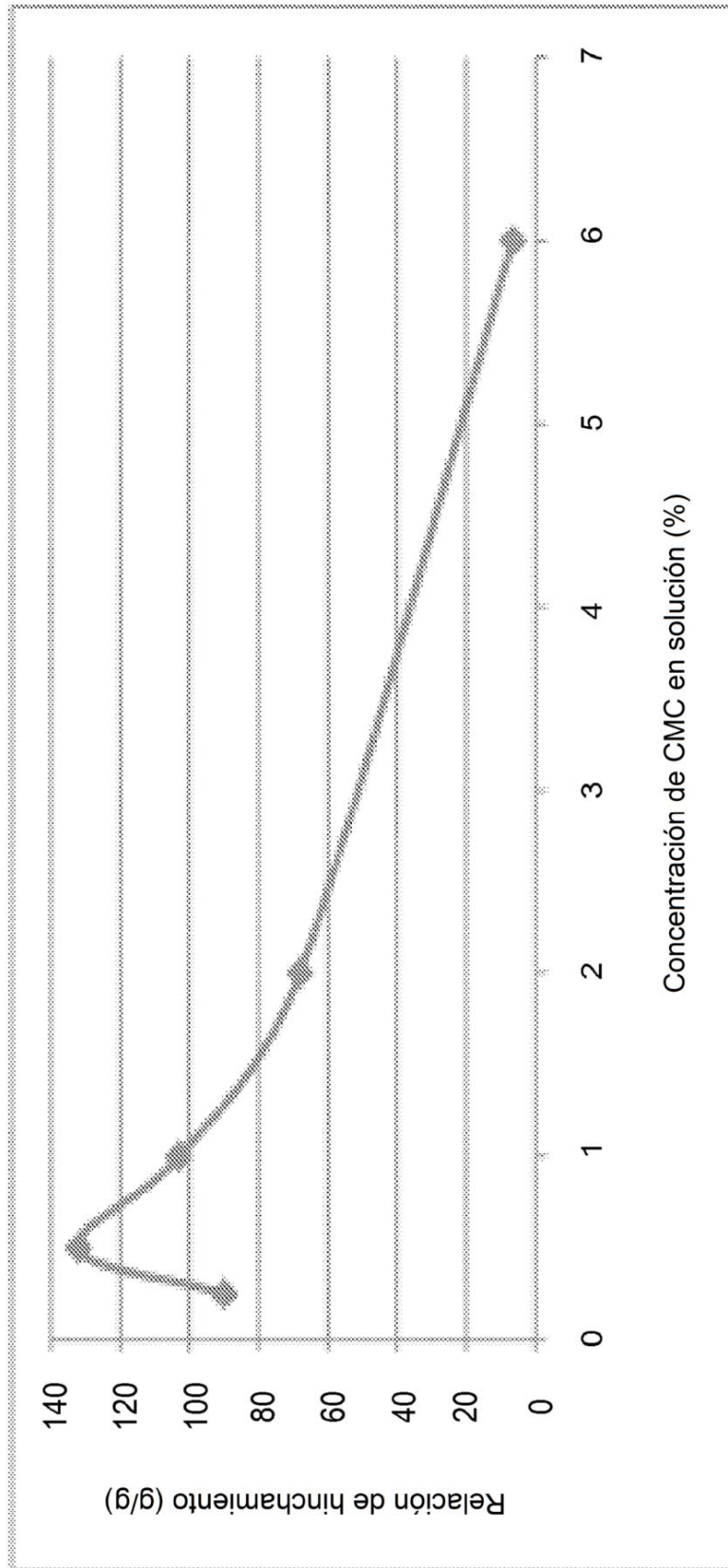


FIG. 7

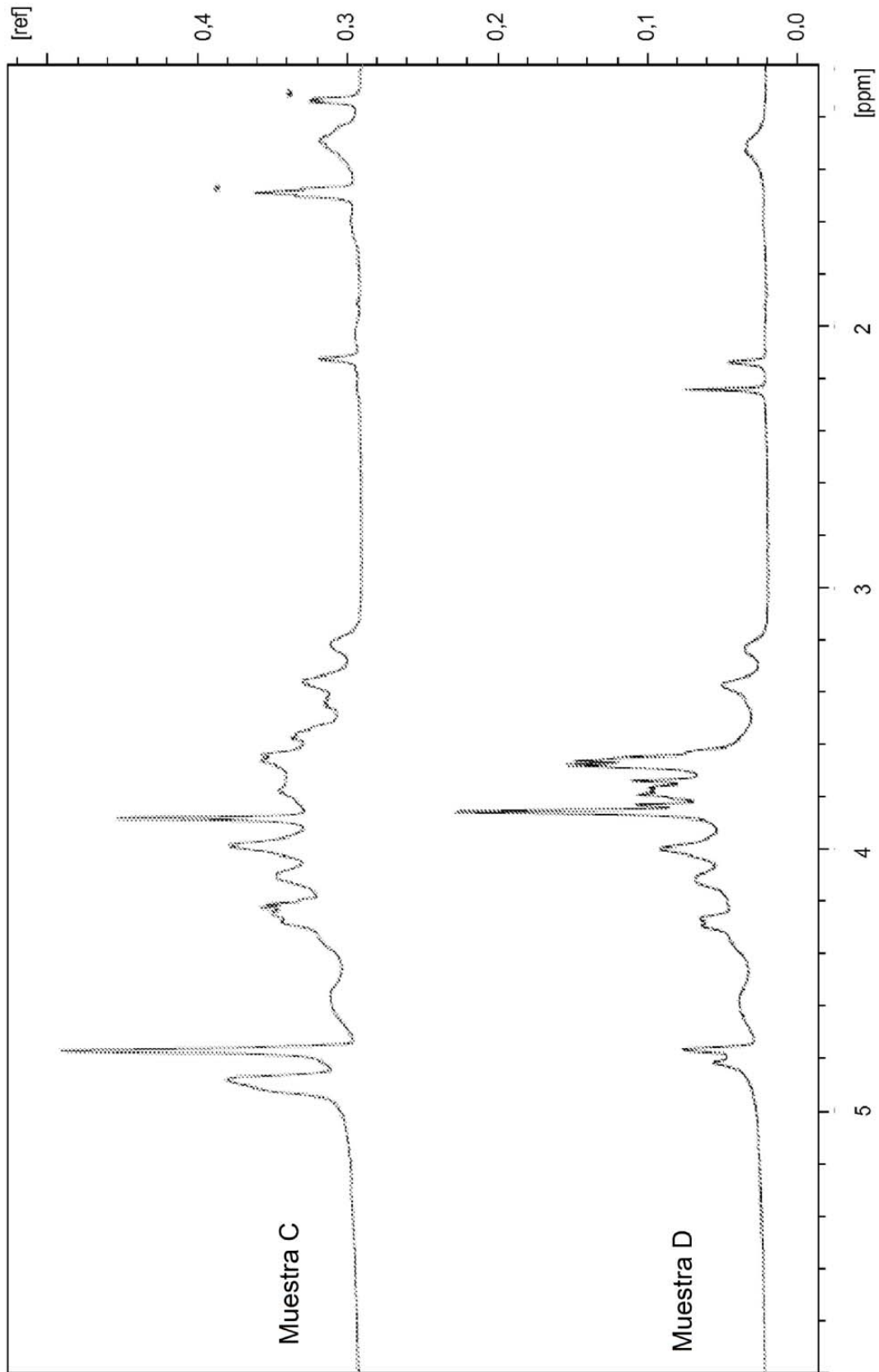


FIG. 8

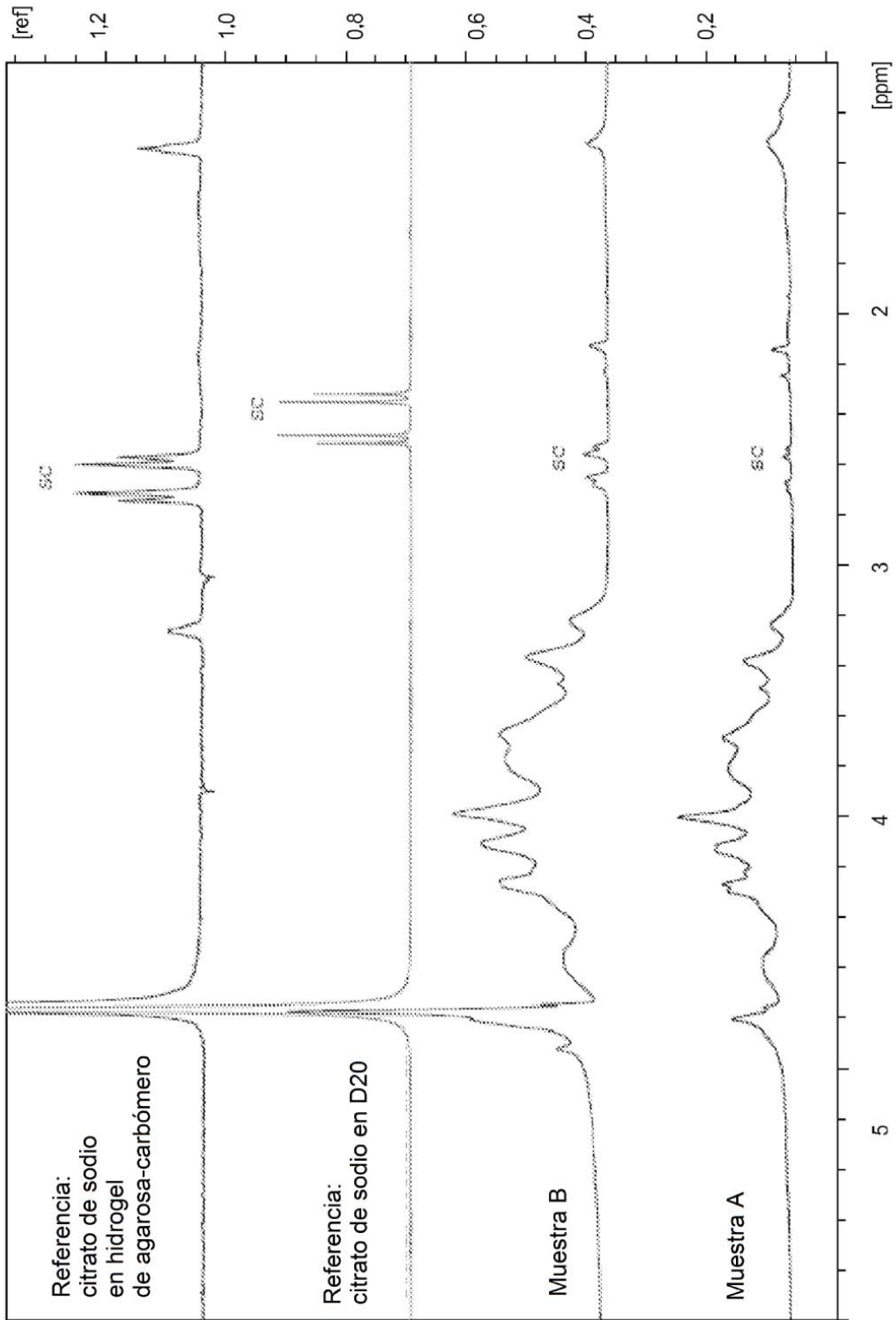


FIG. 9

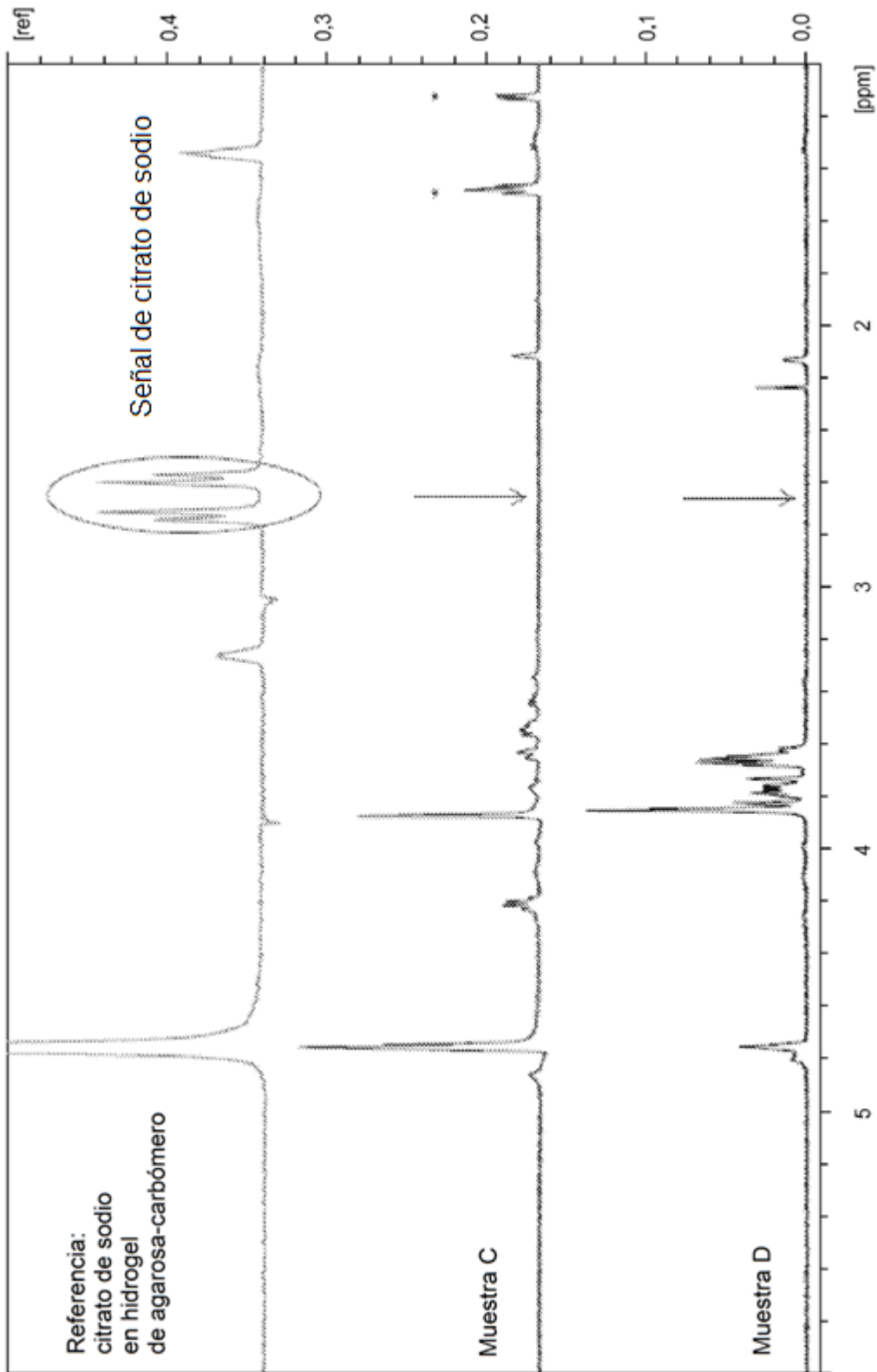


FIG. 10

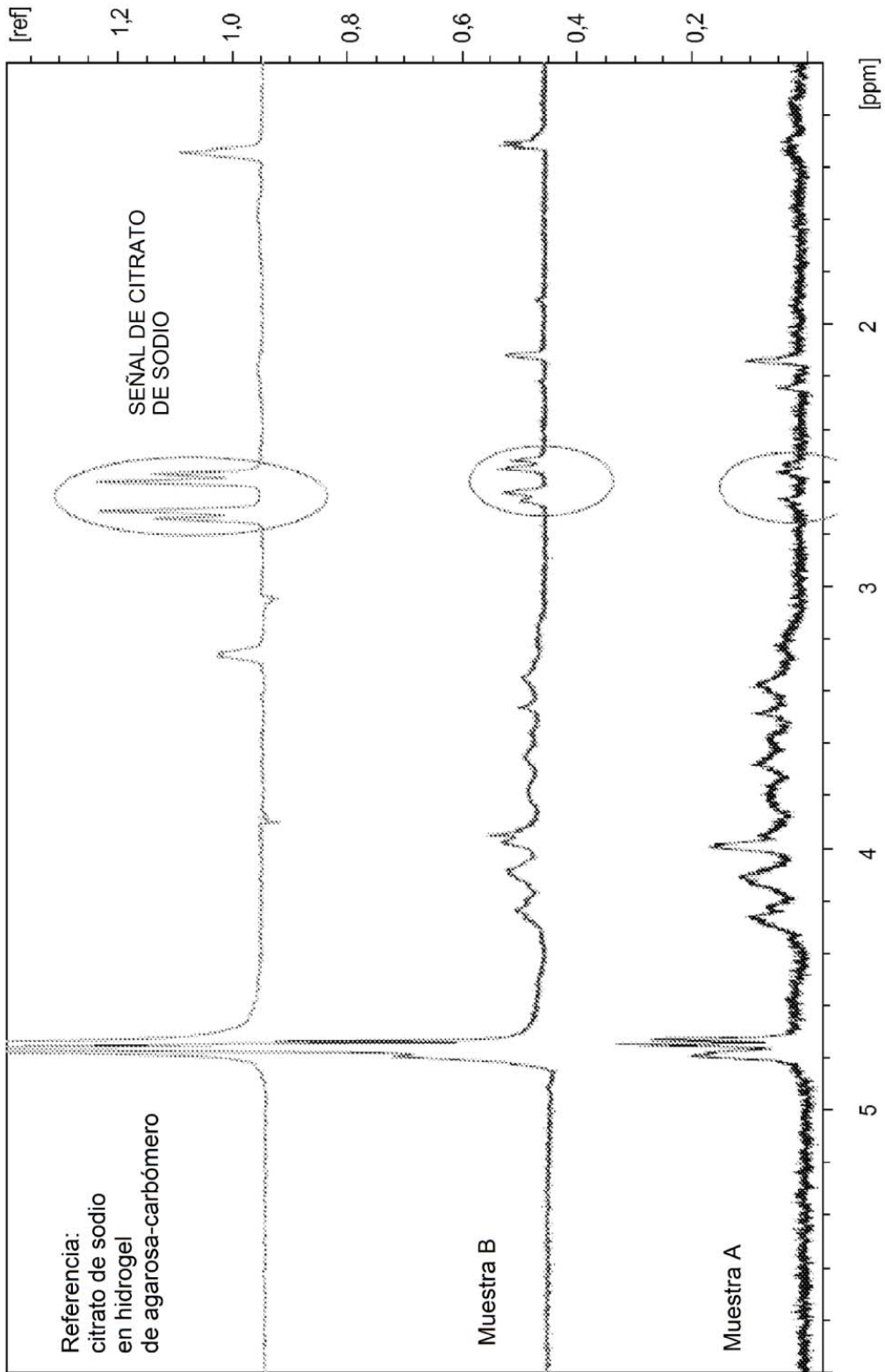


FIG. 11

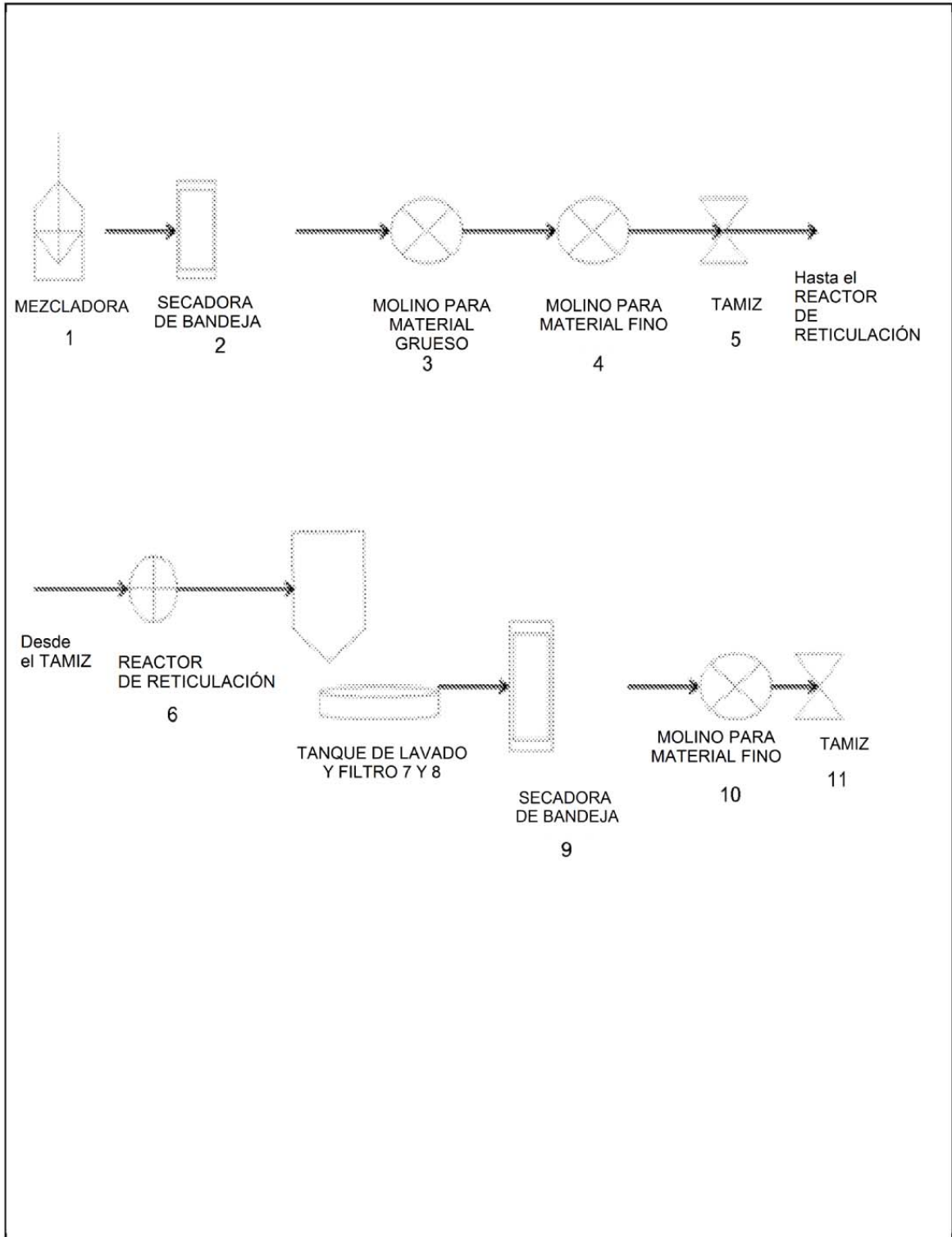


FIG. 12

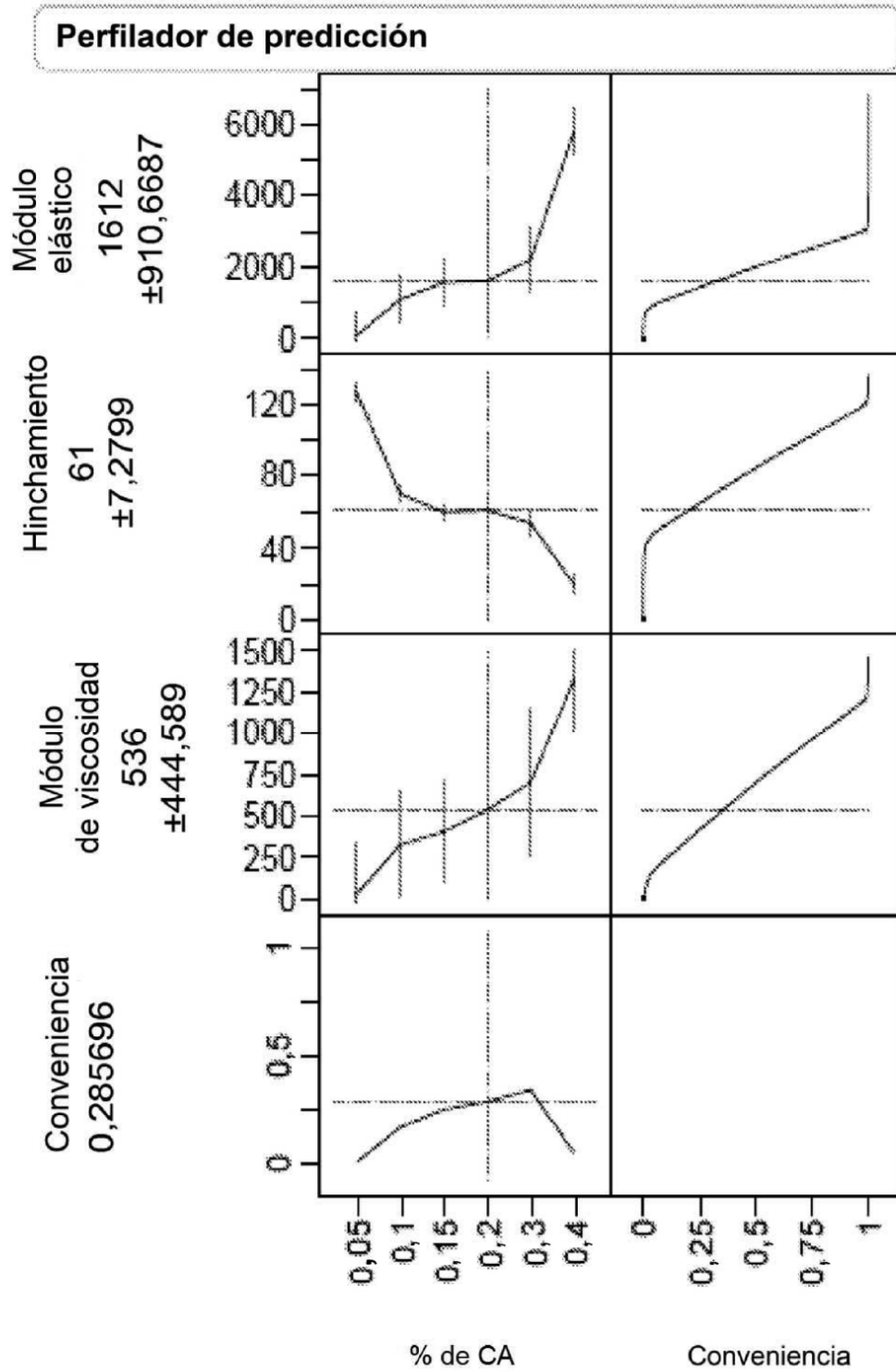


FIG. 13