

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 978**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2015 PCT/EP2015/068501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16023923**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2015 E 15756375 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3188717**

54 Título: **Formulación que comprende partículas**

30 Prioridad:

**11.08.2014 EP 14180566**

**06.09.2014 EP 14183861**

**07.07.2015 EP 15175571**

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

**23.07.2020**

73 Titular/es:

**PERORA GMBH (100.0%)**

**Im Neuenheimer Feld 518**

**69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**VETTER, DIRK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 774 978 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

Formulación que comprende partículas

**Campo**

La presente invención se refiere a composiciones orales para el suministro de agentes bioactivos al tracto gastrointestinal.

5 **Antecedentes**

En el campo del suministro de fármacos orales es interesante desarrollar formas de dosis gastrorretentivas para sustancias bioactivas. Las sustancias asociadas con la bioactividad son típicamente compuestos sintéticos, denominados moléculas pequeñas. A menudo tales compuestos sintéticos requieren una lenta liberación de su forma de dosis después de la administración oral para minimizar los efectos secundarios y maximizar la eficacia. Para este propósito, las sustancias farmacológicas pueden incorporarse en una matriz que comprende lipídicos. Debido a la naturaleza hidrófoba de los componentes lipídicos de tal formulación, puede liberarse una sustancia bioactiva lipófila o anfifílica más lentamente dentro del lumen gastrointestinal en comparación con una matriz de tableta estándar que comprende excipientes altamente solubles en agua. Debido al hecho de que la liberación de una matriz de liberación sostenida puede continuar durante el curso de hasta seis u ocho horas, pero el tiempo del vaciado gástrico típico está limitado a solo dos horas, existe la necesidad de diseñar propiedades gastrorretentivas en tal formulación de lenta liberación con el fin de maximizar el tiempo efectivo para el suministro del fármaco. La gastrorretención puede lograrse haciendo la formulación mucoadhesiva. Un sistema mucoadhesivo gástrico unirá la mucosa de la pared gástrica y prolongará el tiempo de residencia del sistema, proporcionando un período de liberación más prolongado. Se ha tratado la combinación de propiedades mucoadhesivas y la matriz lipídica de lenta liberación. El documento US 2006/0134144 detalla las composiciones mucoadhesivas para la solubilización de fármacos insolubles. Aquí, los compuestos farmacéuticos se formulan con monoglicéridos y aceite. El documento WO 03/037355 de Reckitt Benckiser Healthcare menciona composiciones de poliacrilato para usarse en la protección de la mucosa. Además del polímero mucoadhesivo, tales composiciones comprenden Vitaminas y aceite. El documento EP 0580861 de Nippon Shinyaku Company reivindica una cápsula de liberación sostenida para adhesión en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas duras se rellenan con la sustancia farmacológica, polímero de adhesión y polímeros de relleno y parafina líquida. El documento US 5,571,533 de Recordati describe composiciones mucoadhesivas de liberación controlada para administración oral de la sustancia farmacológica furosemida. En esta patente, los gránulos lipídicos de furosemida se recubrieron con polímeros mucoadhesivos. El documento US 6,368,635 de Takeda Chemical Industries describe matrices que se adhieren a la mucosa gastrointestinal. El triglicérido de alta fusión se mezcló con la sustancia farmacológica y el polímero de ácido acrílico, y se prepararon formas de dosificación sólida con propiedades mucoadhesivas. A partir de la investigación reciente en el área de la antiobesidad, ha emergido que los triglicéridos o sus productos de degradación digestiva, ácidos grasos libres, pueden actuar como sustancias bioactivas por derecho propio. Por ejemplo, está bien documentado que la infusión de ácido láurico o ácido oleico dentro del duodeno por medio de un tubo de alimentación proporciona una fuerte señalización de saciedad. En consecuencia, existe una necesidad de proporcionar formulaciones de liberación sostenida de ácidos grasos libres.

35 El documento US2003/161885 A1 describe una composición para ingesta oral para generar un efecto de saciedad duradero, que comprende al menos una sustancia que aumenta la viscosidad de un líquido (ácidos grasos que tienen una cadena de carbono en el rango de C10 a C20), y al menos otro compuesto que aumenta el tiempo de retención de la sustancia que aumenta la viscosidad en el estómago (por ejemplo, alginato, metilcelulosa, etc.). La composición está en forma de polvo, granulación, compacta, granulado, tableta, cápsula, solución, dispersión o puré. Para preparar la composición, el ácido graso y la sustancia que aumenta la viscosidad se mezclan y se granulan.

El documento WO 2011/136975 A1 describe un método y sistema para desplegar la información de la banda gástrica, y más específicamente la información de la banda gástrica que pueda soportar el ajuste de una banda gástrica. El ajuste de la banda gástrica puede depender de varias piezas de datos. Tales datos pueden incluir la fecha del estado de saciedad.

45 Los enfoques no invasivos alternativos para el tratamiento de obesidad pueden inferir saciedad o la sensación de llenado o satisfacción a través de una variedad de diferentes composiciones ingeribles tales como sistemas de gelificación o ciertas composiciones nutrientes.

Mientras que para las bandas gástricas, la información del estado de saciedad puede ser relevante para que el profesional de la salud monitoree la eficacia del dispositivo, para las composiciones de saciedad no invasivas puede ser útil recoger y presentar la información del estado de saciedad con el fin de soportar la administración de la composición que induce saciedad y para aumentar el cumplimiento.

50 Tal información del estado de saciedad se recopila convencionalmente como documentos escritos a mano, o como entrada de datos mecanografiados en hojas de cálculo o formularios informáticos. Más preferiblemente, tales datos de estado de saciedad pueden recopilarse en tiempo real por medio de una aplicación de software que se ejecuta en una computadora

o un dispositivo móvil tal como un teléfono inteligente o un dispositivo portátil.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método efectivo para suministrar ácidos grasos al tracto gastrointestinal. Un objeto más es proporcionar medios para el suministro de tales ácidos grasos y lípidos a regiones específicas dentro del tracto gastrointestinal, tal como el estómago o el duodeno. Un objeto más es proporcionar composiciones, formas de dosificación y/o formulaciones que son útiles para el suministro oral de ácidos grasos y lípidos con base en los ácidos grasos. Incluso un objeto más es proporcionar un tratamiento para la obesidad que motiva la adherencia a la terapia y motiva al paciente a cumplir con un régimen de administración prescrito.

Los objetos adicionales serán evidentes sobre las bases de la siguiente descripción, incluyendo los ejemplos y las reivindicaciones de patente.

## 10 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una partícula ingerible con un diámetro de tamiz en el intervalo de 0,05 a 3 mm, que comprende un componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, un primer componente lipídico, y opcionalmente un aminoácido, una vitamina, y/o un micronutriente. El primer componente lipídico comprende un componente de ácido graso de cadena media o larga. La relación en peso del primer componente lipídico con el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está en el intervalo de 0,5 a 5.

La partícula además se caracteriza en que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado dentro, y/o recubierto con, el componente lipídico.

El primer componente lipídico dentro de/a través del cual el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado o recubierto puede representar el núcleo activo de la partícula ingerible. La partícula además puede recubrirse con una capa de recubrimiento que comprende un segundo componente lipídico y/o un componente hidrófilo. Opcionalmente, la capa de recubrimiento está sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua.

Alternativamente, la partícula ingerible puede comprender un núcleo inerte, por ejemplo, compuesto de un material inerte, y el primer componente lipídico en/a través del cual el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado o recubierto puede diseñarse como una cubierta de recubrimiento del núcleo inerte. Además, la partícula además puede comprender una segunda capa de recubrimiento que cubre la primera capa. El segundo recubrimiento comprende un segundo componente lipídico y/o un componente hidrófilo. Opcionalmente, la segunda capa de recubrimiento está sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua.

Preferiblemente, el primer componente lipídico comprende al menos un compuesto de ácido graso de cadena media o larga con un intervalo de fusión por debajo de 37°C, ya sea *per se* o en estado hidratado.

En un aspecto más, la invención proporciona composiciones para administración oral que comprenden las partículas ingeribles o que preparan de éstas, tales como botellas, saquitos, paquetes de sobres, cápsulas o tabletas u otras unidades de dosificación.

En incluso un aspecto más, la invención proporciona el uso de las partículas y de las composiciones basadas en las partículas para la prevención y/o el tratamiento de obesidad, o una enfermedad o afección asociada con obesidad. Además, se proporciona el uso en la supresión del apetito, inducción de saciedad y/o reducción de peso corporal.

## Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una partícula ingerible con un diámetro de tamiz el intervalo de 0,05 a 3 mm, que comprende un componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, un primer componente lipídico, y opcionalmente un aminoácido, una vitamina, y/o un micronutriente. El primer componente lipídico comprende un compuesto de ácido graso de cadena media o larga. La relación en peso del primer componente lipídico con el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está en el intervalo de 0,5 a 5.

La partícula además se caracteriza en que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado dentro de, y/o recubierto con, el componente lipídico.

Para evitar dudas, se debe entender que la presencia del aminoácido, la vitamina, y/o el micronutriente las partículas de acuerdo con la invención (y/o mezclas para la preparación de tales partículas) es opcional en todas las modalidades, a menos que se afirme explícitamente lo contrario. Esto significa que, como se utilicen la presente, los listados que incluyen el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente simplemente se refieren a modalidades específicas en donde los aminoácidos, vitaminas y/o micronutrientes están presentes, a pesar de que no se excluyen esas modalidades sin estos componentes opcionales.

Además, la incorporación del aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente dentro de las partículas de la invención es independiente entre sí; es decir, las partículas pueden estar libres de todos sus componentes, comprender solamente uno, dos, o tres de los cuatro, o pueden comprender los cuatro.

5 Se debe entender que, como se utiliza la presente, los términos 'un' o 'uno, una' o 'el, la' con las características descritas en su forma singular no excluyen una pluralidad de las características respectivas. A menos que se manifieste explícitamente o aparte se describa, las expresiones tales como "un aminoácido", "una vitamina", "el micronutriente", "el polímero" o similar se seleccionan solamente por razones de simplicidad y prevén abarcar uno o más aminoácido(s), vitamina(s), micronutriente(s), polímero(s) etc.; por ejemplo, en la forma de mezclados, o mezclas, dos o más de los componentes respectivos.

10 Los inventores han encontrado que las partículas ingeribles como se definen en la presente, y en particular las composiciones orales que comprenden o se preparan de una pluralidad de las partículas, son capaces de efectivamente inducir saciedad, de suprimir el apetito, y por lo tanto pueden utilizarse para prevenir o tratar obesidad o afecciones asociadas con la obesidad; por ejemplo, mediante el uso de las partículas ingeribles como se definen la presente y/o composiciones que comprenden o se preparan de una pluralidad estas partículas para la reducción del peso corporal. Sin  
15 desear unirse a ninguna teoría, actualmente se cree que después de la administración oral, el ácido graso o éster de ácido graso comprendido en la partícula se suministra más efectivamente en la mucosa del tracto gastrointestinal, tal como el estómago o el duodeno, en virtud de que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, que puede ser instrumental en la provisión de una interacción prolongada o aparte aumentada del material de ácido graso con estructuras objetivo en la mucosa. Además, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua puede ser instrumental en  
20 la provisión de una interacción prolongada o aparte aumentada del aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente (si están presentes) con las estructuras objetivo en la mucosa.

Posiblemente, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua prolonga la integridad de la partícula después de la ingestión en comparación con una partícula lipídica sin el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua. La integridad prolongada de la partícula que contiene el lípido puede dar como resultado en un vaciado  
25 gástrico más rápido de las partículas y por consiguiente una más rápida interacción de los ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos derivados de la partícula con la mucosa intestinal. La integridad prolongada de la partícula que contiene lípido también puede dar como resultado en el suministro de ácidos grasos o ésteres de ácido graso a partes más distales del intestino delgado tal como el yeyuno o íleo.

Posiblemente, el componente hinchable en agua o soluble en agua aumenta el grado de digestión de un componente lipídico de por el contrario grado de digestión limitada tal como una grasa dura tal como por ejemplo triestearina. En un estudio de alimentación de ratas publicado, se encontró que la triestearina (Dynasan® 118, intervalo de fundición 72-75°C) proporciona un contenido energético de solamente 3 kcal/g, correspondiente a una verdadera digestión del ácido esteárico de la triestearina de solamente 0,15 g/g independiente del insumo. Posiblemente, el componente polimérico hinchable con  
30 agua o soluble en agua mejora las propiedades de humectación de superficie de la partícula y/o facilita el acceso del agua y el ácido biliar y la posterior emulsión e hidrólisis mediada por la lipasa del lípido.

Posiblemente, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua proporciona a la partícula propiedades mucoadhesivas, en particular en combinación con una integridad prolongada de la partícula.

Como se utiliza en la presente, una partícula ingerible es una partícula que es en principio adecuada para ingestión oral, o administración oral. Una partícula que en virtud de su composición, tamaño y morfología sería adecuada como un  
40 componente alimenticio o un componente de una composición farmacéutica para uso oral es un ejemplo de una partícula ingerible.

La partícula tiene un diámetro de tamiz en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 3 mm, que significa que normalmente pasaría a través de un tamiz con una abertura o tamaño de abertura de aproximadamente 3 mm, pero no a través de un tamiz con una abertura o tamaño de abertura de aproximadamente 0,05 mm o menor. La  
45 partícula también puede tener un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,0, tal como aproximadamente 0,25 ± 0,20 mm, aproximadamente 0,5 ± 0,25 mm, aproximadamente 1,0 ± 0,25 mm, aproximadamente 1,5 ± 0,25 mm, o aproximadamente 2,0 ± 0,25 mm, respectivamente. Dentro de una composición que comprende una pluralidad de partículas de acuerdo con la invención, estos tamaños de partícula deberán interpretarse para caracterizar los diámetros de tamiz medios de masa preferidos de  
50 las partículas ingeribles.

El componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua es un material polimérico hidrófilo o anfifílico capaz de disolverse o hincharse en un entorno acuoso. El material puede comprender un compuesto mucoadhesivo o mezcla de compuestos mucoadhesivos, o puede ser capaz de inducir mucoadhesividad a la partícula. Si es una mezcla, también puede comprender uno o más constituyentes que por sí mismos no son hinchables en agua o mucoadhesivos, mientras la

mezcla sea hinchable en agua.

Como se utiliza en la presente, hinchable en agua, o en un entorno acuoso, típicamente significa que el volumen aumenta de un cuerpo sólido causado por un flujo, o proceso de difusión del agua acompañado por hidratación, es decir, humectación y absorción de la humedad.

- 5 El componente polimérico soluble en agua es un polímero hidrófilo o anfifílico de una solubilidad en agua de al menos 1 mg/L.

La prolongación de la integridad de la partícula es la prolongación de tiempo durante la incubación bajo condiciones *in vivo* o simuladas *in vivo* en las cuales la mayor parte (más del 50%) de las partículas no se reduce en volumen o masa o se funde en gotitas. La integridad de la partícula puede fácilmente inferirse por inspección visual a simple vista o por medio de un microscopio o a través de tecnología de procesamiento de imágenes, incluyendo procesamiento de imágenes microscópicas, y el posterior procesamiento de la imagen ayudado por computadora.

10 La mucoadhesividad es la capacidad de adherirse a una mucosa, o membrana mucosa. Están disponibles varios métodos convencionales para determinar la mucoadhesividad, tales como las mediciones de la resistencia a la tensión, elipsometría, o mediciones reológicas (D. Ivarsson *et al.*, *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 92, páginas 353-359, 2012). A pesar de que estos métodos pueden no proporcionar valores absolutos para la mucoadhesividad como tal, indican la presencia y la magnitud relativa de la mucoadhesividad de un material.

15 Para determinar la mucoadhesividad en el contexto de la invención, se prefiere utilizar un método de película de caída de líquido modificado (escrito entre otros métodos en *Mucoadhesive drug delivery systems*, Carvalho F.C. *et al.*, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 46 (2010)). De acuerdo con el método, la membrana mucosa seleccionada (por ejemplo, de estómago de puerco) se coloca en un plato Petri junto con fluido gástrico simulado a una temperatura controlada de 37°C. El plato Petri se coloca en una mesa que se somete a un movimiento pendular. Tanto el movimiento pendular como el volumen del regulador del pH se seleccionan de tal forma que corran ondas del regulador de pH continuamente sobre la superficie del tejido de la mucosa. En el método de película con líquido en caída, se obtiene una agitación similar bombeando el regulador del pH sobre el tejido de la mucosa inclinado a un ángulo de 45°. La cantidad de partículas que quedan en la membrana de la mucosa después de un intervalo de tiempo especificado puede cuantificarse por varios métodos. Por ejemplo, las partículas pueden contarse, opcionalmente utilizando un vidrio de aumento o microscopio, o pueden recolectarse, secarse y medirse gravimétricamente.

20 En el contexto de la invención, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua puede tener, o inducir, suficiente fuerza mucoadhesiva para causar el acoplamiento a una membrana mucosa después del contacto, y causar que la partícula uno de sus componentes permanezca acoplada durante un periodo de tiempo que es significativamente más largo que un material que no es mucoadhesivo, tal como un triglicérido sólido o un polímero lipófilo, por ejemplo, politetrafluoroetileno. En una modalidad preferida, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua comprende un polímero mucoadhesivo. En particular, puede comprender al menos un material polimérico seleccionado de poli(carboxilatos), quitosano, ésteres de celulosa, y, goma xantana.

25 En una modalidad preferida más, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua es una fibra vegetal. En el contexto de la invención, una fibra vegetal incluye componentes individuales seleccionados de fibras vegetales o derivados de ésta, así como sus mezclas. Por ejemplo, un componente polimérico adecuado sellable con agua o soluble en agua es cáscara de psilio, o fibras de cáscara de semilla de psilio, también referido como cáscara de psilio o simplemente psilio. Las cáscaras de semilla de psilio son capas de semillas de las semillas de *Plantago ovata*, también conocida como Desert Indianwheat o Blond Psilio. Un componente principal de la cáscara de semilla de psilio es soluble pero con fibras de polisacárido no ingeribles que son altamente hinchables en agua. El psilio se conoce como la fuente de fibra dietética y como un laxante ligero o ablandador de heces.

30 Si se utiliza un poli(carboxilato), preferiblemente se selecciona de poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, y poli(ácido hidroxietil metacrílico), de ácido alginico o pectina o carboximetilcelulosa. El éter de celulosa se selecciona preferiblemente de hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (también conocida como hiprolosa), hidroxipropil metilcelulosa (también conocida como hipromelosa), y metilcelulosa. Si se utiliza un polímero y iónico tal como un poli(carboxilato) y/o una carboximetilcelulosa, ésta puede parcial o completamente neutralizarse, preferiblemente como sal de sodio o potasio, más preferiblemente como la sal de sodio. Además, el material polimérico puede estar al menos parcialmente reticulado.

35 En una modalidad preferida más, el polímero mucoadhesivo es un copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico, o de ácido acrílico o metacrílico y ácido maleico. El copolímero puede reticularse con pequeñas cantidades de un poliéter de polialquenilo. Tales copolímeros son altamente hidrófilos y capaces de absorber grandes cantidades de agua lo que causa su expansión.

Particularmente adecuados para llevar a cabo la invención son, por ejemplo, los carbómeros. Las resinas de carbómero son polímeros de alto peso molecular a base de ácido acrílico reticulado. Las versiones comerciales de los carbómeros se venden, como, por ejemplo, Carbopol®, Noveon®, Pemulen®, Polygel®, Synthalen®, Acritamer® o Tego Carbomer®. La mayor parte de estas marcas incluyen varios grados de carbómero.

5 Por ejemplo, las series del polímero Carbopol® abarcan homopolímeros, copolímeros, interpolímeros como se ejemplifica por Carbopol® Aqua SF-1 (copolímero de acrilato, un copolímero de acrilato ligeramente reticulado), Carbopol® Aqua SF-2 (polímero reticulado-4 de acrilato), Carbopol® Aqua CC (polímero reticulado de polyacrilato-1), Carbopol® 934 (carbómeros, homopolímero de acrilato reticulado con éteres de sacarosa), Carbopol® 940 (carbómero), Carbopol® 941 (carbómero), Carbopol® 971P (carbómero, ligeramente reticulado con alil pentaeritritol), Carbopol® 71G (una forma  
10 granular de flujo libre Carbopol® 971P para usarse en formulaciones de compresión directa), Carbopol® 974P (carbómero, altamente reticulado), Carbopol® 980 (carbómero), Carbopol® 980 (carbómero), Carbopol® 981 (carbómero, alil pentaeritritol reticulado), Carbopol® 1342 (acrilatos/ de polímero reticulado de alquil acrilato de C10-30, copolímero de ácido acrílico y alquil acrilato de C10-C30 con alil pentaeritritol), Carbopol® 1382 (acrilatos/ polímero reticulado de alquil acrilato de C10-30, copolímero de ácido acrílico y alquil acrilato de C10-C30 reticulado con alil pentaeritritol), Carbopol®  
15 2984 (carbómero), Carbopol® 5984 (carbómero), Carbopol® Ultrez 10 (carbómero), Carbopol® Ultrez 20 (acrilatos/copolímero reticulado de alquil acrilato de C10-30), Carbopol® Ultrez 21 (acrilatos/copolímero reticulado de alquil acrilato de C10-30), Carbopol® Ultrez 30 (carbómero), Carbopol® ETD 2001, Carbopol® ETD 2020 (acrilatos/copolímero reticulado de alquil acrilato C10-C30, interpolímero que contiene un copolímero de bloque de polietilenglicol y un éster de ácido alquilo de cadena larga), Carbopol® ETD 2050 (carbómero).

20 Se prefieren los grados poliméricos aprobados para uso farmacéutico, tales como los que cumplen con una monografía de la farmacopea, tal como la monografía de "Carbómero" de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 8) o las monografías en la Farmacopea de EUA/Formulario Nacional (USP-NF) con los títulos, "Carbómero 910", "Carbómero 934", "Carbómero 934P", "Carbómero 940", "Carbómero 941", "Homopolímero Carbómero", "Copolímero Carbómero", "Interpolímero Carbómero", o "Carbómero 1342".

25 También son particularmente adecuados los policarbófilos (USP-NF), que representan polímeros de ácido acrílico de alto peso molecular reticulados con divinil glicol. Estos proporcionan excelentes propiedades de bioadhesividad. Un ejemplo de un grado preferido de policarbófilo es NOVEON® AA-1.

Opcionalmente, los componentes poliméricos hinchables en agua o solubles en agua comprenden al menos un polisacárido aprobado para uso oral como excipiente o aditivo alimenticio o ingrediente alimenticio. El al menos un  
30 polisacárido puede seleccionarse de los grupos de polisacáridos catiónicos, polisacáridos aniónicos y polisacáridos no iónicos.

Los polisacáridos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, quitosano, polisacáridos modificados por medio de grupos de amonio cuaternario (por ejemplo, goma guar catiónica, celulosa catiónica, hidroximetilcelulosa catiónica y almidón catiónico), sus derivados, o mezclas de dos o más de éstos.

35 Alternativamente, el polisacárido catiónico es un material polimérico con grupos amino básicos que están al menos parcialmente protonados en un entorno neutro. El polisacárido catiónico puede ser provisto o incorporarse como una base libre, como una forma de sal cuantitativamente protonada, o cualquier mezcla de las dos formas.

La forma de "base libre" se refiere un polímero tal como poliglucosamina (quitosano) que comprende cadenas laterales de amino en la forma base, por ejemplo -NH<sub>2</sub>. La "forma de sal" se refiere un polímero tal como poliglucosamina (quitosano) que comprende cadenas laterales amino en la forma de sal, por ejemplo -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> para sales de cloruro de grupos amonio. Se entiende que la forma de sal puede referirse a mezclas de sales, por ejemplo, la forma de sal puede estar compuesta de mezclas de diferentes sales tales como -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> y -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>CH<sub>3</sub>-COO<sup>-</sup>. "Cualquier mezcla de las dos formas" se refiere a un material polimérico que comprende grupos amino, en donde una fracción de los grupos amino está presente en la forma de base libre, por ejemplo, como -NH<sub>2</sub> para grupos amino primarios, y una fracción de estas cadenas laterales está  
45 presente en la forma de sal, por ejemplo -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>. Por ejemplo, tal mezcla puede ser referida como la sal de cloruro parcial de quitosano.

El "quitosano" para el propósito de la invención se define como quitosano derivado de hongos o derivado por la desacetilación de quitina, en donde el grado promedio de desacetilación es preferiblemente mayor de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 90%, o más de aproximadamente 95%, respectivamente.  
50 El grado de desacetilación se refiere al porcentaje de grupos amino de quitina que están desacetilados. Un quitosano particularmente preferido se deriva de biomasa fúngica, seleccionada del grupo que consiste de *Candida Guillermondii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, y sus combinaciones, el quitosano que contiene material con más de 85% desacetilación de grupos N-acetilo en la quitina y que exhibe una viscosidad menor de 25 centipoises (mPa.s) a 25°C en 1% de ácido acético acuoso.

Los polisacáridos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicosamino glicanos sulfatados que incluyen heparanos, heparansulfatos, heparinas; alginatos; propilenglicol alginatos; carragenanos; sulfato de celulosa; carboximetil celulosa; fucoidano; galactanos con contenido de ácido glucurónico o ácido galacturónico; condroitinas o sulfatos de condroitina, gomas gelano; hialuronanos y ácidos hialurónicos; almidones modificados tales como almidones de octenil succinato o monofosfatos de almidón, almidones oxidados o almidones carboximetilados; ácidos pécticos, pectinas, incluyendo pectinas amidadas, homogalacturonanos, galcturonanos sustituidos, ramnogalacturonanos, sus ésteres de metilo y etilo; porfiranos; galactanos sulfados; tragacanto o goma de karaya; gomas xantana y xilanos.

Un polisacárido de policarboxilato particularmente adecuado es ácido algínico. El ácido algínico es un copolímero lineal con bloques homopoliméricos de  $\beta$ -D-manuronato (M) (1-4)-enlazado y sus residuos de epímero  $\alpha$ -L-guluronato (G) C-5, respectivamente, covalentemente enlazados juntos en diferentes secuencias o bloques. Los monómeros pueden aparecer en bloques homopoliméricos de residuos G consecutivos (bloques G), residuos M consecutivos (bloques M) o residuos M y G alternativos (bloques MG).

El polisacárido aniónico puede incorporarse en la forma de un ácido libre, o como la forma de sal neutralizada del ácido, o como una mezcla de éstos, es decir, una sal parcialmente neutralizada. La forma de "ácido libre" se refiere a un material polimérico que comprende grupos ácidos en una forma de ácido protonado, no ionizado, por ejemplo  $-\text{COOH}$  o  $-\text{SO}_4\text{H}_2$ . La "forma de sal" se refiere un material polimérico con grupos ácidos en la forma ionizada, o la forma de sal, por ejemplo  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$  para sales de sodio de carboxilatos o  $-\text{SO}_4^{2-}2\text{Na}^+$  para sales de sodio de sulfatos. Se entiende que la forma de sal puede referirse a mezclas de sales, por ejemplo, la forma de sal puede estar compuesta de mezclas de sales  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$  y  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  o  $-\text{COO}^-\text{Ca}^{2+}-\text{COO}^-$ . "Cualquier mezcla de las dos formas" se refiere un material polimérico que comprende grupos ácidos, en donde una fracción de estos grupos está presente en la forma ácida no ionizada, por ejemplo, como  $-\text{COOH}$  para ácidos carboxílicos, y otra fracción de los grupos ácidos está presente en la forma de sal ionizada, por ejemplo  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$  para sales de sodio de ácidos carboxílicos. Por ejemplo, tal mezcla puede referirse como una sal de sodio parcial de ácido algínico.

Preferiblemente, el polisacárido aniónico es una fibra dietética aniónica. Las fibras dietéticas, para los propósitos de la invención, son polímeros carbohidratados con 10 o más unidades monoméricas que no son hidrolizables por enzimas endógenas en el intestino delgado de los humanos. Éstas típicamente representan polímeros carbohidratados que han sido obtenidos de materia prima alimenticia por medios físicos, enzimáticos o químicos, o polímeros carbohidratados sintéticos.

Preferiblemente, el polisacárido aniónico es ácido algínico, carboximetilcelulosa, hialuronano, alginato sódico, alginato de propilenglicol, carragenano, goma gelano, pectina, tragacanto o goma xantana. Particularmente preferido es que al menos un polisacárido aniónico sea carboximetilcelulosa, alginato sódico o alginato de proplenglicol, pectina, goma xantana, o hialuronano. Opcionalmente, se emplea una combinación de polisacáridos aniónicos, tal como alginato de sodio y xantana, o alginato de sodio y pectina.

Los polisacáridos pécticos (pectinas) son ricos en ácido galacturónico. Varios polisacáridos diferentes se han identificado y caracterizado dentro del grupo péctico. Los homogalacturonanos son cadena lineales de ácido D-galacturónico enlazado a  $\alpha$ -(1-4). Los galacturonanos sustituidos se caracterizan por la presencia de residuos adjuntos de sacárido (tales como D-xilosa o D-apiosa en los casos respectivos de xilogalacturonano y apiogalacturonano) que se ramifican de una estructura de residuos de ácido D-galacturónico. Las pectinas de ramnogalacturonano I (RG-1) contienen una estructura del disacárido de repetición: 4)- $\alpha$ -D-ácido galacturónico-(1,2)- $\alpha$ -L-ramnosa-(1). A partir de muchos de los residuos de ramnosa, las cadenas laterales de varios azúcares neutrales pueden ramificarse. Los azúcares neutrales son principalmente D-galactosa, L-arabinosa y D-xilosa, con los tipos y proporciones de azúcares neutrales que varían con el origen de pectina. Otro tipo de pectina estructural es ramnogalacturonano II (RG-II). La pectina aislada tiene un peso molecular de típicamente 60-130,000 g/mol, variando con el origen y las condiciones de extracción. En naturaleza, alrededor del 80% de los grupos carboxilo de ácido galacturónico se esterifican con metanol. Esta proporción se reduce a un grado variable durante la extracción de pectina. La proporción de ácido galacturónico esterificado a no esterificado determina el comportamiento de la pectina en aplicaciones alimenticias. Éste es el por qué se clasifican como pectinas de altas en éster frente a bajas en éster (pectinas cortas HM frente a LM), con más o menos la mitad de todo el ácido galacturónico esterificado. Las unidades de ácido galacturónico no esterificadas pueden ser ya sea ácidos libres (grupos carboxilo) o sales con sodio, potasio o calcio. Las sales de pectina parcialmente esterificadas se denominan pectinatos; si el grado de esterificación está por debajo de 5% las sales se denominan pectatos; el ácido insoluble forma ácido péctico. La pectina amidada es una forma modificada de la pectina. Aquí, algo del ácido galacturónico se convierte con amoniaco en amida de ácido carboxílico. Las pectinas más preferidas son pectinas altas en éster.

Los polisacáridos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agarosas; amilopectinas; amilosas; arabinoxilanos; beta glucanos incluyendo calosa, curdlan, crisolaminarina o leucosina, laminarina, lentinano, liquenina, pleurano, esquizofilano, zimosan; capsulanos; celulosas incluyendo hemicelulosas, ésteres de celulosa, tales como acetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato butirato de celulosa;

5 éteres de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (hiprolosa), hidroxietil hidroxipropil celulosa, metil etil celulosa o alcoxi hidroxietil hidroxipropil celulosa, en donde el grupo alcoxi está sin ramificar o ramificado y comprende 2 a 8 átomos de carbono; quitinas; ciclodextrinas; dextranos; dextrinas (por ejemplo comercialmente disponibles como Nutriose® o Benefiber®); galactoglucomananos; galactomananos incluyendo goma fenogreco, goma guar, goma tara, goma garrofín o goma carob; glucomananos incluyendo goma konjac; fructanos incluyendo inulina, levan, sinistrina o fleino; maltodextrinas; glucógenos; pululanos; almidones incluyendo almidones resistentes, almidones modificados tales como almidón acetilado, almidón hidroxipropilado o almidón de hidroxil etilo; polidextrosas; goma welan y xiloglicanos.

10 Preferiblemente, el polisacárido no iónico es una fibra dietética no iónica. Preferiblemente, el polisacárido no iónico se selecciona del grupo que consiste de beta glucanos, ésteres de celulosa, gomas guar, galactomananos, glucomananos, inulinas y dextrinas. Preferiblemente, el polisacárido no iónico es hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) o goma de garrofín, o betaglucano de avena o cebada o goma konjac y dextrina resistente. Entre los polisacáridos no iónicos particularmente preferidos se encuentran la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, betaglucano de avena o cebada y dextran resistente de almidón.

15 Las dextrinas resistentes son polímeros de glucosa de cadena corta sin sabor dulce que son relativamente resistentes a la acción hidrolítica de las enzimas digestivas humanas. Estas pueden hacerse por ejemplo, de almidón de trigo (NUTRIOSE® intervalo FB o Benefiber®) o almidón de maíz (NUTRIOSE® intervalo FM), usando un proceso dextrinización altamente controlado seguido por un paso de fraccionamiento cromatográfico. Durante el paso dextrinización, el almidón se somete a un grado de hidrólisis seguido por repolimerización que lo convierte en fibra: además del almidón típico de enlaces  $\alpha$ -1,4 y  $\alpha$ -1,6 digestibles, los enlaces glucosídicos no digestivos tales como  $\beta$ -1,2 o  $\beta$ -1,3, se forman, que no pueden ser escindidos por enzimas en el tracto digestivo.

Opcionalmente, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua de acuerdo con la invención comprende más de un polisacárido. Se prefiere en particular la selección de un polisacárido aniónico y un polisacárido no iónico, especialmente la combinación de goma xantana e hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa).

25 Opcionalmente, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua de acuerdo con invención comprende un material polimérico hinchable en agua o soluble en agua sintético tal como alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polietilenglicoles (PEG), polipropilenglicoles (PPG) o polivinilpirrolidonas (PVP). Tal polímero puede ser lineal, ramificado o reticulado, como por ejemplo en crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), o un hidrogel PEG.

30 Opcionalmente, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua comprende un polímero tiolado tal como quitosano-4-tiobutilaidina, un conjugado de quitosano-ácido tioglicólico, un conjugado de quitosano-cisteína, un conjugado de quitosano glutationa, un conjugado de policarbofil-cisteína, un conjugado de ácido poliacrílico-cisteína, un conjugado de carboximetil celulosa-cisteína, o cualquier mezcla combinación de dos o más de éstos.

35 El primer componente lipídico comprende un compuesto de ácido graso de cadena media o larga. Un compuesto de ácido graso, como se utiliza en la presente, puede referirse a un ácido graso libre, un ácido graso parcial o completamente neutralizado, es decir, la sal de un ácido graso, tal como una sal de sodio, potasio o calcio, o un ácido graso esterificado. Un ácido graso esterificado puede tener, como un residuo de alcohol, un glicerol, de tal forma que el ácido graso esterificado es un mono-, di- o triglicérido. La cadena acilo del ácido graso puede estar saturada o insaturada.

40 Un ácido graso de cadena media se entiende como ácido graso con un residuo acilo de 6 a 12 átomos de carbono, mientras un ácido graso de cadena larga significa un ácido graso con una cadena acilo de 13 a 21 átomos de carbono. Entre los ácidos grasos de cadena media preferidos están el ácido caprílico, ácido cáprico, y ácido láurico, incluyendo sus ésteres y sales, en particular mono-, di- y triglicéridos y sus sales de sodio, potasio y calcio. En el caso de di- y triglicéridos, éstos también pueden tener diferentes residuos de ácido graso por molécula de glicérido. Los ejemplos de ácidos grasos de cadena larga preferidos incluyen ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido linoleico, y ácido linoléico, y la sales y glicéridos respectivos.

45 En una de las modalidades preferidas, el primer componente lipídico comprende uno o más glicéridos parciales de un ácido graso de cadena media o larga, en particular monoglicéridos de un ácido graso de cadena media o larga. Por ejemplo, monooleina o monolaurina son muy adecuados para llevar a cabo la invención, individualmente o en combinación entre sí. Como se utiliza en la presente, un monoglicérido tal como monooleina o monolaurina pueden incorporarse como un compuesto sustancialmente puro o como una mezcla de mono- y diglicéridos o incluso mono-, di- y triglicéridos con varios ácidos grasos, pero con un alto contenido ("enriquecido") de un compuesto monoglicérido particular. Un grado de monooleina puede usarse, el cual comprende al menos aproximadamente 40% (o al menos 50%, o 60% o 70% o 80% o 90%) del monoglicérido actual del ácido oleico.

El primer componente lipídico por supuesto puede representar una mezcla que incorpora dos o más ácidos grasos, y/o

ésteres de ácido graso o sales. Por ejemplo, el componente puede comprender uno o más ácidos grasos, que pueden estar parcial o completamente neutralizados, en combinación con uno o más glicéridos, tales como triglicéridos.

El (los) constituyente(s) del primer componente lipídico puede(n) representar un material nativo, sintético o semisintético. Por ejemplo, puede usarse mantequilla de cacao, que por sí misma es una mezcla de varios componentes lipídicos, la mayoría de los cuales representa compuestos de ácido graso como se define en la presente. Otro constituyente preferido del primer componente lipídico es estearina de palma o estearina de núcleo de palma. La estearina de palma es una fracción sólida del aceite de palma que se produce por la cristalización parcial a temperatura controlada.

En una modalidad, el primer componente lipídico comprende uno o más ácidos grasos. Por ejemplo, el ácido oleico o ácido láurico libres pueden ser parte del componente lipídico. Otros ácidos grasos libres preferidos son mezclas de ácidos grasos insaturados tales como los denominados ácidos grasos omega o ácidos linoleicos conjugados. Los ácidos linoleicos conjugados (CLA, por sus siglas en inglés) son una familia de isómeros de ácido linoleico. El ácido linoleico conjugado es tanto un ácido graso trans como un ácido graso cis como los enlaces dobles de los CLA se conjugan y separan por un solo enlace entre ellos. Las marcas de CLA se comercializan como suplementos dietéticos (Tonalin®, BASF, y Clarinol®, Stepan). Los ácidos grasos Omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) con un enlace doble (C=C) en el tercer átomo de carbono desde el extremo de la cadena de carbono. Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 son ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) (encontrado en aceites vegetales), ácido eicosapentanoico (EPA), y ácido docosahexaenoico (DHA) (ambos comúnmente encontrados en aceites marinos). Si el primer componente lipídico comprende un ácido graso insaturado, también puede comprender un antioxidante, tal como vitamina E o uno de sus derivados.

En una de las modalidades preferidas, el compuesto de ácido graso de cadena media o larga en el primer componente lipídico, ya sea *per se in vitro* o en estado hidratado *in vivo*, tiene un punto de fusión en el intervalo debajo de 37°C. Como se usa en la presente, el intervalo de fusión se entiende como estando por debajo de 37°C si el límite inferior (pero no necesariamente el superior) del intervalo está por debajo de 37°C. En otras palabras, un compuesto con un intervalo de fusión de 35°C a 38°C es un ejemplo de un material con un intervalo de fusión por debajo de 37°C de acuerdo con la invención. En otras palabras, al menos algo del material de ácido graso en el componente lipídico deberá fundirse a la temperatura fisiológica del cuerpo humano de acuerdo con esta modalidad. Además, el intervalo de fusión especificado también se cumple si el componente lipídico es capaz de hidratación, en donde el intervalo de fusión en el estado hidratado está por debajo de 37°C. Tal comportamiento de algunos lípidos se ha descrito como "fusión por hidratación".

De acuerdo con una preferencia más, el primer componente lipídico comprende un compuesto de ácido graso de cadena media o larga con un intervalo de fusión, o límite inferior del intervalo de fusión, entre aproximadamente 10°C y 37°C, o entre aproximadamente 25°C y 37°C, respectivamente.

Se ha encontrado sorprendentemente por los inventores que las partículas que contienen el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua incorporado, o recubierto con, un componente lipídico que comprende tal(es) compuesto(s) de ácido graso de baja fusión es capaz de exhibir una integridad prolongada de las partículas. Posiblemente, las propiedades mucoadhesivas son inferidas a las partículas, dependiendo de la naturaleza del componente polimérico. Posiblemente, estos efectos solos o en combinación también contribuyen a, o se refieren a, el tiempo de residencia gástrico prolongado de las partículas, la biodisponibilidad aumentada del (de los) lípido(s) y la inducción de saciedad causada por la administración de las partículas.

Además se encontró sorprendentemente por los inventores que las partículas que contienen el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua incorporado, o recubierto con, un componente lipídico que comprende tal(es) compuesto(s) de ácido graso de baja fusión es capaz de formar una emulsión viscosa en el tracto gastrointestinal. Posiblemente, este efecto también contribuye, o se refiere a, el tiempo de residencia prolongado de las partículas y la inducción de saciedad causados por su administración.

Opcionalmente, el primer componente lipídico puede comprender uno o más constituyentes que pueden tener intervalos de fusión enteramente diferentes. Por ejemplo, una mezcla de ácido oleico, que tiene un intervalo de fusión de 13°C a 14°C, y una grasa dura (es decir, una mezcla de triglicéridos) con un intervalo de fusión de 42°C a 45°C puede usarse como el primer componente lipídico. Como una alternativa de la grasa dura, puede usarse ácido mirístico (pf 54°C a 55°C) o ácido láurico (pf 43°C a 44°C) en tal mezcla. También puede ser ventajoso combinar un ácido graso con la sal de un ácido graso a una proporción deseada tal como para ajustar el intervalo de fusión a un óptimo deseado.

En una de las modalidades preferidas, el compuesto de ácido graso en el primer componente lipídico, ya sea *per se in vitro* o en el estado hidratado *in vivo*, tiene un intervalo de fusión arriba de 37°C. Como se usa en la presente, el intervalo de fusión se entiende como estando por arriba de 37°C si el límite inferior del intervalo está por arriba de 37°C. En otras palabras, un compuesto que tiene un intervalo de fusión de 40°C a 44°C es un ejemplo de un material con un intervalo de fusión por arriba de 37°C de acuerdo con la invención. Además, el intervalo de fusión especificado también se cumple si

5 el componente lipídico es capaz de hidratación, en donde el intervalo de fusión en el estado hidratado incluso está por arriba de 37°C. Un primer componente lipídico particularmente preferido con un intervalo de fusión por arriba de 37°C se fracciona pero no la estearina de palma no hidrogenada o la estearina de núcleo de palma. La estearina de palma es la fracción sólida de aceite de palma que se produce por cristalización parcial a temperatura controlada. Un ejemplo de una calidad comercial preferida es Prifex® 300 de Sime Darby Unimills.

10 De acuerdo con la invención, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado en el interior, y/o recubierto con, el componente lipídico. Como se usa en la presente, el término 'incorporado' significa que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua en gran parte se dispersa dentro del componente lipídico, ya sea molecularmente, coloidalmente, o en la forma de una suspensión sólida. El componente lipídico forma una fase continua en la cual el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está en una forma discontinua y dispersa. Para evitar dudas, esto no excluye que algo del material que representa el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, típicamente una pequeña fracción, no esté completamente incorporado, sino colocado en la superficie exterior del componente lipídico.

15 Típicamente, 'incorporado' también significa en el contexto de la invención que el componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua se mezclen tan íntimamente que la porosidad de la composición de lípido-polímero resultante se reduzca en gran parte en comparación con las partículas formadas del polímero hinchable en agua o soluble en agua mismo, por ejemplo, como se forma por compactación con rodillo o aglomeración. La porosidad de la partícula puede determinarse por medio del porosimetría, una técnica analítica utilizada para determinar varios aspectos cuantificables de la naturaleza porosa del material, tal como el diámetro del poro, el volumen de poro total, y el área de superficie. La técnica involucra intrusión de un líquido no humectante a alta presión dentro del material a través del uso del porosímetro.

20 El término 'recubierto' significa que una partícula que comprende el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está sustancialmente rodeado con una capa del material lipídico que representa el primer componente lipídico. En la práctica, ambas formas ('incorporado en' o 'recubierto con') puede co-existir a algún grado, dependiendo del método de preparación.

25 En una de las modalidades preferidas, la partícula de la invención puede diseñarse para exhibir un núcleo activo, y un recubrimiento que cubre el núcleo, en donde el núcleo activo comprende el primer componente lipídico con el componente polimérico incorporado o recubierto hinchable en agua o soluble en agua mientras el recubrimiento comprende un segundo componente lipídico y/o un componente hidrófilo. El recubrimiento puede estar sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua.

30 Esta modalidad es particularmente útil en que recubrimiento permite la administración oral conveniente sin que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua interactúe con la mucosa de la boca o el esófago durante la ingestión, como el recubrimiento actúa como una capa protectora. El recubrimiento también proporciona protección contra aglomeración y sinterización durante la fabricación, almacenamiento y embarque, y contribuye a obtener una vida en almacenamiento aceptable.

35 En otras palabras, en este grupo de modalidades, el núcleo activo puede cubrirse con un recubrimiento fisiológicamente inactivo, tal como un recubrimiento de película polimérica o un recubrimiento lipídico. El recubrimiento de película polimérica que se basa en un componente hidrófilo, puede estar libre de lípido, o puede comprender alguna relativamente pequeña cantidad de lípido, por ejemplo, como un plastificante. El recubrimiento lipídico puede solamente estar compuesto del segundo componente lipídico, por ejemplo, como un potenciador de la desintegración.

40 El recubrimiento puede diseñarse para desintegrarse rápidamente de tal forma que el núcleo activo de la partícula se libera rápidamente después de su expansión. Preferiblemente, el segundo componente lipídico, es decir, el que se incorpora en el recubrimiento de la partícula, comprende uno o más lípidos con un punto de fusión o intervalo de fusión por debajo de aproximadamente 37°C, como se define anteriormente, tal como un intervalo de fusión entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 37°C. La composición del segundo componente lipídico opcionalmente puede ser la misma que la del primer componente lipídico. Alternativamente, puede ser diferente.

45 Como se mencionó, el recubrimiento de la partícula de acuerdo con esta modalidad puede comprender un componente hidrófilo. Este material hidrófilo puede incorporarse o dispersarse dentro del segundo material lipídico y puede actuar como un potenciador de la desintegración para la capa de recubrimiento. La potenciación de la desintegración puede obtenerse por medio de varios mecanismos, dependiendo de la elección del componente hidrófilo. Por ejemplo, un disgregante tal como, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa, hipromelosa baja sustituida, o incluso resinas de intercambio de ión pueden absorberse rápidamente en agua, expandirse en volumen y por lo tanto causar la alteración del recubrimiento. Los excipientes que no se expanden, altamente solubles en agua tales como azúcares o alcoholes de azúcar, por el otro lado, pueden actuar predominantemente como formadores de poro a través de los cuales los canales de agua se crean

rápidamente por lo cual también se mejora la desintegración. Opcionalmente, el componente hidrófilo comprende una mezcla de compuestos hidrófilos. Preferiblemente, el componente hidrófilo es diferente del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y no tiene o tiene solamente un bajo grado de mucoadhesividad.

- 5 Si el recubrimiento solamente contiene el componente hidrófilo pero no el componente lipídico, el componente hidrófilo preferiblemente representa un agente formador de película tal como un polímero soluble en agua. Los ejemplos de polímeros formadores de película potencialmente adecuados incluyen metilcelulosa, hiprososa, hipromelosa, alcohol polivinílico, povidona, acetato de polivinilo, copolímero (met)acrilato, y similar. Opcionalmente, la composición puede comprender ingredientes adicionales tales como uno o más plastificantes, agentes modificadores del pH, formadores de poro, agentes colorantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes anti-adhesión, o auxiliar de la dispersión.
- 10 En este grupo de modalidades, en donde la partícula de la invención exhibe un núcleo activo que comprende el primer componente lipídico con el componente polimérico incorporado o recubierto hinchable en agua o soluble en agua y rodeado por un recubrimiento, además se prefiere que el núcleo activo contribuya al menos aproximadamente 50% al peso de la partícula total. Opcionalmente, el peso del núcleo activo es al menos aproximadamente 60%, o incluso al menos aproximadamente 70% del peso total de la partícula.
- 15 En una modalidad relacionada, la partícula de acuerdo con la invención comprende un núcleo inerte, un primer recubrimiento que cubre el núcleo inerte, y un segundo recubrimiento que cubre el primer recubrimiento. En este caso, el primer recubrimiento comprende el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y el primer componente lipídico, el segundo recubrimiento comprende un segundo componente lipídico y opcionalmente un componente hidrófilo, y el segundo recubrimiento también está sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua. El componente hidrófilo puede seleccionarse como se describe anteriormente. Como en la modalidad previamente explicada, el primer componente lipídico con el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua incorporado o recubierto está rodeado con una capa de recubrimiento que comprende el segundo componente lipídico. La diferencia es que el primer componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua no forman el núcleo de la partícula, sino una capa sobre un núcleo inerte que tiene una composición diferente.
- 20
- 25 El núcleo inerte puede estar compuesto de un material farmacológicamente inerte tal como sacarosa, almidón o celulosa microcristalina. Los ejemplos específicos de núcleos inertes adecuados incluyen esferoides con diámetros promedios en el intervalo de aproximadamente 100 o 200  $\mu\text{m}$  con base en la celulosa microcristalina la cual, por ejemplo, está comercialmente disponible como Cellets® 100 o Cellets® 200; sin pareilles almidón y azúcar de similar diámetro sin igual; o cristales de azúcar de diámetro similar, por ejemplo, como se obtiene por cribado.
- 30 Con respecto a la composición y características opcionales adicionales de los componentes lipídicos, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y el componente hidrófilo, se hace referencia a la explicación anterior.
- En el contexto de esta modalidad, el núcleo inerte deberá preferiblemente no contribuir en más de aproximadamente 70% en el peso de la partícula total. Más preferiblemente, el peso del núcleo no es mayor de aproximadamente 60%, o no mayor de aproximadamente 50% del peso total de la partícula. En otras modalidades, el peso del núcleo es de
- 35 aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, o de aproximadamente 15% a aproximadamente 35% del peso total de la partícula.
- Como ya se explicó, es una característica clave de la invención que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua se incorpore, o recubra por medio del primer componente lipídico, que parece que efectúa una interacción mejorada y/o prolongada del ácido graso con su objetivo en la mucosa gastrointestinal. Una estructura objetivo, por
- 40 ejemplo, puede ser representada por receptores acoplados a la proteína G (GPCR) involucrados en la detección de los lípidos intestinales tales como GPR120.
- En algunas modalidades, esto puede dar como resultado una biodisponibilidad aumentada del primer componente lipídico. También puede dar como resultado una biodisponibilidad aumentada del aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente si están presentes. En este contexto, la biodisponibilidad deberá entenderse ampliamente tal como para incluir la
- 45 disponibilidad de, por ejemplo, el primer componente lipídico, o sus constituyentes biológicamente activos, en un sitio objetivo biológico, tal como la mucosa gástrica o intestinal, en términos del grado y/o duración de la disponibilidad.
- Opcionalmente, la partícula además puede contener un aminoácido, una vitamina, un micronutriente, o cualquier combinación de éstos.
- 50 Como se usa en la presente, un aminoácido es un compuesto orgánico con un grupo amino y un grupo carboxilo, principalmente en la estructura genérica de  $\text{NH}_2\text{-CHR-COOH}$  en donde R representa la cadena lateral que es específica para cada aminoácido. Opcionalmente, el grupo carboxílico está parcial o completamente neutralizado. El aminoácido puede ser provisto en su forma L, su forma D, o en su forma racémica. En una modalidad preferida, el aminoácido es un aminoácido proteogénico, es decir, un aminoácido que es un precursor potencial de una proteína en que puede

incorporarse dentro de una proteína durante su traducción, o biosíntesis. Los aminoácidos L proteogénicos como se identifican actualmente son L-alanina, L-arginina, L-asparagina, L-ácido aspártico, L-cisteína, L-ácido glutámico, L-glutamina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-selenocisteína, L-pirrolisina, y N-formil-L-metionina. En otra modalidad, el aminoácido se selecciona de los 20 aminoácidos que forman el código genético, cuyo grupo consiste de L-alanina, L-arginina, L-asparagina, L-ácido aspártico, L-cisteína, L-ácido glutámico, L-glutamina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, y L-valina.

En otra modalidad preferida, el aminoácido se selecciona del grupo de los denominados aminoácidos esenciales que consisten de aquellos aminoácidos que el organismo humano no puede sintetizar, es decir L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-treonina, L-triptófano, y L-valina.

En una modalidad preferida adicional, el aminoácido se selecciona del grupo que consiste de L-isoleucina, L-valina, L-tirosina, L-metionina, L-lisina, L-arginina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-glutamato, L-glutamina, L-leucina, y L-triptófano. De estos, el grupo que consiste de L-fenilalanina, L-leucina, L-glutamina, L-glutamato, y L-triptófano es particularmente preferido. En otra modalidad preferida, el aminoácido es L-triptófano.

Opcionalmente, la partícula comprende dos o más aminoácidos. Tal mezcla o combinación de aminoácidos deberá preferiblemente comprender al menos un aminoácido como se describe anteriormente, es decir, un aminoácido proteogénico, o un aminoácido del grupo de aminoácidos que forman el código genético, o de los aminoácidos esenciales, o del grupo de aminoácidos que consiste de L-isoleucina, L-valina, L-tirosina, L-metionina, L-lisina, L-arginina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-glutamato, L-glutamina, L-leucina, y L-triptófano. Las partículas particularmente preferidas con mezclas o combinaciones de aminoácidos comprenden al menos un aminoácido del grupo que consiste de L-fenilalanina, L-leucina, L-glutamina, L-glutamato, y L-triptófano. En particular, L-triptófano es un constituyente preferido de una combinación de dos o más aminoácidos.

También se prefieren mezclas o combinaciones de aminoácidos en donde al menos dos aminoácidos son miembros de uno de los grupos preferidos como se define previamente. Además, las mezclas o combinaciones de aminoácidos pueden usarse en las partículas de la invención en donde esencialmente todos los aminoácidos incorporados son miembros de uno de los grupos preferidos como se define previamente.

Como se usa en la presente, las vitaminas son nutrientes vitales requeridos en pequeñas cantidades, que por ejemplo, los humanos (u otros organismos) típicamente no pueden sintetizar en cantidades suficientes y que por consiguiente deben tomarse con la dieta. El término 'vitamina' es condicional en que depende del organismo particular; por ejemplo, el ácido ascórbico es una vitamina para humanos, mientras muchos otros animales pueden sintetizarlo. Las vitaminas son compuestos orgánicos clasificados por su actividad biológica y química, no por su estructura. Cada vitamina se refiere a un número de vitámeros, todos con actividad biológica de la vitamina particular, que se pueden convertir a la forma activa de la vitamina en el cuerpo, y se agrupan juntos bajo descriptores genéricos alfabetizados, tales como 'vitamina A'. Las vitaminas universalmente reconocidas son preferidas por la presente invención (vitámero(s) relacionado entre corchetes): vitamina A (retinol, retinal, y carotenoides, incluyendo betacaroteno, criptoxantina, luteína, licopeno, zeaxantina), vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina, niacinamida), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina, piridoxamina, piridoxal), vitamina B7 (biotina), vitamina B8 (ácido ergadenílico), vitamina B9 (ácido fólico, ácido folínico), vitamina B12 (cianocobalamina, hidroxicobalamina, metilcobalamina), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D (colecalfiferol (D3), ergocalciferol (D2)), vitamina E (tocoferoles, tocotrienoles), vitamina K (filoquinona, menaquinonas). Las vitaminas de acuerdo con invención pueden ser provistas como suplementos semisintéticos y de origen sintético y/o como suplementos de origen natural; tal como en la forma de un extracto vegetal.

Como se usa en la presente, el término 'micronutrientes' se refiere a nutrientes requeridos por los humanos y/u otros organismos en pequeñas cantidades para una variedad de sus funciones fisiológicas, su crecimiento y desarrollo apropiados; incluyendo, por ejemplo, micro-minerales dietéticos o elementos de rastreo en cantidades generalmente menores de 100 mg/día (según opuesto a los macro-minerales). Los micro-minerales o elementos de rastreo incluyen al menos boro, cobalto, cromo, calcio, cobre, flúor, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio, zinc. Los micronutrientes también incluyen fitoquímicos, tales como terpenoides o compuestos polifenólicos, así como vitaminas (es decir, algunos compuestos pueden calificar en ambas categorías, vitaminas y micros-nutrientes).

Los micronutrientes preferidos de acuerdo con la invención pueden seleccionarse de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, colina y taurina; y minerales de rastreo tales como sales de boro, cobalto, cromo, calcio, cobre, flúor, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio, zinc, sodio, potasio, fósforo o cloro; y colesterol.

Los componentes opcionales, es decir, el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente pueden incorporarse dentro de las partículas de la invención en diferentes formas. Por ejemplo, compuestos hidrófilos tales como aminoácidos, vitaminas

solubles en agua, y micros-nutrientes solubles en agua, pueden incorporarse mezclados con el polímero soluble en agua o hinchable en agua, mientras los compuestos lipófilos pueden incorporarse mezclados con el primero y segundo componentes lipídicos.

5 La relación en peso del primer componente lipídico con el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está en el intervalo de 0,5 a 5, tal como aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,75, o aproximadamente 1, respectivamente. Particularmente preferida es una relación en peso de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, respectivamente.

10 Los inventores han encontrado que el efecto que induce la saciedad de un ácido graso libre o esterificado se potencia si se suministra en la forma de la partícula de la invención, que permite la supresión del apetito y la prevención y/o tratamiento de la obesidad incluso sin intervención farmacológica utilizando un fármaco sintético. Por consiguiente, es una modalidad preferida que la partícula también esté libre de una sustancia farmacológica sintética. En otras palabras, la partícula puede sustancialmente consistir del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y el primer componente lipídico, y opcionalmente el segundo componente lipídico, el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente inertes tales como el componente hidrófilo o un material de núcleo inerte.

15 La partícula de acuerdo con la invención puede estar en la forma de un gránulo, una pastilla, o una minitableta. Más preferiblemente, la partícula es un gránulo y/o una pastilla.

Como se usa en la presente, un gránulo se refiere a una partícula aglomerada que ha sido preparada de una pluralidad de partículas primarias más pequeñas. La aglomeración, o granulación, con el propósito de preparar un gránulo, puede involucrar el uso de una técnica de granulación en seco, en húmedo, o fundida.

20 Una pastilla, como se utiliza la presente, se entiende como una partícula con una forma relativamente esférica o esferoidal. Si se prepara a través de un proceso de granulación, una pastilla es un tipo especial de gránulo. Sin embargo, los comprimidos (es decir, partículas esféricas o esferoidales) también pueden prepararse a través de otros procesos diferentes a la aglomeración. Para evitar dudas, el grado de esfericidad de una pastilla puede diferir en varios campos técnicos. En el contexto de la invención, la esfericidad de una pastilla está en el intervalo típico de comprimidos utilizados en formulaciones farmacéuticas para uso oral.

25 Una minitableta, a menudo también referida como una microtableta, es una unidad formada por la compresión o compactación de un polvo o de los gránulos. Típicamente, la compresión se hace en prensas de tabletas utilizando punzones.

30 Las minitabletas, tabletas o cápsulas que comprenden las partículas de la invención preferiblemente se formulan y procesan en tal forma que se desintegran rápidamente después de la administración oral. Como se usa en la presente, desintegración se entiende como un cambio físico sustancial en la morfología de la minitableta, tableta o cápsula, tal como la ruptura o desacoplamiento del recubrimiento de la tableta, la disolución de una cápsula o la desintegración de una tableta o minitableta para liberar las partículas o comprimidos o gránulos de la invención. Para la detección del comportamiento de desintegración de tal tableta, minitableta o cápsula, puede utilizarse un microscopio. Con respecto al aparato, las condiciones hidrodinámicas, y la temperatura, puede usarse el método <701> de la Farmacopea 29 de los Estados Unidos (USP29), excepto que el agua puede utilizarse como medio de prueba y que la malla de alambre puede adaptarse con respecto al tamaño o apertura de la malla para tomar el diámetro de la criba de la tableta, minitableta o cápsula en cuenta. Cuando se prueban de acuerdo con este método, las minitabletas o tabletas o cápsulas que comprenden las partículas de acuerdo con invención preferiblemente se desintegran dentro de no más de 40 aproximadamente 15 minutos. Más preferiblemente, se desintegran aproximadamente en 10 minutos o menos. De acuerdo con otra modalidad, se desintegran dentro de aproximadamente 8 minutos o menos, o dentro de aproximadamente 5 minutos o menos, respectivamente.

45 Las partículas de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con un método que comprende un paso de procesamiento de una mezcla que comprende el primer componente lipídico, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y opcionalmente el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente (a) extruyendo la mezcla utilizando un extrusor de tornillo;; (b) con una aspersion que solidifica la mezcla, opcionalmente utilizando una técnica de separación por chorro; (c) fundir la granulación de la mezcla; (d) comprimir la mezcla en minitabletas; (e) inyección fundida de la mezcla en un medio líquido; o (f) recubrimiento por aspersion de la mezcla sobre núcleos inertes.

50 La preparación de la mezcla que comprende el primer componente lipídico, el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y opcionalmente el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente puede lograrse a través de medios convencionales tales como mezclado o mezcla de esfuerzo cortante. Opcionalmente, la mezcla se prepara utilizando el mismo equipo que también se utiliza para el paso posterior en donde se forman las partículas. Por ejemplo, para preparar una fusión a ser utilizada para solidificación de la fusión, la granulación de la fusión o la inyección de la fusión, puede no se requeridas para preparar una premezcla seca antes de fundir los constituyentes de la fusión, pero en mezclado y la

fundición pueden llevarse a cabo simultáneamente en un paso. Por consiguiente, la mezcla a ser procesada de acuerdo con los pasos (a) a (f) anteriores deberá interpretarse ampliamente para cubrir cualquier forma de combinar los materiales requeridos para preparar las partículas.

5 En una modalidad, la mezcla se extruye utilizando un extrusor de tornillo. Opcionalmente, se utiliza un extrusor de tornillo doble para llevar a cabo el paso de extrusión. El extrusor deberá tener una malla con una abertura que es útil para producir un producto extruido con el diámetro apropiado, tal como 0,5 mm o 1,0 mm. La velocidad del tornillo puede seleccionarse en consideración de la capacidad del extrusor y la procesabilidad de la mezcla. Por ejemplo, puede ser útil seleccionar una velocidad de tornillo en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 rpm.

10 Preferiblemente, el paso de extrusión se lleva a cabo sin el uso de un solvente, y a una temperatura relativamente baja, tal como por debajo de aproximadamente 35°C, o por debajo de aproximadamente 30°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. También se prefiere que el paso de extrusión se lleve a cabo a una temperatura que es inferior al límite inferior del intervalo de fusión del constituyente de fusión más bajo de la mezcla.

También se prefiere que los ingredientes utilizados para preparar las partículas por extrusión se mezclen o combinen antes de ser alimentados al extrusor.

15 Como se menciona anteriormente, los ingredientes también pueden mezclarse utilizando el mismo equipo al utilizado para el paso de extrusión. De esta forma, también se prefiere que los ingredientes usados para preparar partículas extruidas sean provistos al extrusor por co-alimentación, utilizando equipo de alimentación apropiado, y opcionalmente reciclado dentro del extrusor (por ejemplo, vía ciclos de derivación internos) hasta obtener una mezcla uniforme que está lista para la posterior extrusión.

20 Después del paso de extrusión, el producto extruido puede hacerse en esferas con el fin de obtener partículas aproximadamente esféricas. Para este propósito, debe utilizarse cualquier formador de esferas convencional. La temperatura de la camisa del formador de esferas deberá configurarse para ser inferior al límite inferior del intervalo de fusión del constituyente de fusión más bajo de la mezcla. La velocidad de las placas de formación de esferas puede determinarse entre aproximadamente 200 y aproximadamente 2,000 rpm, tal como aproximadamente 500 a  
25 aproximadamente 1.500 rpm. La tamización posterior puede llevarse a cabo con el fin de seleccionar un tamaño de partícula óptimo del producto.

En una modalidad particular, las partículas se preparan de la mezcla a través de solidificación de la aspersión. Este proceso también puede ser referido como refrigeración de la aspersión o enfriamiento de la aspersión. En este proceso, se atomiza una fusión líquida dentro de un rociador de gotitas finas de forma aproximadamente esférica dentro de una cámara de enfriamiento de la aspersión. Aquí, las gotitas se encuentran con una corriente de aire o gas que es lo suficientemente fría para solidificar las gotitas. La corriente de aire o gas puede tener una dirección de flujo cocorriente, mezcla-corriente o  
30 contracorriente.

Para mejorar la formación de las gotitas de tamaño y forma apropiados, puede utilizarse una boquilla de aspersión giratoria calentable o una boquilla de fuente. En el contexto de la invención, una boquilla giratoria de alta velocidad es uno de los  
35 tipos de boquilla preferidos para preparar las partículas.

Opcionalmente, la uniformidad de las gotitas atomizadas además puede mejorarse mediante el uso de una técnica de separación con chorro, tal como la generación de gotitas electrostáticas, corte con chorro, excitación con chorro y enfoque de flujo. En general, la separación con chorro se refiere a la desintegración de un chorro de líquido/gas debido las fuerzas que actúan sobre el chorro.

40 En los procesos de formación de gotitas electrostáticas, se utiliza una boquilla equipada con un electrodo que aplica una carga eléctrica a la aspersión fundida. En el corte con chorro, la aspersión se dirige a través de un cortador similar a, por ejemplo, un disco giratorio con aberturas de tamaños definidos. La excitación con chorro significa la excitación de la aspersión fundida por ondas ultrasónicas, causando vibración y facilitando la separación de las gotitas.

45 El enfoque del flujo resulta de combinar fuerzas hidrodinámicas con una geometría específica, que puede obtenerse mediante el uso de una cámara de presión presurizada con un suministro de fluido de enfoque continuo. En el interior, se inyecta un fluido enfocado a través de un tubo de alimentación capilar cuyo extremo se abre en la parte delantera de un pequeño orificio que enlaza la cámara con el ambiente exterior. La corriente de fluido de enfoque moldea el menisco del fluido en una cúspide que da origen a un microchorro que sale de la cámara través del orificio. La inestabilidad capilar separa el chorro estacionario en gotitas homogéneas.

50 En otra modalidad específica, las partículas se preparan mediante la inyección de la mezcla fundida en un líquido. El líquido puede enfriarse a una temperatura por debajo de temperatura ambiente, o preferiblemente a sustancialmente por debajo del límite inferior del intervalo de fusión del constituyente con la fusión más baja del componente lipídico. El líquido

deberá seleccionarse tomando en consideración la composición de la mezcla, pero también vigilando la seguridad y la tolerancia fisiológica. En muchos casos, el etanol es un líquido adecuado.

5 En otra modalidad, las partículas pueden formarse por aglomeración de la fusión, o granulación de fusión. En el contexto de la invención, la granulación y la aglomeración pueden utilizarse de manera intercambiable. Para este propósito, los constituyentes de la mezcla se mezclan o combinan y aglomeran, o granulan, en un tipo de equipo adecuado, tal como un granulador que se puede calentar, un mezclador/granulador de esfuerzo cortante o un granulador del lecho fluido. Dependiendo del tipo de equipo, la granulación puede llevarse a cabo calentando la mezcla a una temperatura a la cual al menos uno de sus constituyentes se ablanda o funde, bajo agitación o mezclado continuo. En un granulador convencional, esto puede llevar a aglomerados más grandes que después se hacen pasar a través de un tamiz para obtener el tamaño de partícula deseado. Si se utiliza el equipo del lecho fluido, la mezcla completa puede hacerse fluida y calentarse cuidadosamente hasta la temperatura de fusión del constituyente de fusión más bajo. Alternativamente, el constituyente de fusión más baja puede fundirse y rociarse sobre la mezcla de polvo en fluido que comprende los demás constituyentes.

10 Opcionalmente, los gránulos fundidos pueden además procesarse y comprimirse en minitables. Para este propósito, se prefiere que los gránulos primero se mezclen con uno o más rellenos/aglutinantes de tableta para mejorar la plasticidad de la mezcla. Además, los excipientes convencionales para mejorar el flujo de los gránulos y reducir su adhesividad también puede agregarse antes de la compresión. La formación de tabletas puede llevarse a cabo utilizando cualquier prensa de tabletas farmacéuticas convencional, tal como una prensa excéntrica o una prensa giratoria. Opcionalmente, la prensa puede equiparse con herramientas multi-punzón de tal forma que cada compresión produce una pluralidad de minitables. Los punzones para diámetros de tableta muy pequeños son preferidos, tales como entre aproximadamente 15 1 mm y aproximadamente 3 mm, tal como aproximadamente 1,5 mm.

20 En una modalidad más, las partículas se preparan por recubrimiento por aspersion de la mezcla que comprende el primer componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua sobre núcleos inertes. Como se usa en la presente, un núcleo inerte es una partícula de un material fisiológicamente aceptable que es adecuado para ser revestido, y que por sí mismo no contribuye sustancialmente al efecto fisiológico de las partículas de la invención, es decir, la inducción de saciedad. Los ejemplos de núcleos adecuados incluyen cristales de tamaño y forma apropiadas, tales como cristales de azúcar (sacarosa). En una de las modalidades preferidas, las perlas esféricas o sin pareiles hechas de azúcar, almidón, celulosa, en particular celulosa microcristalina (por ejemplo, Cellets®) se cubren por aspersion con la mezcla.

30 El recubrimiento por aspersion de los núcleos inertes, por ejemplo, puede llevarse a cabo en un aparato del lecho de fluido. La mezcla del primer componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua puede fundirse y rociarse sobre las partículas del núcleo de fluido. Opcionalmente, el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente si están presentes también pueden agregarse a esta mezcla. Alternativamente, una dispersión acuosa u orgánica (o suspensión, que se entiende como un sub-tipo de una dispersión) de la mezcla se rocía sobre el núcleo fluidizado en tal forma que el agua o el solvente se evaporan y la mezcla del primer componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y opcionalmente el aminoácido, la vitamina y/o el micronutriente si están presente, forman un recubrimiento sobre las partículas con núcleo inerte.

Como en todos los otros procesos mencionados anteriormente, puede ser útil un paso posterior para clasificar las partículas resultantes utilizando un tamiz con el fin de obtener una distribución de tamaño de partícula más uniforme.

40 Para la preparación de partículas de acuerdo con la invención que además exhiben un recubrimiento (o segundo recubrimiento que cubre el primer recubrimiento) que comprenden un segundo componente lipídico y/o un componente hidrófilo, pero no el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, tal segundo recubrimiento también puede aplicarse utilizando técnicas de recubrimiento por aspersion farmacéuticas. En una de las modalidades preferidas, el recubrimiento de lecho de fluido se utiliza para este propósito, utilizando partículas de acuerdo con la invención preparadas como se describe anteriormente como núcleos activos que se fluidizan, y sobre las cuales se rocía una fusión o una dispersión/suspensión del segundo componente lipídico, o una solución o dispersión/suspensión del componente hidrófilo. Si ambos, el segundo componente lipídico y el componente hidrófilo están presentes, pueden aplicarse juntos en la forma de una dispersión/suspensión en agua o solvente, o como una fusión de lípido en el cual se dispersa el componente hidrófilo.

50 De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona una partícula ingeribles que se puede obtener por el método como se describe anteriormente.

En un aspecto más, la invención proporciona una composición sólida para administración oral que comprende una pluralidad de partículas como se describe anteriormente, o que ha sido preparada de una pluralidad de partículas, tal como a través de compresión de las partículas en tabletas. Si no se comprimen en tabletas, las partículas en principio pueden rellenarse en cápsulas, saquitos, sobres, o envases (por ejemplo, botellas de vidrio u otros materiales). En una de las

modalidades preferidas, los gránulos se rellenan en saquitos, sobres, o envases en tal forma que se acomoda una sola dosis en un paquete primario. Opcionalmente, la composición puede comprender las partículas junto con uno o más ingredientes inactivos.

5 Si las partículas se van expandir como tal, también se prefiere que tengan un diámetro de tamiz medio másico en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm. También se prefieren los diámetros de tamiz medios másicos en el intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 3 mm, o de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm. En otras modalidades preferidas, el diámetro de tamiz medio másico puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm, de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,5 mm, o de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,4 mm, respectivamente.

10 La presentación y administración oral en la forma de partículas en saquitos, sobres o envases también es útil como se prefiere administrar una relativamente grande cantidad de la composición como una dosis individual. En una de las modalidades preferidas, una dosis individual comprende al menos aproximadamente 2 g de la composición, y más preferiblemente al menos aproximadamente 3 g de ésta. En otra modalidad, una dosis individual comprende aproximadamente 3 g a aproximadamente 20 g de la composición. En otras modalidades, la cantidad comprendida en una dosis individual es de aproximadamente 4 g a aproximadamente 15 g de la composición, o de aproximadamente 5 g a aproximadamente 12 g, o de aproximadamente 5 g a aproximadamente 10 g, respectivamente. También se prefiere que la composición exhiba un alto contenido de las partículas de la invención, tal como al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80% en peso.

15

20 Particularmente preferido es un contenido de partícula en la composición de al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 98%, tal como aproximadamente 100% en peso.

Para el propósito de administración, la composición puede suspenderse en un vehículo líquido o semisólido. El líquido puede ser simplemente agua o jugo frutal o una bebida láctea o cualquier otro, preferiblemente no carbonatado, líquido ingerible. Éste puede opcionalmente ser provisto junto con la composición dentro de un kit. Esto tiene la ventaja de que la naturaleza y la cantidad de líquido se controlan y la administración es más reproducible. La suspensión de una bebida lista para utilizarse puede tener, por ejemplo, un volumen en el intervalo de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 300 ml, o de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 200 ml.

25

En una modalidad preferida, la composición de la invención se administra como una bebida en suspensión. Se encontró que la bebida en suspensión de la invención es útil para administrar grandes cantidades, tales como 1 g o más, de la composición mientras exhibe una buena potabilidad y sensación en la boca. La potabilidad de tal bebida en suspensión de acuerdo con la invención puede evaluarse por métodos utilizados para determinar el grado de fluidez de los materiales granulares húmedos. En particular, las mediciones dinámicas del ángulo de reposo pueden tomarse utilizando un aparato de tambor giratorio en donde todo el tambor o su fondo y su parte superior son transparentes o semitransparentes. Tal aparato está comercialmente disponible por ejemplo en Mercury Scientific, USA (Revolution Powder Analyzer) y APTIS, Bélgica (GranuDruM powder rheometer). En una configuración experimental adecuada para mediciones dinámicas del ángulo de reposo de material granular húmedo que comprende líquido acuoso, el tambor preferiblemente se hace de PTFE (Teflon®) o se recubre con PTFE o material antiadhesivo similar, y se rellena a la mitad de su volumen con una suspensión de polvo o partículas. Después de colocar la parte superior e inferior del tambor a lo largo de un eje horizontal, y golpear repetidamente para una distribución uniforme del contenido del tambor, la suspensión forma un menisco horizontal de un ángulo de cero. Esto puede observarse visualmente y medirse por métodos estándar de mediciones de ángulo. La rotación del tambor a lo largo de su eje horizontal puede desplazar el menisco de la suspensión en polvo a un cierto ángulo antes de que el menisco de la suspensión se reposicione a sí mismo a un ángulo de casi cero. El desplazamiento del menisco de la horizontal puede repetirse varias veces, y puede calcularse un valor medio del ángulo dinámico de reposo.

30

35

40

Preferiblemente, la bebida en suspensión comprende una pluralidad de partículas de la invención y al menos un líquido acuoso, y la suma de las fracciones del volumen de las partículas y al menos un líquido acuoso forman el 100% en volumen. Por consiguiente, la presente invención proporciona una bebida en suspensión, que comprende 50 a 75% en volumen de partículas de acuerdo con la invención; y de 25 a 50% en volumen de al menos un líquido acuoso; en donde las fracciones del volumen se basan en el volumen total de la bebida en suspensión. Preferiblemente, el ángulo de reposo dinámico de la bebida en suspensión es menor de aproximadamente 30°.

45

En una modalidad preferida más, las cantidades de partículas y líquido se seleccionan de tal forma que se obtiene una suspensión densamente empacada mediante la comparación de la altura del relleno de las partículas asentadas en un envase de tamaño adecuado con altura de relleno de líquido acuoso en el mismo envase que comprenden las partículas asentadas. En otras palabras, la cantidad de líquido se selecciona en tal forma que el menisco de líquido está a aproximadamente la posición del límite superior de las partículas asentadas.

50

Al menos un líquido acuoso además puede comprender alcohol, compuestos saborizantes, compuestos colorantes,

55

conservadores, potenciadores de la viscosidad, ingredientes saludables o mezclas de dos o más de éstos. Los compuestos saborizantes adecuados son ácido cítrico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido tartárico, aroma natural y sintético, edulcorantes, por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, alcoholes polihídricos; incluyendo arabitol, eritritol, glicerol, isomalta, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol o xilitol; o sustituyentes de azúcar, incluyendo ciclamato, sacarina, estevia, sucralosa y/o aspartame. Los compuestos saborizantes adecuados adicionales son jugos de frutas y/o vegetales. Los compuestos colorantes adecuados para el líquido acuoso son por ejemplo, Rojo Allura AC, Antocianina, azorubina, betanina, Azul Brillante FCF, caroteno, Amarillo Quinolina WS, Ponceau 4R, Verde S, Azul Patente V y tartrazina, ya sea como tal o en la forma de lagos de aluminio correspondientes. Los conservadores adecuados son vitaminas A, E o C, retinil palmitato, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato sódico, utilizadas en cantidades de 0,001 a 0,1% en peso con base en el líquido.

La cantidad del primer componente lipídico, que es un ingrediente clave de la composición, deberá preferiblemente puede ser de al menos aproximadamente 1 g por dosis individual o por paquete. En otra modalidad, una dosis individual comprende al menos aproximadamente 2 g del primer componente lipídico, tal como aproximadamente 3 g o aproximadamente 4 g. En una modalidad preferida más, el contenido del primer componente lipídico por dosis individual es de al menos aproximadamente 5 g.

La cantidad del aminoácido (o de los aminoácidos totales, si se utiliza una mezcla combinación de aminoácidos) preserve aproximadamente 0,05 g o más por dosis individual o por paquete. En otra modalidad, una sola dosis comprende al menos aproximadamente 0,1 g, o al menos aproximadamente 0,2 g, o al menos aproximadamente 0,5 g de aminoácido(s), respectivamente. En modalidades adicionales, el contenido del (de los) aminoácido(s) por dosis individual es de 0,5 g a aproximadamente 5 g, o de 0,5 g a aproximadamente 3 g.

En una de las modalidades, los componentes de las partículas se seleccionan de tal forma que el ángulo de reposo dinámico de una suspensión preparada de la suspensión de la composición en agua a una relación en peso de 1 es menor de 30°.

Como se menciona, las partículas y las composiciones de la invención pueden usarse para la supresión del apetito, en particular en sujetos humanos, y para la inducción de saciedad.

Sin desear unirse a ninguna teoría, realmente se cree por los inventores que el efecto de supresión del apetito al menos en parte se basa en el compuesto de ácido graso comprendido en el primer componente lipídico, que después de las ingestiones interactúa con los objetivos fisiológicos localizados en la mucosa del tracto gastrointestinal, tal como en el estómago y/o duodeno, por lo tanto activando una o más cascadas de señalización que eventualmente producen una percepción de saciedad o una reducción del apetito o hambre. Posiblemente, uno de los objetivos sobre los cuales actúa el ácido graso son las células de grelina (o receptores de grelina), grandes cantidades de las cuales se localizan en el estómago y el duodeno.

Si está presente, el aminoácido además puede contribuir con el efecto de supresión del apetito, que puede deberse a una estimulación de los quimiosensores en el tracto gastrointestinal próximo a través del cual a su vez se activa el CCK y la secreción de glucagón.

Los inventores encontraron que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua potencia el efecto del ácido graso que posiblemente se debe a la expansión y/o propiedades mucoadhesivas que llevan a cabo un acoplamiento prolongado de las partículas (o sus componentes) a la mucosa gástrica o duodenal, permitiendo una interacción aumentada del ácido graso con la estructura objetivo. Por supuesto, otras propiedades de las partículas también pueden efectuar o contribuir a un tiempo de residencia gástrico prolongado, tal como el tamaño de partícula seleccionado por la baja densidad resultante del contenido alto en lípidos. En cualquier caso, los inventores encontraron que la administración oral de las partículas a voluntarios indujo saciedad con la consecuencia de que los sujetos experimentaron la supresión del apetito y mostraron un insumo de alimentos reducido durante las comidas después de la administración de una composición que comprende las partículas como se describe la presente. Este efecto fue consistente con datos de animales que mostraron que la composición lleva a una pérdida de peso, reducción de peso, de los animales de prueba.

Las partículas y/o composiciones de la invención por consiguiente pueden utilizarse clínicamente, o como suplementos dietéticos, para la prevención y/o tratamiento de obesidad y sobrepeso, así como la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la obesidad; por ejemplo, mediante el uso de las partículas ingeribles como se definen la presente y/o composiciones que comprenden o se preparan de una pluralidad estas partículas para la reducción del peso corporal.

En otras palabras, un aspecto de la invención proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de obesidad y sobrepeso, así como la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con obesidad, para la supresión del apetito, reducción del peso corporal y/o para la inducción de saciedad, tal método comprende un paso de administrar oralmente las partículas de la invención y/o composiciones que comprenden o se preparan de una pluralidad

estas partículas. Opcionalmente tal método comprende la administración oral de las partículas y/o composiciones al menos una vez al día durante un periodo de al menos una semana.

5 En incluso otras palabras, un aspecto de la invención proporciona el uso de las partículas de la invención y/o composiciones que comprenden o se preparan de una pluralidad estas partículas en la elaboración de medicamentos para la prevención y/o tratamiento de obesidad y sobrepeso, así como la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la obesidad, para la supresión del apetito, reducción de peso corporal y/o para la inducción de saciedad. Opcionalmente, esto comprende la administración oral de las partículas y/o composiciones al menos una vez al día durante un periodo de al menos una semana.

10 Como se usa en la presente, obesidad es una afección médica en donde el exceso de grasa corporal se acumula al grado que puede tener un efecto adverso sobre la salud. El sobrepeso se entiende como una afección limítrofe caracterizada por un índice másico corporal (BMI, por sus siglas en inglés) entre 25 y por debajo de 30. Partiendo de un BMI de 30, la afección se clasifica como obesidad.

15 En una modalidad, las partículas y/o composiciones se administran a sujetos de peso normal o sobrepeso que ganan peso con el tiempo o que aparte están en riesgo desarrollar obesidad. En este caso, el objetivo terapéutico es detener o limitar la ganancia de peso y evitar el desarrollo de obesidad. Otro propósito puede ser reducir el riesgo de que el sujeto desarrolle una enfermedad o afección asociada o causada por la obesidad.

En una modalidad, las partículas y/o composiciones se administran a pacientes obesos con el fin de tratar o reducir la severidad de la obesidad. De nuevo, el uso terapéutico también puede dirigirse a la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada o causada por la obesidad.

20 Un gran número de enfermedades y afecciones hoy en día se consideran asociadas con o causadas por obesidad, a pesar de que el mecanismo a través del cual se enlazan a la obesidad no siempre se ha entendido completamente. En particular, estas enfermedades y afecciones incluyen, sin limitación, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, síndrome metabólico, resistencia insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, enfermedad cardiaca isquémica, infarto al miocardio, falla cardiaca congestiva, infarto, gota y dolor de la espalda baja. La prevención y/o reducción del riesgo desarrollar cualquiera de estas afecciones está dentro del alcance del uso terapéutico de acuerdo con la invención.

25 Además, el uso terapéutico preferiblemente involucra la administración oral de al menos una vez al día de las partículas y/o composiciones de la invención durante un periodo de al menos una semana. En este contexto, la expresión "uso terapéutico" se entiende que también cubre el uso preventivo o profiláctico. En una modalidad preferida más, las partículas y/o composiciones se administran un sujeto humano durante un periodo de al menos aproximadamente 2 semanas, o al menos aproximadamente 4 semanas, o al menos aproximadamente 6 semanas, o al menos aproximadamente 2 meses, respectivamente. También se prefiere un régimen de administración que proporcione una administración diaria una vez o dos veces al día.

30 El tiempo de administración deberá seleccionarse para maximizar el efecto inductor de la saciedad sobre la cantidad de alimentos que posteriormente son tomados por el sujeto que se trata. Por ejemplo, es útil administrar una dosis de la composición antes de un alimento principal, tal como antes del almuerzo y/o antes de la comida diurna para reducir la cantidad de alimentos ingeridos durante cualquiera de estas comidas. Con respecto al cronometraje preciso, se prefiere que la dosis se administre dentro de aproximadamente 5 a 120 minutos antes del alimento respectivo, en particular a aproximadamente 10 a aproximadamente 120 minutos antes de la comida, o aproximadamente 15 a aproximadamente 90 minutos antes de la comida, tal como aproximadamente 30 o aproximadamente 60 minutos antes de la comida.

35 En una de las modalidades particularmente preferidas, una dosis comprende al menos aproximadamente 5 g el primer componente lipídico administrado a un sujeto humano al menos una vez al día entre aproximadamente 15 y aproximadamente 90 minutos antes de una comida durante un periodo de al menos 4 semanas para la prevención y/o tratamiento de obesidad o una enfermedad asociada.

40 Además, se contempla que las partículas y/o composiciones de la invención se utilizan en combinación con el uso de un dispositivo para la recolección, administración y/o exhibición de información relacionada con la adherencia a la terapia por parte del sujeto y/o la efectividad de la terapia. Como se usa en la presente, la información relacionada con la adherencia del sujeto a la terapia puede incluir, por ejemplo, información sobre si una dosis se administró dentro de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, durante un día calendario) o el tiempo en el cual cada dosis se administró. El dispositivo preferiblemente es un dispositivo electrónico programado, tal como una computadora, en particular una microcomputadora, y más preferiblemente una microcomputadora portátil tal como un teléfono móvil ("teléfono inteligente"), o un dispositivo que se utiliza tal como un reloj inteligente, una pulsera electrónica o similar. La información puede ser recibida por el dispositivo automáticamente de un sensor, o puede capturarse manualmente por un usuario, tal como el sujeto o paciente, el médico, la enfermera, o por un cuidador, y almacenarse para el posterior análisis o exhibición. Por ejemplo, el paciente

puede monitorear periódicamente su aceptación o adherencia actual a la terapia.

El dispositivo puede programarse para proporcionar al usuario una señal de retroalimentación o recordatorio en caso de no aceptación o falta de adherencia adecuadas a la terapia. La señal de retroalimentación puede ser óptica, táctil (por ejemplo, vibración) o acústica.

5 La información relacionada con la efectividad de la terapia puede incluir, por ejemplo, el peso del sujeto, el grado de hambre o apetito, el número de comidas y refrigerios, o el tipo o cantidad de alimento consumido durante cualquier periodo de tiempo particular (por ejemplo, un día calendario), o incluso los datos fisiológicos tales como concentración de glucosa en sangre, o presión sanguínea. Dependiendo de su tipo, la información relacionada con la efectividad de la terapia puede ser automáticamente recibida por el dispositivo o capturada manualmente por el usuario. La información con respecto a la  
10 sensación de saciedad o hambre puede capturarse útilmente por el usuario o el paciente en modo manual, mientras los parámetros fisiológicos tales como glucosa en sangre o presión sanguínea pueden ser recibidos de los dispositivos de medición respectivos utilizados para su determinación. En este último caso, la transferencia de los datos que codifican la información generada por el dispositivo de medición para almacenamiento y/o exhibición de la información es preferiblemente inalámbrica.

15 Con mayor detalle, la recolección de la información puede ser iniciada por el usuario o el dispositivo puede programarse con una aplicación (es decir, software) que crea una alerta que avisa al usuario para capturar la información del estado de saciedad. Preferiblemente, la recolección de la información avanza en intervalos de tiempo regulares tales como intervalos de 15 o 30 minutos. En una modalidad, la recolección de la información se lleva a cabo a través de un periodo de 12, 16 o 18 horas por día. En otra modalidad, la recolección de la información se lleva a cabo en múltiples periodos de, por  
20 ejemplo, 1 a 3 horas durante el día, por ejemplo, tres veces cada tres horas. Preferiblemente tales periodos de tiempo cubren los tiempos de las comidas tales como desayuno, almuerzo y comida. Preferiblemente, los usuarios, para un periodo dado de recolección de información, puede no referirse a calificaciones de saciedad previas cuando proporcionan información en tiempo real.

25 La recolección de la información puede proceder en la siguiente forma. Después de que el usuario ha abierto la aplicación de software, se despliega una pantalla de estado de saciedad en la pantalla táctil de color utilizando escalas análogas visuales para la evaluación de la saciedad. Tales escalas y puntuaciones han sido previamente descritas en detalle [Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:38-48]. En resumen, la escala análoga visual (VAS, por sus siglas en inglés) consiste de una línea de 10 cm sin estructura, horizontal con palabras ancladas en  
30 cada extremo, que definen los extremos ('para nada' o 'extremadamente') de la cuestión unipolar, '¿Qué tan saciado está ahora?' Para asegurar resultados confiables y válidos, los participantes califican su sensación de saciedad como precisamente sea posible, y no puede referirse a sus calificaciones previas cuando hacen la VAS.

35 La pantalla del estado de saciedad puede desplegar una consulta 1 "¿qué tan hambriento se siente?" combinada con una escala deslizable no estructurada marcada "No tengo nada de hambre" en un extremo a "muy hambriento" por el otro lado. La aplicación esperará a que el usuario toque la escala móvil a una posición. Después de tocar la escala, puede aparecer un control deslizante, y el usuario puede ajustar su posición. La aplicación determinará la posición del control deslizante después de que el usuario quita su dedo del símbolo del control deslizante, obtiene el valor posicional y lo usa para procesamiento adicional.

40 Las modalidades potencialmente útiles adicionales se derivan fácilmente sobre las bases de las instrucciones provistas en la presente anteriormente y los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Preparación de partículas por solidificación por pulverización

45 Las partículas con un componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua incorporado dentro de un componente lipídico pueden prepararse por solidificación por pulverización como sigue. Se fundieron 250 g de ácido cáprico. Se agregaron 100,0 g de homopolímero carbómero tipo A NF y 50,0 g de caprato de sodio a la fusión y mezclaron para así formar una suspensión viscosa. Bajo calentamiento continuo, la suspensión se alimentó a la boquilla giratoria calentada de una torre de solidificación por pulverización. Se introdujo continuamente aire frío dentro de la torre para permitir la solidificación de las gotitas resultantes. Las partículas sólidas después se hicieron pasar a través de tamices apropiados para permitir la remoción de las partículas muy grandes y muy pequeñas, y para obtener partículas de acuerdo con la  
50 invención. Opcionalmente, el producto además se procesó, por ejemplo, recubriendo las partículas.

#### Ejemplo 2: Preparación de partículas por solidificación por pulverización

Similarmente, las partículas pueden prepararse de policarbófilo y una mezcla de ácidos grasos. Por ejemplo, 240,0 g de

5 ácido laúrico y 60,0 g de ácido cáprico se fundieron, y 100,0 g de policarbófilo (USP) se incorporaron a la fusión para así obtener una suspensión lipídica viscosa. Bajo calentamiento continuo, la suspensión se alimentó en la boquilla giratoria calentada de una torre de solidificación por pulverización. De nuevo, se introdujo aire frío continuamente dentro de la torre para permitir la solidificación de las gotitas resultantes. Posteriormente, las partículas solidificadas se hicieron pasar a través de tamices apropiados para permitir la remoción de las partículas muy grandes y muy pequeñas, y para obtener partículas de acuerdo con la invención.

Ejemplo 3: Preparación de partículas por solidificación por pulverización usando técnicas de separación con chorro.

10 Como una variación del Ejemplo 1, se puede usar una torre de solidificación por pulverización que está equipada para un proceso de pulverización de separación con chorro para generar partículas monodispersadas de tamaño apropiado, por ejemplo, generación de gotitas electrostáticas, tecnología de corte con chorro, excitación con chorro, o enfoque de flujo.

15 Se mezclaron y fundieron 200,0 g de grasa dura EP/NF (por ejemplo, Suppocire® A) y 400,0 g de miristato sódico. Se agregaron 100,0 g de homopolímero carbómero tipo B NF a la fusión y mezclaron para así formar una suspensión viscosa. Bajo calentamiento continuo, la suspensión se alimentó a una boquilla de una torre de solidificación por pulverización con el equipo de excitación con chorro. La excitación vibratoria se determinó para proporcionar partículas en el intervalo de 200 µm. Se introdujo aire frío continuamente dentro de la torre para permitir la solidificación de las gotitas resultantes. Las partículas solidificadas, uniformes se recolectaron como producto final.

Ejemplo 4: Preparación de partículas por inyección de fusión

20 Se mezclaron y fundieron 150,0 g de una mezcla de grasa dura EP/NF y monooleato de glicerilo (tipo 40) EP/NF (por ejemplo, Ovucire® WL 2944) y 200,0 g de laureato sódico. Se agregaron 90,0 g de carbómero interpolímero tipo A NF a la fusión y mezclaron para así formar una suspensión viscosa. Bajo calentamiento continuo, la suspensión se alimentó a una aguja de un dispositivo de microfluidos elemental a través del cual las gotitas se formaron e inyectaron dentro de etanol absoluto enfriado para proporcionar partículas en el intervalo de 250 µm. Las partículas solidificadas se recolectaron y se secaron vigorosamente para resultar en el producto final.

Ejemplo 5: Preparación de partículas por medio de extrusión en frío sin solvente

25 Una mezcla íntima de 250,0 g de aceite de palma endurecido, 50,0 g de oleato de sodio y 110,0 g de carbómero 941 NF se preparó usando una mezcladora V. La mezcla se alimentó por medio de un alimentador de polvo gravimétrico tipo KT20 (K-Tron) en la abertura de entrada del polvo de un extrusor de tornillo doble Leistritz NANO 16® y se extruyó en el primer segmento a una temperatura en el intervalo de 25°C y 30°C. El segmento final se enfrió a 20°C. Se obtuvieron varillas cortas de aproximadamente 0,8 – 1,5 mm de largo por este proceso. Las varillas posteriormente se moldearon como esferas en un equipo Caleva® MBS 120, con temperatura de camisa de agua configurada a 30-35°C, hasta que se obtuvo el producto final en la forma de partículas esencialmente esféricas.

Ejemplo 6: Recubrimiento de cristales de azúcar por granulación de fusión

35 Se preparó una premezcla de 200,0 g de ácido mirístico, 75,0 g de oleato de sodio, 100,0 g de carbómero 941 NF y 250,0 g de cristales de sacarosa (tamaño de partícula medio 200 - 250 µm). La premezcla se introdujo en un mezclador planetario equipado con una camisa calentable. Bajo la operación continua del mezclador, la temperatura se elevó lentamente hasta que la fase lipídica se fundió completamente. De nuevo bajo la operación continua del mezclador, la temperatura se enfrió a temperatura ambiente. La masa solidificada resultante se hizo pasar a través de un tamiz para separar o remover las partículas más grandes, dando el producto final.

Ejemplo 7: Recubrimiento de semillas mediante solución lipídica orgánica

40 Una premezcla de 200,0 g de ácido mirístico, 75,0 g de oleato de sodio, y 100,0 g de carbómero 941 NF se preparó y dispersó en etanol absoluto. Se introdujeron 275,0 g de esferas de azúcar EP/NF (sin pareilles) en un equipo con lecho fluido a prueba de explosión con una columna Wurster y precalentó a 50-55°C. Posteriormente, la dispersión se roció lentamente sobre esferas de azúcar precalentadas, permitiendo la evaporación del etanol, y tomando en cuenta el límite de explosión crítica de las mezclas de aire-etanol. Al final, las esferas de azúcar recubiertas se enfriaron a temperatura ambiente y enjuagaron con aire frío hasta que el límite de los solventes residuales quedó dentro de los límites aceptables, para proporcionar el producto final.

Ejemplo 8: Recubrimiento de semillas granuladas por suspensión acuosa

50 Una premezcla de 300,0 g de ácido mirístico y 100,0 g de carbómero 941 NF se preparó y dispersó en agua desmineralizada (c.s.). Ana lógicamente el ejemplo previo, se introdujeron 275,0 g de esferas de azúcar EP/NF (sin pareilles) en un equipo con un lecho de fluido con una columna Wurster y precalentaron a aproximadamente 50-55°C.

Posteriormente, la suspensión se roció lentamente sobre las esferas de azúcar precalentadas para permitir que el agua se evapore. Al final, las esferas de azúcar recubiertas se enfriaron a temperatura ambiente y se enjuagaron con aire frío hasta que el límite del agua residual estuvo dentro de los límites aceptables, para proporcionar el producto final.

Ejemplo 9: Compresión de minitables para granulado fundido

- 5 Las partículas de acuerdo con la invención también pueden prepararse en la forma de minitables, preferiblemente con un diámetro pequeño, tal como 1,5 mm. Por ejemplo, 300,0 g de ácido láurico, 50,0 g de laureato sódico, 100,0 g de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH101), y 100,0 g de carbómero 941 NF se mezclaron para obtener una premezcla que después se introdujo en un mezclador planetario calentado, con camisa, y aglomeraron para dar como resultado un material granular. El granulado fundido después se tamizó a través de un tamiz apropiado equipado con
- 10 cuchillas para dar como resultado un material granular fino. Este material granular posteriormente se mezcló con 75,0 g de celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH101). La mezcla resultante se comprimió en una prensa de tabletas excéntrica multi-punzón en tabletas biconvexas con un diámetro de 1,5 mm y un grosor de aproximadamente 2 mm, para proporcionar el producto final. En este ejemplo, la celulosa microcristalina también puede reemplazarse por lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada NF) o fosfato ácido de calcio dihidratado (Ph.Eur.).

15 Ejemplo 10: Recubrimiento de los núcleos activos con un recubrimiento de película basado en hipromelosa

- Los núcleos activos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 9 pueden recubrirse como sigue. Una solución polimérica acuosa (A) se preparó disolviendo 5,0 g de hipromelosa tipo 2910 (por ejemplo, Pharmacoat® 603) en 90,0 ml de agua desmineralizada. De manera separada, se preparó una dispersión del pigmento (B) mediante la dispersión de 2,0 g de dióxido de titanio (por ejemplo, Dióxido de Titanio "Anatas") y 1,0 g de un pigmento en 15,0 ml de agua desmineralizada,
- 20 seguido por homogenización utilizando un homogeneizador de alto esfuerzo cortante. Posteriormente, se preparó una dispersión de recubrimiento (C) mezclando la solución polimérica (A) y la dispersión del pigmento (B) bajo continua agitación.

- En el siguiente paso, 1000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9 se fluidizaron en un aparato de granulación del lecho fluido equipado con una columna Wurster a una temperatura de 25 - 30°C. Se rociaron lentamente 100 ml de la dispersión de recubrimiento (C) sobre los núcleos activos, manteniendo la temperatura del lecho a 25 - 30°C ajustando la temperatura del aire de entrada y la velocidad de la pulverización. Los núcleos activos recubiertos se secaron completamente a la misma temperatura dentro del lecho fluido, y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente dentro del lecho fluido.
- 25

- En resultado, las partículas recubiertas serán obtenidas cuyo recubrimiento rápidamente se desintegra después de ingestión oral.
- 30

Se observa que la solución polimérica (A) también puede prepararse disolviendo 5,0 g de hipromelosa tipo 2910 (por ejemplo, Pharmacoat® 603) en una mezcla de 45,0 ml de etanol y 55,0 ml de agua desmineralizada. Esta variación podría llevar a una más rápida evaporación del solvente durante el proceso de recubrimiento por pulverización.

- Alternativamente, también se puede preparar una dispersión de recubrimiento adicionalmente incorporando un plastificante, un agente tensioactivo, y una pequeña cantidad de etilcelulosa. En este caso, puede prepararse una solución polimérica (A) disolviendo 5,0 g de hipromelosa tipo 2910 (por ejemplo, Pharmacoat® 603) y 0,5 g de triacetina (triacetato de glicerol) en 50,0 ml de agua desmineralizada. Además, se disolvieron 0,25 g de laurel sulfato de sodio en 2,5 ml de agua desmineralizada para formar una solución tensioactiva (A'). Una dispersión de pigmento (B) se preparó dispersando y homogeneizando 2,5 g de talco, 3,0 g de dióxido de titanio y 0,2 g de pigmento colorante en 20,0 ml de agua desmineralizada. Posteriormente, la dispersión de recubrimiento (C) se preparó mezclando la solución polimérica (A), la solución tensioactiva (A'), la dispersión del pigmento (B), y 5,0 g de una dispersión de etilcelulosa (correspondiente a 1,5 g de materia seca). el procedimiento de recubrimiento por sí mismo se condujo como se describe anteriormente.
- 35
- 40

Ejemplo 11: Preparación de la composición que comprende partículas recubiertas

- Una composición que comprende las partículas de la invención que puede fácilmente ser rellena en sobres o saquitos puede obtenerse de la mezcla ligera de 1005 g de núcleos activos recubiertos preparados de acuerdo con el Ejemplo 10 con 0,5 gramos de sílice coloidal hidrófobo (NF) (por ejemplo, AEROSIL® R 972) en un tambor giratorio. En lugar de sílice coloidal hidrófobo, también se puede utilizar dióxido de silicón coloidal de grado estándar (por ejemplo, AEROSIL® 200) en la misma cantidad. En esta composición, la sílice actúa como un agente anti-adhesivo.

Ejemplo 12: Recubrimiento de núcleos activos con una mezcla de un componente lipídico y un componente hidrófilo

- 50 Una dispersión de recubrimiento se preparó disolviendo 5,0 g de hipromelosa tipo 2910 (por ejemplo, Pharmacoat® 603) y dispersando 2,0 g de glicéridos NF de lauroil polioxil-32 (por ejemplo, Gelucire® 44/14) en una mezcla de 45,0 ml de

etanol y 55 ml de agua desmineralizada. Posteriormente, 105 ml de la dispersión se recubrieron sobre 1000 g de los núcleos activos preparados acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9, usando el mismo equipo y procedimiento como en el Ejemplo 10. As partículas recubiertas de acuerdo con invención son provistas exhibiendo una rápida desintegración del recubrimiento después de la administración oral.

- 5 Como alternativas a los glicéridos NF de lauroil polioxil-32, similares cantidades de glicéridos NF de estearoil polioxil-32 (por ejemplo, Gelucire® 50/13) o glicéridos NF de caprilocaproil polioxil-8 (por ejemplo, Labrasol®) pueden usarse.

Ejemplo 13: Recubrimiento de núcleos activos con un recubrimiento de película a base de povidona

- 10 Una solución de recubrimiento puede prepararse disolviendo 5,0 g de povidona K30 y 1,0 g de polietilenglicol 4000 (alternativamente polietilenglicol 1000) en una mezcla de 60 ml de etanol y 40 ml de agua desmineralizada. Se rociaron 100,0 mililitros de la solución sobre 1000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9, usando el mismo equipo y procedimiento como en el Ejemplo 10. El procedimiento da partículas cuyo recubrimiento libera rápidamente el núcleo activo después de la administración oral.

Ejemplo 14: Recubrimiento de núcleos activos con un recubrimiento de película a base de etilcelulosa

- 15 Una solución de recubrimiento puede repararse disolviendo 4,0 g de etilcelulosa NF (por ejemplo, ETHOCEL® 10 FP) y 1,0 g de polietilenglicol 4000 en una mezcla de 25 ml de acetona, 35 ml de etanol y 40 ml de agua desmineralizada. Se rociaron después 100,0 ml de la solución sobre 1000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9, usando el mismo equipo y procedimiento como en el Ejemplo 10, y tomando en cuenta el límite de explosión crítico de las mezclas de aire-acetona-etanol. El procedimiento dio partículas cuyo recubrimiento libera rápidamente el núcleo activo después de la administración oral.

- 20 Ejemplo 15: Recubrimiento de núcleos activos con un recubrimiento a base de fosfolípidos

- 25 En este Ejemplo, el recubrimiento comprende un componente lipídico en combinación con un componente hidrófilo. Una suspensión de recubrimiento se preparó dispersando 10,0 g de lecitina de soja parcialmente hidrogenada (por ejemplo, Lipoide S75-35 o Lipoide S-PC-35) en agua desmineralizada (c.s.), usando homogenización de alto esfuerzo cortante, seguida por la adición de una parte pequeña cantidad (c.s.) de un sistema de recubrimiento de liberación inmediata (por ejemplo, Opadry®) conteniendo un polímero de recubrimiento soluble en agua, un plastificante y pigmento. Después se rociaron 100,0 mililitros de la dispersión sobre 1000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9, usando el mismo equipo y procedimiento como en el Ejemplo 10. El procedimiento da partículas cuyo recubrimiento rápidamente libera el núcleo activo después de la administración oral.

- 30 Para obtener partículas recubiertas con una adhesividad reducida, una porción de la lecitina de soja parcialmente hidrogenada puede ser reemplazada por una lecitina completamente hidrogenada (por ejemplo, Lipoid S75-3), o 2,0 g de lecitina completamente hidrogenada pueden incorporarse además de los 10,0 gramos de lecitina de soja parcialmente hidrogenada.

Ejemplo 16: Recubrimiento de núcleos activos con una mezcla de lecitina y maltodextrina

- 35 Se dispersaron 10,0 g de una mezcla en polvo de lecitina y maltodextrina (por ejemplo, Soluthin®) en 95 ml de agua desmineralizada a temperatura ambiente. Se fluidizaron 1000 g de los núcleos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9 en un aparato de lecho fluido a una temperatura de 20 a 30°C. Posteriormente, 100,0 ml de la dispersión se rociaron lentamente sobre los núcleos activos mediante el procedimiento de pulverización superior, manteniendo la temperatura del lecho a 20 - 30°C ajustando la temperatura del aire de entrada y la velocidad de la pulverización. Los núcleos cubiertos se secaron completamente a la misma temperatura dentro del lecho fluido, y a continuación enfriaron a temperatura ambiente dentro del hecho de fluido. De nuevo, las partículas recubiertas obtenidas liberan su núcleo activo rápidamente después de la administración oral.

Ejemplo 17: Recubrimiento de núcleos activos con un éster de sacarosa.

- 45 Se preparó una solución transparente disolviendo de 15,0 gramos de laureato de sacarosa L-1695 en 90,0 ml de agua desmineralizada a temperatura ambiente. Se fluidizaron y recubrieron 1,000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9 en una forma similar como se describe en el Ejemplo 16 para obtener partículas recubiertas con propiedades similares con respecto a su comportamiento de liberación.

- 50 Como una alternativa al laureato de sacarosa L-1695, puede usarse laureato de sacarosa L-1570, opcionalmente la forma de laureato de sacarosa LWA-1570, una solución lista para utilizarse de 40% L-1570 en 4% etanol y 56% agua. Por ejemplo, 30,0 g de laureato de sacarosa LWA-1570 pueden diluirse con 110,0 ml de agua desmineralizada y 20 ml de etanol. Pueden utilizarse 150 ml de esta solución de recubrimiento para cubrir 1000 g de núcleos.

## Ejemplo 18: Recubrimiento de núcleos activos con copolímero injertado de etilenglicol/alcohol vinílico

Las partículas recubiertas de acuerdo con la invención también pueden prepararse utilizando copolímero injertado de etilenglicol/alcohol vinílico como un agente de recubrimiento de liberación inmediata. Por ejemplo, se puede preparar una solución polimérica de 24,0 g de Kollicoat® que se dispersa en 96 ml de agua desmineralizada y disuelta bajo agitación. De manera separada, se preparó una suspensión de pigmento mediante la dispersión de 4,5 g de talco, 1,5 g de óxido de hierro rojo, y 3,9 g de dióxido de titanio en 11,0 ml de agua desmineralizada, seguido por la homogeneización con un homogeneizador de alto esfuerzo cortante. La dispersión de recubrimiento después se obtiene mezclando 100,0 ml de la solución polimérica con 20,0 g de la suspensión de pigmento. Se fluidizaron 1,000 g de los núcleos activos preparados de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1 a 9 y recubrieron en una forma similar como se describe en el Ejemplo 16 para obtener partículas recubiertas con propiedades similares con respecto a su comportamiento de liberación. Durante todo el proceso de recubrimiento, la solución de recubrimiento se agita continuamente para evitar la sedimentación.

## Ejemplo 19: Preparación de partículas por criomolienda

Se fundieron 300 g de grasa dura (adeps solidus de Caelo, Alemania) a 50°C. Se incorporaron 200 g de Carbopol® 971G (Lubrizol) en el lípido por medio de una espátula. Una bolsa de plástico se llenó con la masa viscosa y se enfrió a -18°C en un congelador. El material congelado se trituró con un martillo y desmenuzó a un polvo en una batidora de cocina (Bosch ProfiMIXX, Alemania). Después del secado bajo vacío a 25°C para remover el agua condensada residual, las partículas obtenidas se clasificaron a través de un grupo de tamices de malla de cable (VWR International, Alemania) para proporcionar un polvo clasificado con un tamaño por debajo de 0,5 mm.

## Ejemplo 20: Preparación de partículas por criomolienda

Se fundieron 500 g de grasa dura (Witepsol® W35 de NRC, Alemania) a 50°C. Se incorporaron 250 g de Carbopol® 971G (Lubrizol) en el lípido por medio de una espátula. Se relleno una bolsa de plástico con la masa viscosa y se enfrió a -18°C en un congelador. El material congelado se trituró con un martillo y desmenuzó a un polvo utilizando un molino ultracentrifugo (ZM 200, Retsch, Alemania). Para la molienda, el material se enfrió previamente utilizando hielo seco, y una velocidad rotación de 18000/min se aplicó por dos minutos. El material se convirtió cuantitativamente en partículas con un diámetro (D90) de 0,2 mm. Antes de la clasificación de las partículas, se secaron al vacío a 25°C para remover el agua condensada residual, en donde se consideró necesario.

## Ejemplo 21: Preparación de partículas granulación en lecho fluido

Se cargaron 400 g del polvo clasificado del Ejemplo 19 en un dispositivo de lecho fluido (Ventilus V-2,5/1 de Innojet, Alemania) equipado con un depósito de producto IPC3. El polvo se fluidizó a 32°C usando un flujo de aire 50 m<sup>3</sup>/h. El material se granuló por 30 minutos y clasificó a través de un grupo de tamices de malla metálica para obtener 240 g de partículas de un tamaño entre 0,5 y 1,0 mm, y 64 g de partículas de un tamaño por arriba de 1,0 mm.

## Ejemplo 22: Estudios en animales

## A. Procedimientos Generales

Los animales (ratas) se mantuvieron en jaulas con camas para animales estándar (dos animales por jaula o alojamiento individual) y fueron provistas con acceso *ad libitum* alimentos y agua. El alimento animal fue provisto como gránulos en un estante de gránulos o como una crema o como polvo granulado en un recipiente acoplado al interior de la jaula.

El peso corporal se registró al inicio y al final de los experimentos. El consumo de alimentos se documentó diariamente excepto en los fines de semana. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las leyes alemanas de protección animal.

La comida de los roedores se compró de ssniff® Spezialdiäten GmbH, Alemania y el poli(ácido acrílico) (PAA, Carbopol® 971 P NF) se obtuvo de Lubrizol Corporation, USA. Los chips de mantequilla de cacao (Caelo 633B) fueron de Caesar & Lorentz, Alemania. La grasa dura (Witepsol®) fue de NRC, Alemania. Todos los porcentajes provistos son porcentajes en p/p, a menos que se mencione específicamente otra cosa.

## B. Comida granulada estándar con 5% de grasa, referencia para ingestión de alimentos normal y ganancia de peso

Se alimentaron 12 ratas wistar macho con un peso corporal medio de 319 ± 7 g con una dieta experimental provista como gránulos durante siete días. La mezcla estuvo compuesta de una dieta de comida estándar (ssniff® EF R/M Control, 5%) con un contenido de grasa de 5% en la mezcla final.

Se agregó agua a la comida estándar para producir una pasta que se es tuyo y cortó en gránulos (1 cm x 3 cm) por medio de un procesador de alimentos (Kitchen Aid Classic, USA). Los gránulos se secaron a 25°C durante la noche.

Al final del experimento, se calculó el insumo de alimentos, el consumo de energía y el cambio de peso corporal ( $\pm$  SD). Los animales ganaron  $5,0 \pm 1,9\%$  de peso corporal, el insumo de alimentos diarios medio fue de  $24,3 \pm 2,7$  g, representando un consumo de energía metabolizable medio de  $374 \pm 40,8$  kJ por animal por día.

5 C. Composición de comida en gránulos/mantequilla de cacao con 11,6% de grasa, referencia para la ingestión de alimentos con ajuste de calorías.

Seis ratas wistar macho con un peso corporal medio de  $324 \pm 6$  g se alimentaron con una dieta experimental provista como gránulos por seis días.

10 La mezcla estuvo compuesta de una dieta de alimento estándar (ssniff® EF R/M Control, 5%) y mantequilla de cacao (7,5% con relación al peso del gránulo estándar) dando como resultado en aproximadamente 11,6% de grasa en total (incluyendo mantequilla de cacao) y aproximadamente 7,0% de mantequilla de cacao con relación a la mezcla final. La mantequilla de cacao se fundió y mezcló con alimento estándar. Se agregó agua para producir una pasta que se extruyó y cortó en gránulos (1 cm x 3 cm) por medio de un procesador de alimentos (Kitchen Aid, USA). Los gránulos se secaron a 25°C durante la noche.

15 Al final del experimento, la ingesta de alimentos, el consumo de energía y el cambio en el peso corporal se calcularon ( $\pm$  SD). Los animales ganaron  $3,8 \pm 1,3\%$  de peso corporal, la ingesta de alimentos diaria media fue de  $22,5 \pm 2,0$  g, representando un consumo de energía metabolizable medio de  $382,2 \pm 33,7$  kJ por animal por día.

D. Composición de alimento en crema o pasta con 50% de grasa limitada a 10 g/día por animal - referencia para pérdida de peso inducida por suministro de energía restringido.

20 Cuatro ratas wistar macho con un peso corporal medio de  $329 \pm 7$  g se alimentaron con una dieta experimental provista como una mezcla de textura de tipo pasta, cremosa por cinco días. La dieta experimental fue una composición de alimento alta en grasa comprendiendo 50% de grasa con relación a la mezcla final, que se preparó mezclando tres dietas de alimento estándar como se obtuvo de ssniff®, principalmente 'EF R/M Control, 5%', 'EF R/M con 30% de grasa' y 'EF R/M con 80% de grasa', en una relación en peso de 10:45:45, respectivamente.

25 El suministro de alimento se limitó a 10 g por día representando un consumo de energía metabolizable medio de 236 KJ por día. Al final del experimento, el cambio en el peso corporal se evaluó ( $\pm$  SD). Los animales perdieron  $3,6 \pm 0,6\%$  de peso corporal.

E. Composición de alimento en gránulos con 4,5% de grasa y 9,1% de polímeros, ejemplo para la pérdida de peso inducida con polímero debido a la ingesta reducida

30 Seis ratas wistar macho con un peso corporal medio de  $301,4 \pm 9,2$  g se alimentaron con una dieta experimental provista como gránulos por siete días. La mezcla se compuso de dieta de alimentos estándar (ssniff® EF R/M Control, 5%) y en total 10% de polímeros (con relación al peso de alimento estándar; específicamente 6,2% de Carbopol® 971 NF, 1,5% de Kollicoat® MAE 100P, Sigma-Aldrich, USA, y 2,3% de quitosano de conchas de cangrejo, Sigma-Aldrich, USA). Esto dio como resultado una composición de alimento en gránulos con aproximadamente 4,5% de grasa y aproximadamente 9,1% de polímero total con relación a la mezcla final (específicamente, aproximadamente 5,6% de Carbopol®, aproximadamente 35 1,4% de Kollicoat® y aproximadamente 2,1% de quitosano).

El alimento estándar se mezcló con polvos de polímero. Se agregó agua para producir una pasta que se extruyó y cortó en gránulos (1 cm x 3 cm) por medio de un procesador de alimentos (Kitchen Aid, USA). Los gránulos se secaron a 25°C durante la noche.

40 Al final del experimento, la ingesta de alimentos, el consumo de energía y el cambio en el peso corporal se evaluaron ( $\pm$  SD). Los animales perdieron  $3,9 \pm 4,6\%$  de peso corporal, la ingesta de alimentos diaria media fue de  $18,1 \pm 2,1$  g, representando un consumo de energía metabolizable medio de  $253 \pm 29$  kJ por animal por día.

F. Composición de alimento en gránulos con 4,7% de grasa y 5,7% de polímero, ejemplo de pérdida de peso inducida con polímero debido a la ingesta reducida.

45 Seis ratas wistar macho con un peso corporal medio de  $317 \pm 14,5$  g se alimentaron con una dieta experimental provista como gránulos por siete días. La mezcla estuvo compuesta de dieta de alimento estándar (ssniff® EF R/M Control, 5%) y 6% de Carbopol® 971 NF (con relación al peso del alimento estándar), dando como resultado una composición de alimento granulado con aproximadamente 4,7% de grasa y aproximadamente 5,7% de Carbopol® con relación a la mezcla final.

50 El alimento estándar se mezcló con polvo de polímero, se agregó agua para producir una pasta que se extruyó y cortó en gránulos (1 cm x 3 cm) por medio de un procesador de alimentos (Kitchen Aid, USA). Los gránulos se secaron a 25°C durante la noche.

Al final del experimento, la ingesta de alimentos, el consumo de energía y el cambio en el peso corporal se calcularon ( $\pm$  SD). Los animales perdieron  $1,8 \pm 2,3\%$  de peso corporal, la ingesta de alimentos diaria media fue de  $18,4 \pm 5,3$  g, representando un consumo de energía metabolizable medio de  $267 \pm 77$  kJ por animal por día.

5 G. Composición de alimento en gránulos en polvo/Witepsol® con 11,0% de grasa y 5,3% de polímero, ejemplo para la pérdida de peso inducida con polímero debido a la ingesta reducida

10 Seis ratas wistar macho con un peso corporal medio de  $307 \pm 8$  g se alimentaron con una dieta provista como un polvo por cinco días. La mezcla estuvo compuesta de dieta de alimento estándar (ssniff® EF R/M Control, 5%) y Witepsol® W25 (7,5% con relación al peso del alimento estándar) y 6% de Carbopol® 971 NF (con relación al peso del alimento estándar), dando como resultado aproximadamente 11,0% de grasa in total (incluyendo Witepsol®), aproximadamente 6,6% de Witepsol® y aproximadamente 5,3% de Carbopol® con relación a la mezcla final.

Se mezcló Witepsol® fundido con polvo de polímero, transferido dentro de una bolsa zip-loc y enfrió a  $-18^{\circ}\text{C}$  en un congelador. El material se trituró con un martillo y desmenuzó una pastilla en una batidora de cocina (ProfiMIXX, Bosch, Alemania). La dieta de alimento estándar se agregó y mezcló con el granulado para obtener una dieta en polvo.

15 Al final del experimento, la ingesta de alimentos, el consumo de energía y el cambio en el peso corporal se calcularon (SD). Los animales perdieron  $2,4 \pm 1,8\%$  de peso corporal, la ingesta de alimentos diaria media fue de  $15,1 \pm 0,8$  g, representando un consumo de energía metabolizable medio de  $245 \pm 13$  kJ por animal por día.

Ejemplo 23: Pruebas de aliento en voluntarios sanos

20 La semivida gastrointestinal y la biodisponibilidad de los ácidos grasos libres se evaluó usando la prueba de aliento de ácido octanoico 13C. El sustrato de ácido octanoico marcado se absorbió rápidamente en el intestino y metabolizó en el hígado con la producción de  $^{13}\text{CO}_2$ , que se exhaló, de esta forma reflejando la ingesta de ácido octanoico desde el tracto gastrointestinal y después la salida del estómago. Al inicio del experimento, se tomó una muestra del aliento de referencia del sujeto. Posteriormente, el sujeto consumió una carga de ya sea granulado lipídico como muestra de referencia, o granulado lipídico con polímeros como muestra de prueba.

25 El granulado se preparó fundiendo lípido a  $50^{\circ}\text{C}$  y agregando 100 mg de ácido octanoico 13C (Campro Scientific, Países Bajos), y – para las muestras de prueba -incorporando el polímero. La mezcla posteriormente se transfirió a una bolsa Zip Loc y enfrió  $-18^{\circ}\text{C}$  en un congelador. El material se trituró con un martillo, y desmenuzó una pastilla en una batidora de cocina (Bosch, Alemania), secado al vacío a  $25^{\circ}\text{C}$  y se clasificó a través de un grupo de tamices de malla metálica (VWR International, Alemania) a un tamaño de granulado por debajo de 1,3 mm y por arriba de 0,5 mm.

30 Para la ingestión de la muestra, el granulado congelado se mezcló con 100 g de yogur frío (sabor frutal, aproximadamente 100 calorías) y se consumió dentro de uno a dos minutos. Después de la ingestión de las muestras, el sujeto exhaló a través de una boquilla para recolectar una muestra de aliento expiatoria final en una bolsa de aluminio de 300 ml a intervalos de tiempo. Las muestras del aliento se tomaron durante un periodo de 410 min. Durante este periodo de tiempo, se bebieron 0,5 - 1,0 L de agua a una velocidad de aproximadamente un vaso por hora, un almuerzo ligero se consumió después de 180 min, y el ejercicio físico representó la rutina diaria.

35 Después de terminar la recolección en la bolsa de aliento, se llevó a cabo el análisis por medio de un analizador de prueba de aliento FANci2 con base en una espectroscopía infrarroja no dispersiva (Fischer Analysen Instrumente GmbH, Alemania). Abundancia de 13C en el aliento se expresó como la diferencia relativa (‰) del estándar de referencia universal (carbono de piedra caliza de Pee Dee Belemnite). El enriquecimiento de 13C se definió como la diferencia entre la abundancia de 13C en el aliento antes de la ingestión de la muestra y la abundancia de 13C en los puntos en el tiempo definidos después de la ingestión de la muestra y se dio en delta sobre basal (DOB,‰). A partir del software operativo del analizador de prueba de aliento (FANci versión 2,12,42,14 02/14), los valores de la velocidad de dosis porcentual acumulada (cPDR, correspondientes a la biodisponibilidad), y el tiempo a la mitad del valor cPDR (HLF, correspondiente a la semivida gastrointestinal) se tomaron para el protocolo.

45 Se administraron varias composiciones de ensayo con partículas según la invención. Como se muestra en la tabla siguiente, se encontró que las partículas conducen a un aumento en la biodisponibilidad (composiciones de prueba 1, 2, 4, 5 y 6) o a un aumento del tiempo medio gastrointestinal (composición de prueba 3).

50 La grasa dura (Witepsol®) fue de NRC, Alemania. La mantequilla de cacao se compró en tienda de abarrotes local. El laureato de sodio y el ácido láurico, la celulosa microcristalina y las calidades HPC fueron de Sigma-Aldrich, USA. HPMC (Metolose® 90SH) fue de Harke, Alemania, la Xantana (Texturs Xantana) fue de Solegraells Guzman, España. El Carbopol® fue de Lubrizol, USA. El Glicerolmonooleato y glicerolmonolaureato fueron de TCI, Bélgica.

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	cPDR (%)	HLF (min)
Referencia 1	Mantequilla de cacao: 6 g	-	37	219
Referencia 2	Witepsol W25: 6 g	-	32	189
Referencia 3	Witepsol W25: 4 g Laureato de sodio: 1,25 g	-	32	180
Referencia 4	Witepsol W25: 2 g Ácido laúrico: 2 g	-	41	232
Referencia 5	Prifex 300, 6 g	-	29,0	91,5
Composición de prueba 1	Mantequilla de cacao: 6g	Carbopol 971: 2g	59	222
Composición de prueba 2	Witepsol W25: 6 g	HPC 1 MDa: 2 g	53	176
Composición de prueba 3	Witepsol W25: 4 g Laureato de sodio: 1,25 g	HPC 370 kDa: 1 g	39	243
Composición de prueba 4	Witepsol W25: 4 g Ácido laúrico: 2 g	HPC 1 MDa: 2 g	57	172
Composición de prueba 5	Gliceromonooleato: 3 g, Gliceromonolaureato: 3 g	HPMC: 1,3 g Xantana: 0,7 g	59	165
Composición de prueba 6	Prifex 300, 5,5 g	AlgineX: 3 g Aglupectina HS-RVP: 1 g PromOat: 1 g	42,1	65,2

Ejemplo 24: Mucoadhesión *in vitro* y ensayo de integridad de partícula

- La viscosidad del medio de alginato sódico (alginato#1), el ácido algínico, el laureato sódico y el ácido laúrico, y las calidades de la celulosa microcristalina (MCC), hidroxipropil-celulosa (HPC) y carboximetil-celulosa (CMC), goma arábica, quitosano y las sales de calcio fueron de Sigma-Aldrich, USA. El Alginato#3 fue de Dragonspice, Alemania. El Alginato#4 (Satialgine® S 1600) fue de Cargill, Francia. El Alginato#5 (Manucol® DH) fue de IMCD, Alemania. El Alginato#6 (Protanal® LF) y el alginato#7 (Protanal® PH) fueron de FMC, RU. El Alginato#8 (AlgineX® HH) y el Alginato#9 (Algin LZ-2) fueron de Kimica, Japón. Las calidades del Carbopol® fueron de Lubrizol, USA. La Xantana (Texturas Xantana), goma gelano (Texturas gelano), alginato#2 (Texturas Algin) fueron de Solegraells Guzman, España. HPMC (Metolose® 90SH) fue de Harke, Alemania. Las calidades del psilio (99%; Malla 100) y la goma guar fueron de Caremoli, Alemania. La goma de algarrobo fue de Werz, Alemania. El sabor a coco House, Bélgica. La pectina de manzana, la pectina de manzana baja esterificada y la lisolectina fueron de Dragonspice, Alemania. La Pectina#1 (Pektin Classic AU202) fue de Herbstreith & Fox, Alemania. La Pectina#2 (Aglupectin® HS-RVP) y la goma Tara (AgluMix® 01) fueron de Silva Extracts, Italia. Las calidades de la pectina baja en metoxilo, la pectina baja en metoxilo amidada, la pectina alta en metoxilo de fijación rápida y la pectina alta en metoxilo de lenta fijación fueron de Modernist Pantry, USA. El Beta-glucano (relleno de polvo de glucano Hafer-Beta Bio Kapseln) fue de Raab Vitalfood, Alemania. El PromOat® beta-glucano fue de Tate&Lyle, Suecia. El polvo de cacao bajo en grasa fue de Naturata, Alemania. El polvo de cacao alto en grasa fue Cebe, Alemania. La inulina fue de Spinnrad, Alemania. La dextrina resistente Benefiber® (también conocida como Benefiber® Nutriose®) fue de Novartis, RU.
- Las calidades de la grasa dura Witepsol® fueron de NRC, Alemania. La grasa dura Gelucire® 43/01 fue de Gattefosse, Francia. Los monoglicéridos fueron de from TCI, Bélgica. La mantequilla de cacao se compró en un supermercado local. La grasa de palma fue de Peter Kolln, Alemania. La estearina de palma, el aceite omega-3 concentrado y el polvo de Omega-3-Concentrado 67 fueron de Bressmer, Alemania. La estearina de palma IP y la estearina de palma MB fueron de Henry Lamotte, Alemania. Las calidades del aceite de coco y la grasa de coco fueron de Dr. Goerg, Alemania. La manteca de Karité#1 fue de Gustav Hees, Alemania. La manteca de karité #2 fue de Cremer Oleo, Alemania. La lecitina de soja #1 (calidad en polvo) fue de Caelo, Alemania. La lecitina de soja #2 (Texturas Lecite) fue de Solegraells Guzman, España. La masa de cacao fue de Homborg, Alemania. La Cera flava y la cera de abeja alba fueron de Heinrich Klenk, Alemania. El ácido linoleico conjugado (Tonalin®) fue de BASF, Alemania. La estearina de palma Prifex® 300 fue de Unimills, Países Bajos. Los ácidos grasos Omega-3 (Omega-3 1400) fueron de Queisser Pharma, Alemania. El aceite de cártamo fue de Brökelmann, Alemania.

Los gránulos se prepararon fundiendo un lípido a 50°C y opcionalmente adicionando otros componentes lipídicos y unos cuantos cristales de Aceite Rojo O (Sigma Aldrich, USA) para obtener una fusión o suspensión homogénea. Para las muestras de prueba, el (los) polímero(s) se incorporó (incorporaron) por mezclado mecánico. Cada composición se transfirió a una bolsa zip-loc y enfrió a -18°C en un congelador. El material primero se trituró con un martillo, y desmenuzó una pastilla en una batidora de cocina (Bosch ProfiMIXX, Alemania), opcionalmente se secó al vacío a 25°C y después se clasificó a través de un grupo de tamices de malla metálica (VWR International, Alemania) a un tamaño de granulado por debajo de 2,0 mm y por arriba de 1,3 mm. El estómago de puerco fresco (de un carnicero local) se cortó en piezas de 3 cm x 3 cm y colocó en el fondo de un plato Petri de vidrio (diámetro 10 cm). Se agregaron 22 ml de fluido gástrico simulado en estado en ayunas (FaSSGF) al plato Petri. El FaSSGF se preparó disolviendo 1 g de NaCl (Sigma-Aldrich) en 450 ml de agua, agregando 30 mg de polvo SIF (biorelevant.com), ajustando el pH a 2,0 con 0,1 N de HCl (Sigma-Aldrich) y agregando agua a un volumen final de 500 ml. El plato Petri se tapó y colocó sobre un agitador de plato Petri (ST5 de CAT, Alemania) fijado a un ángulo de inclinación de 12° y una velocidad de 50/min. El agitador se colocó dentro de un horno calentado a una temperatura de 37°C. Después de 30 minutos, se agregaron 350 mg de granulado al contenido del plato Petri sin interrumpir la agitación. Después de 5 minutos, las muestras se removieron del horno, y la pieza de estómago de puerco se enjuagó tres veces con agua (3 ml cada una). El material unido a la superficie del estómago se removió por medio de una espátula, se transfirió a un plato de pesaje, y secó a peso constante (medidor de humedad electrónico MLB 50-3N, Kern & Sohn, Alemania). El peso seco del material mucoadhesivo se registró y calculó como un porcentaje de peso de granulado inicial, representando la unión como una medida de la mucoadhesividad. El plato Petri con el material sin unir restante se agitó a 37°C por otros 15 min, y la integridad de la partícula se clasificó por inspección visual como "baja" (desintegración completa o desintegración de al menos 50% de las partículas), o "alta" (desintegración de menos de 50% de las partículas) o "media" (desintegración de menos de 50% de las partículas, pero con una pérdida visible de pequeñas cantidades de polvos de las partículas).

En resultado, se encontró que ciertas composiciones de prueba con partículas de acuerdo con la invención mostraron una unión sustancialmente aumentada a la mucosa y/o una alta integridad de partícula, como se muestra en la siguiente tabla.

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 1	Witepsol W25, 4 g	HPC 1MDa, 2 g	75%	alta
Prueba 2	Witepsol W25, 4 g CMC ultra alta viscosidad, 1 g	HPC 1MDa, 1 g	69%	alta
Prueba 3	Witepsol W25, 4 g	CMC ultra alta viscosidad, 2 g	53%	alta
Prueba 4	Mantequilla de cacao, 2 g Ácido Láurico, 2 g	HPC, 1 g CMC, 1 g	91%	alta
Prueba 5	Mantequilla de cacao, 2 g Gliceromonolaureato, 2 g	Carbopol 971, 2 g	92%	alta
Prueba 6	Mantequilla de cacao, 2 g Gliceromonoestearato, 2 g	Carbopol 971, 2 g	64%	alta
Prueba 7	Mantequilla de cacao, 4 g	HPC, 1 g CMC, 1 g	35%	n.d.
Prueba 8	Mantequilla de cacao, 4 g	HPC, 1 g Carbopol 971, 1 g	69%	alta
Prueba 9	Mantequilla de cacao, 4 g	Carbopol 971, 2 g	77%	alta
Prueba 10	Mantequilla de cacao, 2 g Ácido láurico, 2 g	Carbopol 971, 2 g	49%	n.d.
Prueba 11	Mantequilla de cacao, 4 g	HPC 1MDa, 2 g	44%	n.d.
Prueba 12	Mantequilla de cacao, 2 g Gliceromonolaureato, 2 g	HPC 1MDa, 2 g	55%	n.d.
Prueba 13	Mantequilla de cacao, 2 g Gliceromonoestearato, 2 g	HPC 1MDa, 2 g	84%	alta
Prueba 14	Gliceromonooleato, 2 g Ácido láurico, 2 g	HPMC, 2 g	50%	n.d.

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 15	Gliceromonooleato, 2 g Gliceromonolaureato, 2 g	HPMC, 2 g	52%	n.d.
Prueba 16	Gliceromonooleato, 2 g Witepsol W25, 2 g	HPMC, 2 g	67%	alta
Prueba 17	Gliceromonooleato, 3 g Gliceromonolaureato, 3 g	Carbopol 971, 2 g	81%	alta
Prueba 18	Gliceromonooleato, 3 g Gliceromonolaureato, 3 g	HPMC, 1,3 g Xantana, 0,7 g	72%	alta
Prueba 19	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	78%	alta
Prueba 20	Ácido láurico, 4 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	60%	alta
Prueba 21	Ácido láurico, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	75%	alta
Prueba 22	Ácido láurico, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	73%	alta
Prueba 23	Gliceromonooleato, 2,05 g Witepsol W25, 1,95 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	57%	
Prueba 24	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g Triglicéridos de cadena media (MCT), 0,55 g Witepsol W25, 0,45 g	HPMC#2, 1,9 g Xantana, 0,1 g	85%	alta
Prueba 25	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g Witepsol W25, 1 g	Beta-glucano, 1,95 g HPMC, 1,6 g Xantana, 0,1 g	68%	alta
Prueba 26	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 0,6 g Glicerol, 0,5 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 2,4 g Xantana, 0,1 g	75%	alta
Prueba 27	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g Witepsol W25, 1 g	Quitosano, 0,5 g HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	66%	alta
Prueba 28	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g Witepsol W25, 1 g	Beta-glucano, 1,9 g HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	68%	alta
Prueba 29	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 0,6 g Glicerol, 0,5 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 2,4 g Xantana, 0,1 g	75%	alta

ES 2 774 978 T3

<b>Muestra</b>	<b>Lípido (g)</b>	<b>Polímero (g)</b>	<b>Unión</b>	<b>Integridad de Partícula</b>
Prueba 30	Gliceromonolaureato, 1,9 g Glicerol, 0,5 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	43%	alta
Prueba 31	Gliceromonolaureato, 1,9 g Glicerol, 1 g WitepsolW25, 1 g	HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	26%	alta
Prueba 32	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	HPMC, 3,15 g Xantana, 0,1 g	85%	alta
Prueba 33	Gliceromonolaureato, 1,9 g Imwitor 990, 1,1 g MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	HPMC, 3,15 g Xantana, 0,1 g	90%	alta
Prueba 34	Gliceromonolaureato, 1,35 g, Imwitor 990, 1,1 g, MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	HPMC, 2,8 g Xantana, 0,1 g	81%	alta
Prueba 35	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	Chitosan, 0,5 g HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	66%	alta
Prueba 36	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	PromOat, 1,9 g HPMC, 1,6 g Xantana, 0,1 g	61%	alta
Prueba 37	Gliceromonolaureato, 1,35 g Gliceromonooleato, 1,1 g MCT, 0,55 g WitepsolW25, 1 g	PromOat, 2,5 g HPMC, 1 g Xantana, 0,5 g	68%	alta
Prueba 38	Gliceromonolaureato, 1,95 g Imwitor 990, 1,6 g MCT, 0,8 g WitepsolW25, 1,45 g	PromOat, 1,5 g HPMC, 2,75 g Xantana, 0,15 g	90%	alta
Prueba 39	Gliceromonolaureato, 1,9 g Imwitor 990, 1,1 g WitepsolW25, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	83%	alta
Prueba 40	Gliceromonolaureato, 3,2 g Gliceromonooleato, 1,8 g Witepsol W25, 1,7 g	PromOat, 1,5 g HPMC, 2,33 g Xantana, 0,17 g	87%	alta
Prueba 41	Gliceromonolaureato, 3,2 g Imwitor 990, 1,8 g Witepsol W25, 1,7 g	PromOat, 1,5 g HPMC, 2,33 g Xantana, 0,17 g	65%	alta
Prueba 42	Gliceromonolaureato, 1,9 g Imwitor 990, 1,1 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	85%	alta

ES 2 774 978 T3

<b>Muestra</b>	<b>Lípido (g)</b>	<b>Polímero (g)</b>	<b>Unión</b>	<b>Integridad de Partícula</b>
Prueba 43	Gliceromonolaureato, 2,4 g Gliceromonooleato, 1,3 g Witepsol W25, 3,7 g	PromOat, 1,5 g HPMC, 4 g Xantana, 0,1 g	86%	alta
Prueba 44	Gliceromonolaureato, 2,4 g Gliceromonooleato, 1,3 g Witepsol W25, 3,7 g	PromOat, 3 g HPMC, 3 g Xantana, 0,1 g	83%	alta
Prueba 45	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g Witepsol H35, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	72%	alta
Prueba 46	Gliceromonolaureato, 1,6 g Gliceromonooleato, 1,4 g Witepsol H35, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	86%	alta
Prueba 47	Gliceromonolaureato, 1,9 g Gliceromonooleato, 1,1 g Witepsol H35, 1 g	HPMC, 2,5 g Xantana, 0,1 g	87%	alta
Prueba 48	Gliceromonolaureato, 2,6 g Gliceromonooleato, 1,4 g Witepsol W25, 4 g	PromOat, 1 g HPMC, 2,9 g Xantana, 0,1 g	80%	alta
Prueba 49	Witepsol W25, 4 g	HPMC, 2 g	47%	alta
Prueba 50	Gliceromonolaureato, 4 g	HPMC, 2 g	45%	alta
Prueba 51	Gliceromonolaureato, 2,6 g Gliceromonooleato, 1,4 g Witepsol W25, 4 g	PromOat, 1 g HPMC, 3 g	65%	alta
Prueba 52	Gliceromonolaureato, 1,6 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	80%	alta
Prueba 53	Gliceromonolaureato, 3 g Witepsol W25, 1 g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	83%	alta
Prueba 54	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 2g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	75%	alta
Prueba 55	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	77%	alta
Prueba 56	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 4g	HPMC, 2,85 g Xantana, 0,15 g	78%	alta
Prueba 57	Gliceromonolaureato, 4 g Witepsol W25, 4g	PromOat, 1 g HPMC, 2,9 g Xantana, 0,1 g	80%	alta
Prueba 58	Gliceromonolaureato, 3 g Witepsol W25, 6g	PromOat, 1,125 g HPMC, 3,26 g Xantana, 0,125 g	70%	alta
Prueba 59	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6g	PromOat, 1 g HPMC, 2,9 g Xantana, 0,1 g	95%	alta
Prueba 60	Gelucire 43/01, 1 g Witepsol W25, 3g	HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	81%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 61	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4g	HPMC, 2,85 g Xantana, 0,15 g	78%	alta
Prueba 62	Gelucire 43/01, 3 g Witepsol W25, 6g	PromOat, 1,125 g HPMC, 3,26 g Xantana, 0,125 g	82%	alta
Prueba 63	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 6g	PromOat, 1 g HPMC, 2,9 g Xantana, 0,1 g	78%	alta
Prueba 64	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	HPMC, 2 g	80%	alta
Prueba 65	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6g	PromOat, 1 g HPMC, 3 g	82%	alta
Prueba 66	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	Psilio (99%; Malla 100), 3 g HPMC, 1 g	93%	alta
Prueba 67	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 1 g Manteca de Karité, 5 g	Psilio (99%; Malla 100), 3 g HPMC, 1 g	85%	alta
Prueba 68	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 2 g Manteca de Karité, 4 g	Psilio (99%; Malla 100), 3 g HPMC, 1 g	60%	alta
Prueba 69	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	Prom Oat, 1 g Pectina de manzana, 1 g HPMC, 2 g	90%	alta
Prueba 70	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	PromOat, 1 g Pectina de manzana, 1 g HPMC, 1,9 g Xantana, 0,1 g	55%	alta
Prueba 71	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	PromOat, 0,5 g Pectina de manzana, 0,5 g HPMC, 3 g	80%	alta
Prueba 72	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	PromOat, 0,5 g Pectina de manzana, 1,5 g HPMC, 2 g	65%	alta
Prueba 73	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 6 g	PromOat, 1,5 g Pectina de manzana, 1,5 g HPMC, 1 g	50%	media
Prueba 74	Witepsol W25, 2 g	HPMC, 2 g Polvo de cacao (alto en grasa), 2 g	88%	alta
Prueba 75	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 4 g	HPMC, 3 g Polvo de cacao (alto en grasa), 4 g	85%	alta
Prueba 76	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 4 g	PromOat, 1 g HPMC, 2 g Polvo de cacao (alto en grasa), 4 g	45%	media
Prueba 77	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	HPMC, 4 g Polvo de cacao (alto en grasa), 4 g	89%	alta

ES 2 774 978 T3

<b>Muestra</b>	<b>Lípido (g)</b>	<b>Polímero (g)</b>	<b>Unión</b>	<b>Integridad de Partícula</b>
Prueba 78	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	Pectina de manzana, 1 g HPMC, 3 g Polvo de cacao (alto en grasa), 4 g	77%	alta
Prueba 79	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	HPMC, 4 g polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	90%	alta
Prueba 80	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	HPMC, 3 g Xantana, 1 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	70%	alta
Prueba 81	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	Psilio (99%; Malla 100), 2 g HPMC, 2 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	75%	alta
Prueba 82	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	Psilio (99%; Malla 100), 1 g HPMC, 2 g Xantana, 1 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	25%	alta
Prueba 83	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 3,5 g Gliceromonoleato, 0,5 g	HPMC, 3,8 g Xantana, 0,2 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	85%	alta
Prueba 84	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g	Alginato 1, 2 g HPMC, 2 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 4 g	57%	alta
Prueba 85	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g Grasa de palma, 2 g	PromOat, 0,5 g HPMC, 3,5 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 0,5 g	71%	alta
Prueba 86	Gelucire 43/01, 2 g Witepsol W25, 4 g Grasa de palma, 2 g	PromOat, 0,5 g HPMC, 3,3 g Xantana, 0,2	72%	alta
Prueba 87	Gelucire 43/01, 6 g Grasa de palma, 2 g	PromOat, 0,5 g HPMC, 3,4 g Xantana, 0,1	92%	alta
Prueba 88	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g	88%	alta
Prueba 89	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g grasa de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g	60%	alta
Prueba 90	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g Aceite de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g	80%	alta
Prueba 91	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g Aceite de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g Polvo de cacao (fuertemente desaceitado), 1 g	84%	alta
Prueba 92	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g Aceite de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g L-lactato de calcio hidratado, 0,006 g	86%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 93	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g Aceite de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g L-lactato de calcio hidratado, 0,06 g	60%	alta
Prueba 94	Gliceromonolaureato, 1,33 g Witepsol W25, 1,33 g Aceite de coco, 1,33 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g L-lactato de calcio hidratado, 0,6 g	49%	alta
Prueba 95	Gliceromonolaureato, 2,67 g Witepsol W25, 1,67 g Aceite de coco, 1,67 g Masa de cacao, 4 g	Alginato#1, 1 g HPMC, 1 g	60%	alta
Prueba 96	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 1 g HPMC, 1 g	92% alta	
Prueba 97	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 1 g HPMC, 1 g L-lactato de calcio hidratado, 0,006 g	62%	alta
Prueba 98	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 2,5 g Aceite de coco, 0,5 g	HPMC, 2 g	80%	alta
Prueba 99	Witepsol W25, 4 g	HPC 1,15MDa, 2 g	92%	alta
Prueba 100	Witepsol W25, 4g	HPC 0,85MDa, 2 g	92%	alta
Prueba 101	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Pectina baja en metoxilo, 2 g	45%	media
Prueba 102	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Pectina baja en metoxilo amidada, 2 g	74%	alta
Prueba 103	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Pectina alta en metoxilo de rápida fijación, 2 g	62%	alta
Prueba 104	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	pectina alta en metoxilo de lenta fijación, 2 g	81%	alta
Prueba 105	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	pectina alta en metoxilo de lenta fijación, 4 g	85%	alta
Prueba 106	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Pectina de manzana, 2 g	66%	alta
Prueba 107	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Pectina de manzana, 4 g	90%	alta
Prueba 108	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 4g	Pectina de manzana, 3 g	70%	alta
Prueba 109	Gliceromonolaureato, 2 g Witepsol W25, 4g	Pectina de manzana, 4 g	86%	alta
Prueba 110	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Xantana, 2 g	73%	alta 1102

ES 2 774 978 T3

<b>Muestra</b>	<b>Lípido (g)</b>	<b>Polímero (g)</b>	<b>Unión</b>	<b>Integridad de Partícula</b>
Prueba 111	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Xantana, 1 g	65%	alta
Prueba 112	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Goma de algarrobo, 2 g	46%	media
Prueba 113	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	PromOat,1 g Xantana, 1 g	63%	alta
Prueba 114	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Psilio (95%; Malla 40), 3 g	68%	alta
Prueba 115	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Psilio (98%; Malla 100), 3g	46% media	
Prueba 116	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Psilio (99%; Malla 100), 3g	85%	alta
Prueba 117	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g Plus),	Psilio (99%; Malla 100, 3 g	70%	alta
Prueba 118	Gliceromonolaureato, 1 g +Witepsol W25, 3g	Psilio (99%; Malla 100), 2g	52%	media
Prueba 119	Gliceromonolaureato, 1 g Witocan H, 3 g	Psilio (99%; Malla 100), 3g	70%	alta
Prueba 120	Gliceromonolaureato, 1 g Witocan P, 3 g	Psilio (99%; Malla 100), 3g	60%	alta
Prueba 121	Gliceromonolaureato, 2 g Manteca de Karité 1,2 g	Psilio (99%; Malla 100), 3g	50%	media
Prueba 122	Gliceromonolaureato, 2 g Manteca de Karité 2,2 g	Psilio (99%; Malla 100), 3g	42%	media
Prueba 123	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Goma Guar (Malla 200), 2 g	26%	bajo
Prueba 124	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Carbopol 971, 2 g	84%	alta
Prueba 125	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Ácido alginico, 2 g	15%	bajo
Prueba 126	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Alginato#2, 2 g	86%	alta
Prueba 127	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Alginato#2, 1 g Pectina de manzana, 1 g	95%	alta
Prueba 128	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3g	Alginato#2, 1 g Pectina de chumbera, 1 g	80%	alta
Prueba 129	Cera flava, 3,2 g Aceite de coco, 4,8 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	85%	alta
Prueba 130	Cera alba, 3,2 g Aceite de coco, 4,8 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	84%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 131	Gelucire 43/01, 6 g Aceite de coco, 2 g Harina de konjac, 0,1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 1,9 g	59%	alta
Prueba 132	Gelucire 43/01, 6 g Aceite de coco, 2 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 1,9 g Xantana, 0,1 g	75%	alta
Prueba 133	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#3, 2 g	75%	alta
Prueba 134	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 2 g Pectina baja en metoxilo amidada, 2 g	68%	alta
Prueba 135	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 2 g Pectina baja en metoxilo, 2 g	75%	alta
Prueba 136	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 2 g Pectina alta en metoxilo de lenta fijación 2 g	65%	alta
Prueba 137	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 3 g	Alginato#2, 2 g Pectina alta en metoxilo de rápida fijación, 2 g	78%	alta
Prueba 138	Gelucire 43/01, 4 g Aceite de coco, 2 g Lecitina de soja #1, 2 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	91%	alta
Prueba 139	Gelucire 43/01, 5 g Aceite de coco, 2 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	92%	alta
Prueba 140	Gelucire 43/01, 5 g Aceite de coco, 2 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	86%	alta
Prueba 141	Witocan P, 4 g	MCC, 2 g	<2%	bajo
Prueba 142	Witepsol W25, 4 g	MCC, 2 g	<2%	bajo
Prueba 143	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	93%	alta
Prueba 144	Estearina de palma, 8 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g PromOat, 2 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 2 g	70%	alta
Prueba 145	Estearina de palma, 8 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	55%	alta
Prueba 146	Estearina de palma, 7 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g PromOat, 2 g	56%	alta
Prueba 147	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g Polvo de cacao (bajo en grasa), 2 g	48%	alta
Prueba 148	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g Psilio, 2 g	50%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 149	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g Harina de Coco, 2 g	62%	alta
Prueba 150	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 4 g Pectina de manzana, 4 g	70%	alta
Prueba 151	Gliceromonolaureato, 4 g Aceite de coco, 4 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	65%	alta
Prueba 152	Gliceromonolaureato, 3 g Estearina de palma, 1 g Aceite de coco, 4 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	65%	alta
Prueba 153	Gliceromonolaureato, 2,67 g Estearina de palma, 2,67 g Aceite de coco, 2,67 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	67%	alta
Prueba 154	Gliceromonolaureato, 3,5 g Aceite de coco, 3,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	87%	alta
Prueba 155	Gliceromonolaureato, 3 g Estearina de palma, 1 g Aceite de coco, 3 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g	92%	alta
Prueba 156	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 4 g	65%	alta
Prueba 157	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2 g Pectina de manzana, 2 g Goma arábica, 1 g	84%	alta
Prueba 158	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	91%	alta
Prueba 159	Estearina de palma, 7 g lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 1,3 g Pectina de manzana, 2,7 g	50%	alta
Prueba 160	Estearina de palma, 6 g	Alginato#2, 2 g	83%	alta
	Pectina de manzana, 2 g Cera flava, 1 g Lecitina de soja #1, 1 g			
Prueba 161	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g Carbonato de calcio, 0,012 g	85%	alta
Prueba 162	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2,7 Pectina de manzana, 1,3 g Carbonato de calcio, 0,12 g	77%	alta
Prueba 163	Estearina de palma MB, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	69%	alta
Prueba 164	Estearina de palma IP, 7 g Lecitina de soja #1, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	45%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 165	Estearina de palma, 7 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	92%	alta
Prueba 166	Estearina de palma, 7,5 g Lecitina de soja #2, 0,5 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	63%	alta
Prueba 167	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1,5 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	70%	alta
Prueba 168	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #1, 1,5 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g Inulina, 1 g	80%	alta
Prueba 169	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #1, 1,5 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana (bajo esterificado), 1,3 g	65%	alta
Prueba 170	Estearina de palma, 7 g Lisolecitina 1, 1 g	Alginato#2, 2,7 g Pectina de manzana, 1,3 g	70%	alta
Prueba 171	Estearina de palma, 4 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 10 g	75%	alta
Prueba 172	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 7,5 g	85%	alta
Prueba 173	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 5 g Pectina de manzana, 2,5 g	70%	alta
Prueba 174	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#2, 3,75 g Pectina de manzana, 3,75 g	59%	alta
Prueba 175	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 7,5 g	80%	alta
Prueba 176	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 5 g Pectina de manzana, 2,5 g	82%	alta
Prueba 177	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 3,75 g Pectina de manzana, 3,75 g	82%	alta
Prueba 178	Estearina de palma, 7,5 g	Alginato#4, 7,5 g	60%	alta
Prueba 179	Estearina de palma, 4 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 10 g	76%	alta
Prueba 180	Estearina de palma, 4 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 7,5 g	85%	alta
Prueba 181	Estearina de palma, 6,5 g Lecitina de soja #2, 1 g	Alginato#4, 3,75 g Pectina#1, 3,75 g	73%	alta
Prueba 182	Estearina de palma, 5 g	Alginato#4, 7,5 g	73%	alta
Prueba 183	Estearina de palma, 4,75 g Lecitina de soja #2, 0,25 g	Alginato#4, 7,5 g	74%	alta
Prueba 184	Estearina de palma, 4,5 g Lecitina de soja #2, 0,5 g	Alginato#4, 7,5 g	79%	alta

ES 2 774 978 T3

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 185	Estearina de palma, 5 g	Alginato#5, 7,5 g	68%	alta
Prueba 186	Estearina de palma, 5 g	Alginato#6, 7,5 g	51%	alta
Prueba 187	Estearina de palma, 5 g	Alginato#7, 7,5 g	32%	
Prueba 188	Estearina de palma, 5 g	Alginato#8, 7,5 g	72%	alta
Prueba 189	Estearina de palma, 5 g	Alginato#9, 7,5 g	31%	alta
Prueba 190	Estearina de palma, 8 g	Alginato#7, 4 g	19%	media
Prueba 191	Estearina de palma, 8 g	Alginato#8, 4 g	73%	alta
Prueba 192	Estearina de palma, 8 g	Alginato#9, 4 g	13%	media
Prueba 193	Estearina de palma, 7,5 g	Alginato#8, 5 g	75%	yes
Prueba 194	Estearina de palma, 6 g	Alginato#8, 6 g	78%	no
Prueba 195	Estearina de palma, 6 g	Alginato#8, 5 g Pectina#1, 1 g	76%	yes
Prueba 196	Estearina de palma, 6 g	Alginato#8, 5 g Pectina#2, 1 g	82%	alta
Prueba 197	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 5 g Pectina#2, 1 g	82%	alta
Prueba 198	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 5 g Pectina#2, 1 g PromOat, 1 g	75%	alta
Prueba 199	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 5 g Pectina#2, 1 g PromOat, 0,5 g	83%	alta
Prueba 200	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 4 g Pectina#2, 1 g PromOat, 1 g	85%	alta
Prueba 201	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 5 g PromOat, 1 g	91%	alta
Prueba 202	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 4 g PromOat, 2 g	84%	alta
Prueba 203	Estearina de palma, 7 g	Alginato#4, 3 g Pectina#2, 1 g PromOat, 1 g	92%	alta
Prueba 204	Estearina de palma, 7 g	Alginato#8, 3 g Pectina 2, 1 g PromOat, 1 g	94%	alta
Prueba 205	Estearina de palma, 6,5 g Ácido linoleico conjugado, 0,5 g	Alginato#4, 3 g PromOat, 1 g Pectina#2, 1 g	73%	alta
Prueba 206	Estearina de palma, 6 g Ácido linoleico conjugado, 1 g	Alginato#4, 3 g Pectina#2, 1 g PromOat, 1 g	73%	alta
Prueba 207	Gliceromonolaureato, 1 g Witepsol W25, 2,5 g Ácido linoleico conjugado, 0,5 g	HPMC, 2 g	83%	alta
Prueba 208	Estearina de palma, 7 g	Alginato#4, 3 g Pectina de manzana, 1 g PromOat, 1 g	89%	alta
Prueba 209	Estearina de palma, 5 g	Alginato#4, 3 g Pectina de manzana, 1 g PromOat, 1 g	87%	alta
Prueba 210	Estearina de palma, 5 g	Alginato#4, 3 g Pectina 2, 1 g PromOat, 1 g	89%	alta

ES 2 774 978 T3

<b>Muestra</b>	<b>Lípido (g)</b>	<b>Polímero (g)</b>	<b>Unión</b>	<b>Integridad de Partícula</b>
Prueba 211	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 3 g Pectina de manzana, 1 g PromOat, 1 g	89%	alta
Prueba 212	Estearina de palma, 6 g	Alginato#4, 3 g Pectina de manzana, 1 g PromOat, 1 g	89%	alta
Prueba 213	Estearina de palma, 6 g, 3,8 g Pectina de manzana, 1 g Ácido graso omega-3 1, 1,2 g	Alginato#4, 3 g PromOat, 1 g	92%	alta
Prueba 214	Prifex 300, 5,5 g	Alginato#4, 3 g Pectina de manzana, 1 g PromOat, 1 g	86%	alta
Prueba 215	Prifex 300, 5,5 g	Alginato#4, 3 g Pectina 2, 1 g PromOat, 1 g	87%	alta
Prueba 216	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 3 g Benefiber, 2 g	76%	alta
Prueba 217	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 3 g Pectina 2, 1 g Benefiber, 1 g	81%	alta
Prueba 218	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 1 g Benefiber, 4 g	63%	alta
Prueba 219	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 2 g Benefiber, 3 g	82%	alta
Prueba 220	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 2,5 g Benefiber, 2,5 g	78%	alta
Prueba 221	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 2 g Benefiber, 3 g	82%	alta
Prueba 222	Estearina de palma, 5,5 g	Alginato#4, 2,5 g Benefiber, 2,5 g	78%	alta
Prueba 223	Estearina de palma, 5 g	Goma tara, 5 g	62%	alta
Prueba 224	Estearina de palma, 5 g	Goma arábica, 5 g	n.d.	alta
Prueba 225	Estearina de palma, 5 g	Pectina 2, 1 g Benefiber, 2 g PromOat, 2 g	n.d.	media
Prueba 226	Estearina de palma, 5 g	Pectina 2, 1 g Benefiber, 2,5 g PromOat, 1,5 g	n.d.	media
Prueba 227	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g Benefiber, 2 g	86%	alta
Prueba 228	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 4, 3 g Pectina 2, 1 g Benefiber, 2 g	77%	alta
Prueba 229	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g Benefiber, 3 g	60%	alta
Prueba 230	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g Benefiber, 3 g PromOat, 1,5 g	71%	alta

Muestra	Lípido (g)	Polímero (g)	Unión	Integridad de Partícula
Prueba 231	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g Nutriose FB, 2 g	83%	alta
Prueba 232	Prifex 300, 3,5 g Aceite de cártamo, 2 g Aceite Omega-3, 0,5 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g Nutriose FM, 2 g	82%	alta
Prueba 233	Prifex 300, 9 g Aceite de linaza, 1 g	Alginato 8, 3 g Pectina 2, 1 g PromOat, 1 g Benefiber, 5 g	60%	alta
Prueba 234	Prifex 300, 5,5 g	AlgineX, 3 g Aglupectina HS-RVP, 1 g PromOat 1 g	83%	alta

Ejemplo 25: Preparación de una premezcla por granulación de alto esfuerzo cortante

Se introdujeron 4,5 kg de grasa dura (Witepsol® W25, Cremer Oleo), 1,5 kg de monolaureato de glicerol (Mosselman, Bélgica), y 3,0 kg HPMC (Metolose 60SH, Shin Etsu, Japón) en un mezclador Ploughshare (Lodige, Alemania) equipado con una camisa de calentamiento. Bajo una operación de mezclado continua a 80 rpm, la temperatura del recipiente se elevó a 60°C y hasta que los componentes lipídicos se fundieron completamente. Con mezclado continuo, el calentamiento se detuvo y se agregaron 2 kg de hielo seco triturado en 5 min. El granulado resultante se removió del recipiente después de la evaporación del dióxido de carbono usado como premezcla para los experimentos de extrusión. Cuando se consideró necesario, las partículas granuladas resultantes se secaron al vacío a 25°C para eliminar el agua condensada residual; por ejemplo, antes de clasificarlas.

5

10 Ejemplo 26: Preparación de una premezcla por granulación de alto esfuerzo cortante

Se introdujeron 3,0 kg de grasa dura (Witepsol® W25, Cremer Oleo), 1,0 kg de monolaureato de glicerol (Mosselman, Bélgica) en un mezclador Ploughshare (Lodige, Alemania) equipado con una camisa de calentamiento. Bajo una operación de mezclado continua a 80 rpm, la temperatura del recipiente se elevó a 60°C y hasta que los componentes lipídicos se fundieron completamente. Con mezclado continuo, el calentamiento se detuvo y se agregaron 3,0 kg de cáscara de semilla de psilio (Carepsyllium, Caremoli, Alemania) y después 5 min, se agregaron 2 kg de hielo seco triturado en 5 min. El granulado resultante se removió del recipiente después de la evaporación del dióxido de carbono y usado como premezcla para el experimento de extrusión 29. Cuando se consideró necesario, las partículas granuladas resultantes se secaron al vacío a 25°C para eliminar el agua condensada residual; por ejemplo, antes de clasificarlas.

15

Ejemplo 27: Preparación de una pastilla por granulación de alto esfuerzo cortante

Se introdujeron 750 g de grasa dura (Witepsol® W25, Cremer Oleo), 250 g de monolaureato de glicerol (Mosselman, Bélgica), y 500 g HPMC (Metolose® 60SH, Shin Etsu, Japón) en un mezclador Ploughshare (Lodige, Alemania) equipado con una camisa de calentamiento. Bajo una operación de mezclado continua a 200 rpm, la temperatura del recipiente se elevó a 54°C y hasta que los componentes lipídicos se fundieron completamente. Con mezclado continuo, el calentamiento se detuvo y se agregó 1 kg de hielo seco triturado en 5 min. El granulado resultante se removió del recipiente, opcionalmente se secó al vacío a 25°C y se hizo pasar a través de un juego de tamices de malla metálica (1,0 mm (malla 18) y 2,0 mm (malla 10) y 3,15 mm, VWR, Alemania) para dar el producto. Se obtuvo 51% (p/p) del material como fracción de tamaño de partícula de 1,0 - 3,15 mm.

20

25

Ejemplo 28: Preparación de una pastilla por granulación de alto esfuerzo cortante

Se introdujeron 900 g de alginato (Satialgine®, Cargill, Alemania), 60 g de lecitina de soja (calidad el polvo, Golden Peanut, Alemania) y 540 g de estearina de palma (Palm Stearin 54, Bressmer, Alemania) en un mezclador Ploughshare (Lodige, Alemania) equipado con una camisa de calentamiento. Bajo una operación de mezclado continua a 200 rpm, la temperatura del recipiente se elevó a 60°C y hasta que los componentes lipídicos se fundieron completamente. Con mezclado continuo, el calentamiento se detuvo y se agregaron 440 g de hielo seco triturado en 5 min. El granulado resultante se removió del recipiente, opcionalmente se secó al vacío a 25°C y se hizo pasar a través de un juego de tamices de malla metálica (1,0 mm (malla 18) y 2,0 mm (malla 10) y 3,15 mm, VWR, Alemania) para dar el producto. Se obtuvieron 48% (p/p) del material como fracción de tamaño de partícula de 1,0 - 3,15 mm.

30

35

Ejemplo 29: Preparación de partículas por extrusión

Una premezcla preparada de acuerdo con el protocolo del experimento 26, comprendiendo 300 g de grasa dura (Witepsol® W25, Cremer Oleo, Alemania), 100 g de monooleato de glicerol (Mosselman, Bélgica) y 300 g de cáscara de semilla de psilio (Carepsyllium, Caremoli, Alemania), se alimentaron vía un sistema de dosificación volumétrico (Dosimex DO-50, Gabler, Alemania) en la entrada de polvo de un extrusor de tornillo doble (Extrusor DE-40/10, Gabler, Alemania) y extruyó a una temperatura en el intervalo de 30-35°C para hebras de 1,0 mm de diámetro. Las hebras extruidas se cortaron en gránulos por medio de cuchillas giratorias. Los gránulos posteriormente se redondearon en un formador de esferas (Spheronizer 250, Gabler, Alemania) en partículas de aproximadamente 1 mm de diámetro.

Ejemplo 30: Preparación de partículas por extrusión

Una premezcla fundida de 187,5 g de grasa dura (Witepsol® W25, Cremer Oleo, Alemania), 356,25 g de monooleato de glicerol (Mosselman, Bélgica) y 206,25 g de monooleato de glicerol (Mosselman, Bélgica) se preparó sobre un vaso de laboratorio sobre una placa caliente (a 80°C) equipado con un agitador suspendido y se alimentó por medio de una bomba peristáltica (Masterflex®, Thermo Fisher, Alemania) en la abertura de entrada de un extrusor de tornillo doble (Pharma 11 HME, Thermo Fisher, Alemania). En paralelo, una premezcla en polvo de 256,25 g de HPMC (Metolose® 60SH, Shin Etsu, Japón) y 18,75 g de xantana (Xantana FF, Jungbunzlauer, Suiza) se alimentaron vía un sistema de dosificación volumétrico (Volumetric Single Screw Feeder, Thermo Fisher, Alemania) a la abertura de entrada del extrusor, y la mezcla se extruyó a una temperatura en el intervalo de 30-35°C para hebras de 1,5 mm de diámetro y posteriormente se separaron y redondearon en un formador de esferas (Caleva MBS 120, Thermo Fisher, Alemania) a una pastilla de aproximadamente 1-2 mm.

Ejemplo 31: Recubrimiento de núcleos con una mezcla de lípido y emulsionante

Se cargaron 600 g de granulado preparado de acuerdo con uno de los ejemplos 27-30 en un dispositivo con lecho fluido (Ventilus V-2,5/1, Innojet, Alemania, equipado con un depósito de producto IPC3) y se fluidizaron a una temperatura del lecho de 20°C a un flujo de aire de 90 metros cúbicos/h. Se fundieron 105,0 g de Dynasan® 115 y 45,0 g de Polisorbato 65 en un vaso de laboratorio sobre una placa caliente (a 80°C) equipado con un agitador suspendido. La fusión caliente se roció sobre el granulado usando una bomba peristáltica y un procedimiento de rociado superior a una velocidad de rociado de 6,5 g/min. Las muestras de diferentes cantidades de recubrimiento se tomaron a intervalos de tiempo, correspondientes a 10, 15, 20, y 25% (p/p).

Ejemplo 32: Recubrimiento de núcleos con una mezcla de lípido e hidrocoloide

Se cargaron 600 g de granulado preparado de acuerdo con uno de los ejemplos 27-30 en un dispositivo con lecho fluido (Ventilus V-2,5/1, Innojet, Alemania, equipado con un depósito de producto IPC3) y se fluidizaron a una temperatura del lecho de 20°C a un flujo de aire de 90 metros cúbicos/h. Se calentaron 135 g de Dynasan® 116 y 15 g de goma guar (Careguar, Caremoli, Alemania) en una placa caliente (80°C) equipada con un agitador mecánico. La fusión caliente se roció sobre el granulado usando una bomba peristáltica y un procedimiento de rociado superior a una velocidad de rociado de 6,5 g/min. Las muestras de diferentes cantidades de recubrimiento se tomaron a intervalos de tiempo, correspondientes a 15 y 25% (p/p).

Ejemplo 33: Ensayo de mucoadhesión de granulado recubierto

El granulado preparado de acuerdo con el experimento 30 se recubrió de acuerdo con el procedimiento experimental 31 a diferentes espesores de recubrimiento y se sometió al protocolo del ensayo de mucoadhesión descrito anteriormente, excepto que los cinéticos de unión fueron seguidos hasta por 30 min.

La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 10% (p/p) de recubrimiento fue máxima después de 6 min. La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 15% (p/p) de recubrimiento fue máxima después de 9 min. La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 20% (p/p) de recubrimiento fue máxima después de 12 min. La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 25% (p/p) de recubrimiento fue máxima después de 25 min.

Ejemplo 34: Ensayo de mucoadhesión de granulado recubierto

El granulado preparado de acuerdo con el experimento 30 se recubrió de acuerdo con el procedimiento experimental 32 a diferentes espesores de recubrimiento y se sometió al protocolo del ensayo de mucoadhesión descrito anteriormente, excepto que los cinéticos de unión fueron seguidos hasta por 30 min.

La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 15% (p/p) de recubrimiento fue máxima después de 14 min. La unión del estómago de puerco de la muestra de granulado llevando 20% (p/p) de recubrimiento fue máxima

después de 25 min.

#### Ejemplo 35: Preparación de granulado por extrusión

Una premezcla preparada de acuerdo con el protocolo del experimento 26, comprendiendo 224 g de estearina de palma (Palmstearin 54, Juchem, Alemania), 96 g de alginato (Satialgine®, Cargill, Francia), 32 g de pectina (Aglupectin® HS-RVP, Silvateam, Italia) y 32 g de betaglucano de avena (PromOat®, Tate & Lyle, Suecia), se alimentaron vía un sistema de dosificación volumétrico (Dosimex DO-50, Gabler, Alemania) en la entrada de polvo de un extrusor de tornillo doble (Extrusor DE-40/10, Gabler, Alemania, operando a 7 rpm) y extruyó a una temperatura en el intervalo de 10-12°C para hebras de 1,5 mm de diámetro. Las hebras extruidas se cortaron en gránulos de 0,8 - 2,5 mm de largo por medio de cuchillas giratorias (corriendo a 100 rpm). La premezcla se convirtió cuantitativamente en producto extruido en menos de 5 min.

#### Ejemplo 36: Lote de 10 kg de granulado recubierto

Se preparó una mezcla fundiendo 8,25 kg de estearina de palma (Palm Stearin 54, Bressmer, Alemania) en una olla de cocción sobre una placa de inducción. Cuando la mezcla llegó a una temperatura de 60°C, se incorporaron 4,5 kg de alginato de sodio (Satialgine®, Cargill, Francia), 1,5 g de preparación de fibra de avena (PromOat®, Tate&Lyle, Suecia) y 1,5 kg de pectina (Pektin HV, Golden Peanut, Alemania) por medio de una cuchara de cocina. La mezcla se transfirió en alícuotas en bolsas de plástico zip-loc y enfrió a temperatura ambiente para formar placas sólidas. Las placas de lípido-polímero además se enfriaron en un congelador configurado a -18°C y después se desmenuzaron en partículas de aproximadamente 5 mm y más pequeñas por medio de una batidora (Vitamix®, Vita-Mix Corp., USA). La premezcla obtenida se alimentó vía un sistema de dosificación volumétrico (Dosimex DO-50, Gabler, Alemania) en la entrada de polvo de un extrusor de tornillo doble (Extrusor DE-40/10, Gabler, Alemania, operando a 10 rpm) y extruyó a una temperatura en el intervalo de 10 - 12°C para hebras de 1,5 mm de diámetro. Las hebras extruidas se cortaron en gránulos de 0,8 - 2,5 mm de largo por medio de cuchillas giratorias (corriendo a 100 rpm). La premezcla se convirtió cuantitativamente en producto extruido en menos de 5 min. El producto extruido se transfirió en bolsas de plástico en alícuotas de 990 g y almacenó a -18°C. A cada bolsa, se agregaron 9,9 g de PromOat® en polvo y se mezcló vigorosamente con el producto extruido. Posteriormente, los gránulos opcionalmente se secaron al vacío a 25°C y sometieron a clasificación usando tamices de malla metálica de 2 mm (malla 10) y 1,0 mm (malla 18). Los gránulos clasificados se mezclaron y dividieron en alícuotas de 600 g. Las alícuotas se cargaron en un dispositivo de lecho fluido (Ventilus V-2,5/1, Innojet, Alemania, equipado con un depósito de producto IPC3) y se fluidizaron a una temperatura del lecho de 20°C a un flujo de aire de 80 metros cúbicos/h. Se fundieron 120 g de Dynasan® 115 en un vaso de laboratorio sobre una placa caliente (a 90°C) equipado con un agitador suspendido. La fusión caliente se roció cuantitativamente sobre el granulado usando una bomba peristáltica y un procedimiento de rociado superior a una velocidad de rociado de 6,5 g/min. Las alícuotas se combinaron y se obtuvo un total de 10 g de granulado recubierto y se almacenó en un envase de plástico.

#### Ejemplo 37: Granulado recubierto

Se prepararon 14 kg de una premezcla en siete lotes de 2 kg cada uno. Para cada lote, se llevaron a fusión 0,9 kg de estearina de palma (Prifex® 300, Unimills, Países Bajos) y 0,1 kg de aceite de linaza (manako BIO Leinol human, Makana, Alemania) en una olla de cocción sobre una placa de inducción. Cuando la mezcla llegó a una temperatura de 60°C, se incorporaron 0,3 kg de alginato de sodio (Alginex®, Kimica, Japón), 0,1 kg de preparación de fibra de avena (PromOat®, Tate&Lyle, Suecia) y 0,1 kg de pectina (Aglupectin® HS-RVP, Silva, Italia) por medio de una cuchara de cocina. La mezcla se transfirió en alícuotas en bolsas de plástico zip-loc y enfrió a temperatura ambiente para formar placas sólidas. Las placas de lípido-polímero además se enfriaron en un congelador set a -18°C y después se desmenuzaron en partículas de aproximadamente 5 mm y más pequeñas por medio de una batidora (Vitamix® Professional 750, Vita-Mix Corp., USA). La premezcla obtenida se alimentó vía un sistema de dosificación volumétrico (Dosimex DO-50 Gabler, Alemania) en la entrada de polvo de un extrusor de tornillo doble (Extrusor DE-40/10, Gabler, Alemania, operando a 10 rpm) y extruyó a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C para hebras de 1,0 mm de diámetro. Las hebras extruidas se cortaron en gránulos de 0,8 - 2,5 mm de largo por medio de cuchillas giratorias (corriendo a 100 rpm). El producto extruido se transfirió a bolsas de plástico en alícuotas y almacenó a -18°C. Posteriormente, los gránulos opcionalmente se secaron al vacío a 25°C y sometieron a clasificación usando tamices de malla metálica (Atechnik, Alemania) de 2 mm (malla 10) y 1,0 mm (malla 18). El material retenido en el tamiz de 2 mm se sometió a molienda usando un dispositivo mezclador doméstico (MK55300, Siemens, Alemania) y re-clasificó usando el juego de tamices de malla metálica. Los gránulos clasificados a un intervalo de 1-2 mm se combinaron para dar un rendimiento de 9,0 kg y dividieron en alícuotas de 600 g. Los lotes (una alícuota por corrida, quince corridas) se cargaron en un dispositivo de lecho fluido (Ventilus V-2,5/1, Innojet, Alemania, equipado con un depósito de producto IPC3) y se fluidizaron a una temperatura del lecho de 20°C a un flujo de aire de 65 m<sup>3</sup>/h. Por corrida, 120 kg de estearina de palma (Prifex® 300, Unimills, Países Bajos) se fundieron en un vaso de laboratorio sobre una placa caliente (a 100°C) equipado con un agitador suspendido. La fusión caliente se roció cuantitativamente sobre el granulado usando una bomba peristáltica y un procedimiento de rociado superior a una velocidad de rociado de 6,5 g/min. Los lotes se combinaron, y se obtuvo un total de 10,67 kg de granulado recubierto y se

almacenó en un envase de plástico.

#### Ejemplo 38: Preparación gránulos con contenido de triptófano

5 Los gránulos se prepararon fundiendo 2 g de monolaurin glicerol (Mosselman, Bélgica) y 2 g de monooleina glicerol 40 (TCI, Bélgica) a 55°C. Se incorporó L-Triptófano (1 g, TCI, Bélgica), hidroxipropil metilcelulosa (Metolose® 90SH-100000SR, Harke, Alemania), y goma xantana (0,5 g, Solegraells, España) por mezclado mecánico. La composición se transfirió en una bolsa zip-loc y enfrió a -18°C en un congelador. El material primero se trituró con un martillo, se desmenuzó en una pastilla usando una batidora de cocina (Bosch ProfiMIXX, Alemania), opcionalmente se secó al vacío a 25°C y después se clasificó a través de un grupo de tamices de malla metálica (VWR International, Alemania) a un tamaño de gránulo por debajo de 1,0 mm y por arriba de 0,5 mm.

10 Una muestra de 200 mg de gránulos con contenido de triptófano se suspendió en 22 ml de fluido gástrico simulado en estado de ayuno (FaSSGF) a 37°C y agitó (agitador ST5 de CAT, Alemania). El FaSSGF se preparó disolviendo 1 g de NaCl (Sigma-Aldrich) en 450 ml de agua, agregando 30 mg de SIF en polvo (biorelvant.com), ajustando el pH a 2,0 con 0,1 N de HCl (Sigma-Aldrich) y agregando agua a un volumen final de 500 ml. Las alícuotas se removieron del sobrenadante a intervalos de tiempo de 15 min, y la concentración del triptófano se determinó por medición de la absorción a una longitud de onda de 280 nm en un dispositivo NanoDrop® 2000 (Thermo Scientific, USA). El triptófano se liberó después de los cinéticos del primer orden con un tiempo medio de 20 minutos.

20 Se suspendió una muestra de 200 mg de gránulos con contenido de triptófano en 22 ml de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF) a 37°C y agitó (agitador ST5 de CAT, Alemania). El FaSSIF se preparó disolviendo 0,21 g de gránulos de NaOH (Sigma-Aldrich), 3,09 g de NaCl (Sigma-Aldrich) y 1,98 g de fosfato ácido de sodio monohidratado (Sigma-Aldrich) en 450 ml de agua, agregando 1,12 g de SIF en polvo (biorelvant.com), ajustando el pH a 6,5 y agregando agua a un volumen final de 500 ml. Las alícuotas se removieron del sobrenadante a intervalos de tiempo de 15 min, y la concentración del triptófano se determinó por medición de la absorción a una longitud de onda de 280 nm en un dispositivo NanoDrop® 2000 (Thermo Scientific, USA). El triptófano se liberó después de los cinéticos del primer orden con un tiempo medio de 15 minutos.

#### 25 Control de Triptófano

Se suspendieron 30 mg de triptófano en polvo en 22 ml FaSSGF a 37°C y agitó (agitador ST5 de CAT, Alemania). Las alícuotas se removieron a intervalos de tiempo de 5 min, y la concentración del triptófano se determinó por medición de la absorción a una longitud de onda de 280 nm en un dispositivo NanoDrop® 2000 (Thermo Scientific, USA). El triptófano se disolvió cuantitativamente después de 10 minutos.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Una partícula ingerible con un diámetro de tamiz en el intervalo de 0,05 a 3 mm, caracterizada por que comprende:
- (a) un componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, y
  - (b) un primer componente lipídico,
- 5 y opcionalmente
- (c) un aminoácido,
  - (d) una vitamina, y/o
  - (e) un micronutriente;
- en donde
- 10 - el primer componente lipídico comprende un compuesto de ácido graso de cadena media o larga, y
- la relación en peso del primer componente lipídico con el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está en el intervalo de 0,5 a 5, y
  - el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua está incorporado en el interior, y/o recubierto con, el componente lipídico.
- 15 2. La partícula de la reivindicación 1, que comprende un núcleo activo y un recubrimiento, en donde
- el núcleo activo comprende el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y el primer componente lipídico,
  - el recubrimiento comprende un segundo componente lipídico y/o un componente hidrófilo, en donde el recubrimiento puede estar sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, y
- 20 en donde la composición del segundo componente lipídico puede ser la misma o diferente de la composición del primer componente lipídico.
3. La partícula de la reivindicación 1, que comprende
- un núcleo inerte,
  - un primer recubrimiento que cubre el núcleo inerte, y
- 25 - una segunda capa que cubre el primer recubrimiento,
- en donde el primer recubrimiento comprende el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua y el primer componente lipídico, y
- en donde el segundo recubrimiento comprende un segundo componente lipídico y/o a componente hidrófilo,
- en donde el segundo recubrimiento está sustancialmente libre del componente polimérico hinchable en agua o soluble en
- 30 agua, y
- en donde la composición del segundo componente lipídico puede ser la misma, o diferente, de la composición del primer componente lipídico.
4. La partícula de cualquier reivindicación anterior, en la que el componente polimérico hinchable en agua o soluble en
- 35 agua comprende al menos un material polimérico seleccionado de poli(carboxilato), quitosano, éteres de celulosa, y goma xantana; y
- en donde el poli(carboxilato) preferiblemente se selecciona de ácido algínico, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, poli(ácido hidroxietil metacrílico);
- en donde el éter celulosa preferiblemente se selecciona de hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa;

en donde el poli(carboxilato) y/o la carboximetilcelulosa están parcial o enteramente neutralizados; y

en donde el material polimérico está opcionalmente al menos parcialmente reticulado.

5 5. La partícula de cualquier reivindicación anterior, que consiste esencialmente del componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua, el primer componente lipídico, y opcionalmente el aminoácido(s), la vitamina(s), el micronutriente(s), el segundo componente lipídico, y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente inertes.

6. La partícula de cualquier reivindicación anterior, que está en forma de un gránulo, una pastilla, o una minitableta.

7. Un método para la preparación de partículas según las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un etapa de procesamiento de una mezcla que comprende el primer componente lipídico y el componente polimérico hinchable en agua o soluble en agua por medio de:

10 (a) la extrusión de la mezcla usando un extrusor de tornillo;

(b) la pulverización por congelación de la mezcla, opcionalmente usando una técnica de separación por chorro;

(c) la granulación por fusión de la mezcla;

(d) la compresión de la mezcla en minitabletas;

(e) la inyección de la fusión de la mezcla en un medio líquido;

15 (f) el recubrimiento por pulverización de la mezcla sobre núcleos inertes.

8. Una partícula ingerible que se obtiene por el método de reivindicación 7.

20 9. Una composición sólida para administración oral que comprende una pluralidad de partículas de las reivindicaciones 1 a 6 o la reivindicación 8, en donde las partículas en la composición opcionalmente tienen un tamiz medio másico con un diámetro en el intervalo de 0,1 mm a 3 mm, y/o en donde el ángulo de reposo dinámico de una suspensión preparada de la suspensión de la composición en agua a una relación de peso de 1 es menor de 30°.

10. Una composición sólida para administración oral que se puede obtener por compresión de una pluralidad de partículas de las reivindicaciones 1 a 6 o la reivindicación 8 en tabletas.

11. La composición de las reivindicaciones 9 a 10, que consiste esencialmente de las partículas de las reivindicaciones 1 a 6 y la reivindicación 8, y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente inertes.

25 12. Una unidad o paquete de dosis unitaria que comprende la composición de conformidad con las reivindicaciones 9 a 11, en donde la cantidad de la composición es de 3 g a 20 g, y/o en donde la cantidad del primer componente lipídico en la composición es al menos 2 g.

13. La composición de las reivindicaciones 9 a 11 y/o la unidad o paquete de dosis unitaria de la reivindicación 12 para su uso en

30 (a) la prevención y/o tratamiento de obesidad;

(b) la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o afección asociada con obesidad;

(c) supresión del apetito;

(d) la inducción de saciedad; y/o

(e) la reducción del peso corporal;

35 en donde el uso opcionalmente comprende la administración oral de la composición al menos una vez al día durante un período de al menos una semana.

14. La composición para su uso según la reivindicación 13, que comprende además el uso de un dispositivo electrónico programado para la recogida, almacenamiento y/o visualización de información relacionada con la adherencia del sujeto a la terapia y/o la efectividad de la terapia, en donde el dispositivo es opcionalmente un dispositivo portátil.