

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 082**

51 Int. Cl.:

A23L 29/262 (2006.01) **A61K 31/7016** (2006.01)

A23L 29/30 (2006.01) **A61K 31/7004** (2006.01)

A23L 33/125 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A23L 33/24 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 5/00 (2006.01)

A23P 10/20 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2012 PCT/US2012/059713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13059064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 12780354 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 2768321**

54 Título: **Métodos y composiciones para inducir saciedad**

30 Prioridad:

19.10.2011 US 201161549025 P

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**ADDEN, ROLAND;
KNARR, MATTHIAS;
HUEBNER, BRITTA y
SAMMLER, ROBERT, L.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 811 082 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para inducir saciedad

La presente invención se refiere generalmente a la nutrición, y específicamente a composiciones y métodos no terapéuticos para reducir reversiblemente el volumen vacío del estómago en una persona.

5 Por lo que se refiere a la nutrición, la saciedad es una respuesta compleja, que implica la percepción tanto emocional como física de las personas de si han ingerido lo suficiente o no. La saciedad se puede observar como una reducción del apetito inmediatamente después del consumo, o como una reducción del aporte de alimento en la siguiente comida. Para los propósitos de esta memoria descriptiva, "saciedad" se refiere a una reducción neta del aporte calórico o una reducción importante en las respuestas de hambre, por una persona, y a menudo se cree que surge con una fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ suficiente.

10 Como se puede apreciar, el control de la saciedad es de gran importancia en casos en los que una persona consume más calorías de las que son necesarias. Inducir la saciedad puede ser útil para provocar una reducción en el aporte calórico, es decir, con propósitos estéticos (es decir, como un adyuvante del adelgazamiento para la pérdida de peso o el manejo del peso) o para tratamiento médico (por ejemplo, para tratar la obesidad). Se han desarrollado diversas estrategias para inducir la saciedad.

15 El documento US 6.235.893 divulga una metilcelulosa que tiene una sustitución con metoxi de aproximadamente 21 a aproximadamente 42 basada en el peso del éter de celulosa que tiene una resistencia del gel elevada para un grado de viscosidad y un tipo y nivel de sustitución dados.

20 El documento WO 92/09212 divulga una composición de fibra dietética que comprende un éter de celulosa iniónico hidrosoluble que tiene un punto de turbidez no mayor de 35°C y un tensioactivo cargado en una relación en peso de tensioactivo a éter de celulosa de 1/5 a 1/25. Se divulga que la composición es adecuada para el uso como un adyuvante del adelgazamiento. Los ejemplos muestran que una etilhidroxietilcelulosa que tiene un punto de turbidez de $34,4^{\circ}\text{C}$ se gelificaba en agua en combinación con el tensioactivo iónico dodecilsulfato sódico (SDS, por sus siglas en inglés), pero no en ausencia de SDS. Una etilhidroxietilcelulosa que tenía un punto de turbidez de $35,9^{\circ}\text{C}$ y metilcelulosa que tenía un punto de turbidez de 37°C no formaban un gel ni siquiera en presencia de SDS y no eran adecuados.

25 El documento WO 2005/020718 divulga un método para inducir saciedad en un ser humano o un animal. El método comprende la etapa de administrar a un ser humano o un animal una composición comestible líquida acuosa o administrable con cuchara que comprende al menos 1% en peso de proteína y de 0,1 a 5% en peso de un agente espesante biopolimérico que no se desnaturaliza o hidroliza entre pH 2 y 4. La composición comestible tiene una viscosidad gástrica a una velocidad de cizalladura de $0,1 \text{ s}^{-1}$ y 37°C de al menos 20 Pa·s y la viscosidad gástrica es mayor que la viscosidad de la composición. El documento WO 2005/020718 sugiere un gran número de biopolímeros, tales como polisacáridos no amiláceos iónicos seleccionados de alginatos, pectinas, carrageninas, pectinas amidadas, xantanos, gelanos, furcellaranos, goma karaya, ramsano, welano, goma ghatti y goma arábica. De estos, se dice que los alginatos se prefieren especialmente. Alternativamente, se pueden usar polisacáridos no amiláceos neutros seleccionados de galactamanano, goma guar, goma de algarrobo, goma tara, ispaghula, P-glucano, glucomanano de konjac, metilcelulosa, goma de tragacanto, detarium o tamarindo. De estos, se dice que se prefieren especialmente galactamanano, goma guar, goma de algarrobo y goma tara. El efecto saciante de un material de alginato que se puede reticular con un ion calcio coadministrado se muestra en el documento WO 30 2005/020718.

35 Desgraciadamente, los expertos han mostrado que un número de los agentes espesantes biopoliméricos listados en el documento WO 2005/020718 no inducen saciedad y, según esto, no conducen a una reducción en el aporte calórico de las personas. R. Paxman, J.C. Richardson, P.W. Dettmar, B.M. Corfe "Daily ingestion of alginate reduces energy intake in free-living subjects", *Appetite* 51 (2008) 713-719, analizan un estudio efectuado en voluntarias de peso normal que mostraba que después de una precarga de goma de algarrobo no existía diferencia en el aporte energético durante el resto del día o el día siguiente después de una comida de prueba en comparación con un control. También se presentan resultados disonantes en estudios realizados con goma guar. J.R. Paxman *et al.* sugieren el uso de alginato y su capacidad para gelificarse al entrar en contacto con cationes multivalentes. El alginato sódico se puede reticular en presencia bien de cationes multivalentes (gelificación iónica) o bien a través de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares cuando el pH se reduce por debajo de 3,5 (gelificación 40 ácida).

55 Harry P.F. Peters *et al.*, "Dose-Dependent Suppression of Hunger by a Specific Alginate in a Low-Viscosity Drink Formulation", *Obesity* 19, 1171-1176 (junio de 2011) divulgan que la adición de tipos específicos de alginatos a bebidas puede potenciar la supresión posprandial del hambre, al formar geles gástricos resistentes en presencia de calcio. Las bebidas con alginato de 0,6 y 0,8% tenían una viscosidad aceptable del producto ($<0,5 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ a 10 s^{-1}), proporcionaban una resistencia del gel gástrico de 1,8 y 3,8 N, respectivamente, y producían una fuerte reducción en las respuestas de hambre.

Sin embargo, el uso de un material de alginato que está reticulado con un ion calcio coadministrado es desventajoso

por varias razones. En primer lugar, el ion calcio se debe administrar en un cierto tiempo desde la ingestión del alginato a fin de conseguir gelificación, arriesgándose de ese modo a una falta completa de eficacia si la persona se retrasa o se distrae.

5 En segundo lugar, el material de alginato solo se gelificará bajo ciertas condiciones de pH – así, la eficacia puede ser deteriorada o incluso destruida por alimentos coingeridos o contenido estomacal existente.

Por lo tanto, es una necesidad una composición inductora de saciedad con un mecanismo de gelificación que no requiera un reticulador separado, y que no dependa del pH.

10 Un aspecto de la presente invención es un medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara que comprende (a) uno o más mono- y/o disacáridos y (b) una metilcelulosa, en donde la metilcelulosa tiene unidades de anhidroglucosa ligadas por enlaces 1-4 donde grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo de modo que s_{23}/s_{26} sea de 0,17 a 0,36,

en donde s_{23} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo y

15 en donde s_{26} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo, en donde la metilcelulosa tiene una viscosidad de 200 a 10.000 mPa•s, medida como una solución acuosa al 2% en peso a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s⁻¹ y

20 en donde la relación en peso de (a) el total de uno o más mono-, di- y/u oligosacáridos y (b) la metilcelulosa es de 2,0:1,0 a 20:1,0.

Otro aspecto más de la presente invención es un método no terapéutico para reducir reversiblemente el volumen vacío del estómago en una persona, que comprende administrar a dicha persona el alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio descrito anteriormente según se define en la reivindicación 11.

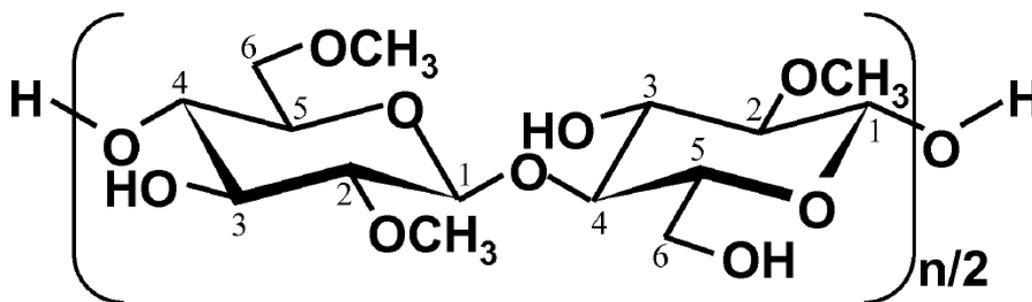
25 El término "medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara" según se usa en la presente significa un medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio que es fluido o se puede administrar con cuchara a 10°C y presión normal.

30 La metilcelulosa tiene unidades de anhidroglucosa ligadas por enlaces 1-4. Cada unidad de anhidroglucosa contiene grupos hidroxilo en las posiciones 2, 3 y 6. La sustitución parcial o completa de estos hidroxilos crea derivados de celulosa. Por ejemplo, el tratamiento de fibras celulósicas con solución cáustica, seguido por un agente de metilación, da éteres de celulosa sustituido con uno o más grupos metoxi. Si no está sustituido adicionalmente con otros alquilos, este derivado de celulosa es conocido como metilcelulosa.

35 Una característica esencial del medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara de la presente invención es una metilcelulosa específica en la que grupos hidroxilo de unidades de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo de modo que s_{23}/s_{26} sea 0,36 o menos, preferiblemente 0,34 o menos, más preferiblemente 0,32 o menos, lo más preferiblemente 0,30 o menos, y particularmente 0,28 o menos. Por otra parte, s_{23}/s_{26} es 0,17 o más, preferiblemente 0,18 o más, más preferiblemente 0,19 o más, lo más preferiblemente 0,20 o más y particularmente 0,21 o más. Una o más metilcelulosas, en las que s_{23}/s_{26} es de 0,17 a 0,36, se pueden usar en el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio de la presente invención. En el caso de más de una metilcelulosa que tiene esta relación s_{23}/s_{26} , los intervalos de peso y las relaciones en peso relativos a la metilcelulosa se refieren al peso total de todas las metilcelulosas en las que s_{23}/s_{26} sea de 0,17 a 0,36.

40 En la relación s_{23}/s_{26} , s_{23} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo y s_{26} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo. Para determinar la s_{23} , el término "la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo" significa que los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 están sustituidos con grupos metilo y las posiciones 6 son grupos hidroxilo no sustituidos. Para determinar la s_{26} , el término "la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo" significa que los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 están sustituidos con grupos metilo y las posiciones 3 son grupos hidroxilo no sustituidos.

La Fórmula I posterior ilustra la numeración de los grupos hidroxilo en unidades de anhidroglucosa.



Fórmula I

Preferiblemente, la metilcelulosa tiene un DS(metilo) de 1,55 a 2,25, más preferiblemente de 1,65 a 2,20 y lo más preferiblemente de 1,70 a 2,10. El grado de sustitución de metilo, DS(metilo), también denominado DS(metoxilo), de una metilcelulosa es el número promedio de grupos OH sustituidos con grupos metilo por unidad de anhidroglucosa.

5 La determinación del % de metoxilo en metilcelulosa se lleva a cabo según la United States Pharmacopeia (USP 34). Los valores obtenidos son % de metoxilo. Estos se convierten posteriormente en el grado de sustitución (DS, por sus siglas en inglés) para los sustituyentes metilo. Las cantidades residuales de sal se han tenido en cuenta en la conversión.

10 La viscosidad de la metilcelulosa es al menos 200 mPa·s, y preferiblemente al menos 400 mPa·s, cuando se mide como una solución acuosa al 2% en peso a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s⁻¹. La viscosidad de la metilcelulosa es hasta 10000 mPa·s, y preferiblemente hasta 7000 mPa·s, cuando se mide según se indica anteriormente.

15 Convencionalmente, se ha encontrado que la metilcelulosa es muy útil en una variedad de aplicaciones, proporcionando propiedades de espesamiento, estabilidad a la congelación/descongelación, lubricidad, retención y liberación de humedad, formación de película, textura, consistencia, retención de la conformación, emulsificación, aglutinación, gelificación y suspensión. Sin embargo, la metilcelulosa convencional no forma un gel suficientemente resistente a temperaturas tan bajas como una temperatura corporal normal de una persona según se muestra en los ejemplos adjuntos. Una metilcelulosa convencional no forma un gel suficientemente resistente ni reduce el volumen vacío del estómago en una persona y según esto no induce saciedad para dar como resultado una reducción suficiente del aporte energético.

20 Una propiedad habitual de la metilcelulosa es que se sabe que exhibe gelificación térmica inversa en agua; en otras palabras, la metilcelulosa se gelifica a temperaturas más calientes y forma un líquido a temperaturas más frías. La mayoría de las clases de metilcelulosa, disueltas en agua de aproximadamente 5°C al 2% en peso, se gelificarán a al menos aproximadamente 10°C más que la temperatura corporal normal de un ser humano. Una clase de metilcelulosa que se gelifica a una temperatura relativamente baja, de 38°C a 44°C, está disponible generalmente bajo el nombre comercial METHOCEL SG o SGA (The Dow Chemical Company). Ninguna clase de metilcelulosa disponible comercialmente se gelifica a temperaturas tan bajas como la temperatura corporal normal de una persona; sin embargo, la Patente de EE. UU. N° 6.235.893 muestra la preparación de metilcelulosas que se gelifican a tan poco como 31°C.

30 Se ha sugerido por los expertos que la adición de tipos específicos de compuestos a un alimento puede potenciar la supresión del hambre cuando los compuestos formen geles gástricos resistentes después del consumo de las bebidas. Se pueden formar geles resistentes a una temperatura de la temperatura corporal normal de una persona al incluir en el alimento altas concentraciones, p. ej., concentraciones de 5 por ciento en peso o más, de una metilcelulosa gelificante, pero las altas concentraciones de la metilcelulosa descritas anteriormente no son aceptadas por muchos consumidores por razones organolépticas, específicamente la textura ligeramente babosa cuando la metilcelulosa descrita anteriormente se incorpora en el alimento a altas concentraciones.

35 La fuerza de fractura del gel *in vitro* del líquido gelificado que tiene una temperatura de 37°C es una aproximación para la gelificación *in vivo*. Sorprendentemente, se ha encontrado que la fuerza de fractura del gel de una composición acuosa gelificada se puede incrementar sin incrementar sustancialmente la concentración de la metilcelulosa en la composición al combinar la metilcelulosa descrita anteriormente con uno o más mono- y/o disacáridos. Cuando la concentración de la metilcelulosa descrita anteriormente se mantiene constante, la presencia de uno o más mono- y/o disacáridos permite la producción de composiciones, tales como líquidos, que exhiben una resistencia del gel incrementada (determinada como fuerza de fractura del gel) cuando la composición acuosa alcanza la temperatura corporal normal de una persona. Alternativamente, la concentración de la metilcelulosa descrita anteriormente en una composición, tal como un líquido, se puede disminuir mientras todavía se mantiene una resistencia del gel suficientemente alta a la temperatura de una temperatura corporal normal de una persona.

También se ha encontrado que la presencia de uno o más mono- y/o disacáridos en una solución acuosa al 2% en peso de la metilcelulosa descrita anteriormente puede disminuir la temperatura de gelificación de la metilcelulosa hasta 30°C o menos, a menudo incluso hasta 25°C o menos, y en algunas realizaciones incluso hasta 22°C o menos.

- 5 Se sabe que la incorporación de sacarosa en soluciones acuosas de metilcelulosa disminuye la temperatura de gelificación de la metilcelulosa en la solución acuosa, véase, por ejemplo, N. Iso et al, Effects of Sucrose and Citric Acid on the Sol-Gel Transformation of Methylcellulose in Water, Agr. Biol. Chem., Vol. 34, No. 12, p. 1867-1869, 1970; y G. Levy et al., The Effect of Certain Additives on the Gel Point of Methylcellulose, Journal of the American Pharmaceutical Association p. 44-46, enero de 1958. Por ejemplo, 20% de sacarosa en una solución acuosa al 2%
10 en peso de la metilcelulosa METHOCEL A15C disponible comercialmente disminuye la temperatura de gelificación de 50 a 44°C (véase METHOCEL Cellulose Ethers Technical Handbook, publicado en septiembre de 2002 por The Dow Chemical Company). Sin embargo, es muy sorprendente que mediante la presente invención se pueda alcanzar una temperatura de gelificación de 30°C o menos, en muchas realizaciones de la invención una temperatura de gelificación de incluso 25°C o menos y en algunas realizaciones una temperatura de gelificación de
15 incluso 22°C o menos.

Según esto, uno o más mono- y/o disacáridos son otra característica esencial del medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara de la presente invención. Monosacáridos útiles tienen la fórmula química elemental $C_xH_{2x}O_x$, donde x es al menos 3, preferiblemente de 3 a 7, más preferiblemente 4, 5 o 6, y lo más preferiblemente 6. Monosacáridos preferidos son glucosa y fructosa.
20 Disacáridos útiles son, por ejemplo, lactosa, maltosa y sacarosa. Se prefiere la sacarosa. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara de la presente invención puede comprender más de un tipo de mono- y/o disacáridos como componente (a). Los intervalos de peso y las relaciones en peso relativos al componente (a) se refieren al peso total de los mono- y/o disacáridos. Ejemplos preferidos de componente (a) se listan en la Directiva del Consejo 2001/111/EC de 20 de diciembre de 2001 relativa a ciertos
25 azúcares destinados al consumo humano, según se publica en el Diario Oficial de la Unión Europea L 10/53, 12.1.2002, tal como azúcar semiblanco, azúcar (blanco), jarabe de glucosa deshidratado, dextrosa, monohidrato de dextrosa, dextrosa anhidra o fructosa. Estos azúcares pueden estar en forma sólida o líquida. La Directiva del Consejo 2001/111/EC lista una solución de azúcar, una solución de azúcar invertido, jarabe de azúcar invertido o jarabe de glucosa. La solución de azúcar, la solución de azúcar invertido y el jarabe de azúcar invertido se
30 caracterizan por una materia seca de no menos de 62% en peso.

Preferiblemente, la relación en peso $p(a)/p(b)$, es decir, la relación en peso de (a) el total de uno o más mono- y/o disacáridos y (b) la metilcelulosa, es al menos 2,0/1,0, preferiblemente al menos 3,5/1,0, y particularmente al menos 5,0/1,0. La relación en peso $p(a)/p(b)$ es hasta 20:1,0, y particularmente hasta 15:1,0.

35 Cuando el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio está en forma de polvo o granular, la cantidad de la suma de (a) uno o más mono- y/o disacáridos y (b) una o más metilcelulosas según se describen anteriormente, en donde $s23/s26$ es de 0,17 a 0,36, es preferiblemente de 10 a 100 por ciento en peso, más preferiblemente de 40 a 100 por ciento en peso y lo más preferiblemente de 75 a 98 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición seca. Sin querer limitarse por la teoría, los solicitantes creen que el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio de la presente invención forma generalmente una masa
40 de gel en el estómago de la persona cuando el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es ingerido por una persona.

Se contempla que, en una realización, el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es útil para indicaciones que requieren que el volumen gástrico esté ocupado durante al menos 60 minutos, preferiblemente al menos 120 minutos, más preferiblemente al menos 180 minutos, y lo más preferiblemente al
45 menos 240 minutos.

En otra realización, el medicamento es útil para tratar la obesidad.

Alternativamente, en otra realización, el alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es útil como un adyuvante del adelgazamiento, un adyuvante de la pérdida de peso o un adyuvante del control del peso en una persona no obesa, por ejemplo por razones estéticas.

50 Alternativamente, en otra realización, el complemento alimenticio es útil para reducir el aporte calórico diario total.

En otra realización, la presente invención proporciona un método no terapéutico para reducir reversiblemente el volumen vacío del estómago en una persona, que comprende administrar a dicha persona la metilcelulosa descrita anteriormente y uno o más mono- y/o disacáridos en la relación en peso descrita anteriormente, combinación que se gelifica en el estómago de la persona.

55 El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara puede estar en forma de polvo o granular diseñada para ser mezclada con un líquido acuoso antes del consumo. La forma en polvo o granular es fluida. Alternativamente, el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara comprende adicionalmente un líquido acuoso.

5 Cuando el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio comprende un líquido acuoso o cuando el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio en forma de polvo o granular se mezcla con un líquido acuoso antes del consumo, la cantidad del líquido acuoso se elige ventajosamente de modo que la cantidad de la metilcelulosa sea de 0,5 a 2,5 por ciento en peso, preferiblemente de 0,7 a 2,3 por ciento en peso, más preferiblemente de 1,0 a 2,2 por ciento en peso y lo más preferiblemente de 1,2 a 2,1 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición líquida. La cantidad de componente (a), es decir, la cantidad total de uno o más mono- y/o disacáridos, preferiblemente es de 2,0 a 40 por ciento en peso, más preferiblemente de 5,0 a 30 por ciento en peso, lo más preferiblemente de 7,5 a 25 por ciento en peso, y particularmente de 10 a 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición líquida. Las restantes porciones son ingredientes opcionales como los descritos más adelante y líquido, tal como agua.

10 Preferiblemente, la combinación de metilcelulosa y mono- y/o disacáridos entra en el estómago en forma líquida. Para los propósitos de esta memoria descriptiva, "líquido" se refiere a cualquier sustancia que tome la conformación de su recipiente a 10°C.

15 Ejemplos no limitativos del medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara de la presente invención incluyen yogures, batidos, bebidas, licuados, bebidas de frutas, chupitos, bebidas deportivas y otras soluciones, así como emulsiones, incluyendo helados, cremas, espumas, queso en crema, kétchup, antes, salsa para mojar, salsa picante, aderezo para ensaladas, leche homogeneizada, mayonesa, adobos, pudines, sopas, salsas, bebidas deportivas y productos de cereales para desayuno tales como mazamorra. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio administrable con cuchara de la presente invención puede comprender uno o más mono- y/o disacáridos procedentes de una fuente natural, pero en este caso la cantidad de estos mono- y/o disacáridos se debe tener en cuenta para determinar la relación en peso preferida de (a) mono- y/o disacáridos a (b) metilcelulosa y los intervalos de peso preferidos de mono- y/o disacáridos que se van a incorporar en el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio.

20 Preferiblemente, el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es un sustituto de una comida u otro producto alimenticio destinado a ser usado en un plan de pérdida de peso o control de peso.

25 La presente invención proporciona un método eficaz y conveniente para proporcionar buenos efectos saciantes a composiciones alimenticias, especialmente las destinadas a ser usadas en un plan de pérdida de peso o control del peso. Por otra parte, los productos se pueden fabricar mediante técnicas convencionales y su producción es económica. También son estables durante el almacenamiento por debajo de 10°C.

30 Se pueden añadir agentes aromatizantes al medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio, incluyendo diversos tipos de cacao, vainilla pura o aroma artificial, tal como vainillina, etilvainillina, chocolate, malta y menta, extractos o especias, tales como canela, nuez moscada y jengibre, y sus mezclas. Las composiciones comestibles pueden comprender uno o más colorantes convencionales, en cantidades convencionales según se desee. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio puede comprender ingredientes adicionales tales como vitaminas añadidas, minerales añadidos, hierbas, agentes aromatizantes, antioxidantes, conservantes o sus mezclas.

35 Para un ser humano, la persona debe consumir generalmente al menos dos, preferiblemente al menos tres gramos de metilcelulosa. Sin embargo, sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que la fuerza de fractura del gel (es decir, la resistencia del gel) y el volumen de la masa de gel *in vivo* son consideraciones principales. Se contempla la administración de un volumen de 300 ml de líquido de una solución al 2%, una solución al 1,5% e incluso una solución al 1,0%. Alternativamente, es posible la administración de una solución al 2% en un volumen de 200 ml.

40 En una realización, la persona se debe abstener de beber líquidos adicionales hasta que la combinación de metilcelulosa y uno o más mono- y/o disacáridos tenga oportunidad de gelificarse.

45 En una realización, la combinación de metilcelulosa y uno o más mono- y/o disacáridos se gelifica sustancialmente en al menos 45 minutos, preferiblemente en al menos 20 minutos y más preferiblemente en al menos 15 minutos, desde la entrada en el estómago. Cuando la combinación de la metilcelulosa y uno o más mono- y/o disacáridos es ingerida por una persona, la combinación de la metilcelulosa, uno o más mono- y/o disacáridos y agua forma una masa de gel en el estómago de la persona.

50 La fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ *in vitro* de la composición acuosa gelificada que tiene una temperatura de 37°C es una aproximación para la gelificación *in vivo*. Se prefiere una $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ de al menos 1,5 N, más preferiblemente al menos 1,8 N, lo más preferiblemente al menos 2,0 N y particularmente al menos 2,2 N. En una realización, uno o más mono- y/o disacáridos se combinan con la metilcelulosa en el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara de la presente invención en una relación en peso tal que la $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ se incremente generalmente en más de 50 por ciento, preferiblemente al menos 100 por cien, más preferiblemente al menos 150 por ciento y particularmente al menos 200 por ciento, en comparación con una $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ obtenida al gelificar un medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara comparable que no comprenda mono- y/o disacáridos. En una realización preferida, la gelificación se activa por temperatura mediante la temperatura corporal de la

persona y no se requiere un reticulador.

5 En otra realización más, la presente invención proporciona un método para reducir reversiblemente el volumen vacío del estómago en una persona, que comprende administrar a dicha persona el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio descrito anteriormente que comprende la susodicha metilcelulosa que se gelifica en el estómago de la persona. Sin limitarse a ninguna teoría, la formación de la masa de gel hace que se produzca una distensión de la pared del estómago que da como resultado una señal biológica de saciedad y que deja menos volumen del estómago de la persona disponible para alimento. En una realización preferida, el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio descrito anteriormente que comprende la susodicha metilcelulosa tiene una temperatura de gelificación por debajo de la temperatura corporal de la persona.

10 Se entiende que finalmente el estómago de la persona rompe la masa de gel, permitiendo que pase desde el estómago hasta el tracto gastrointestinal superior. Mecanismos presentes en la naturaleza que rompen la masa de gel incluyen la alteración física por la movilidad del estómago y la dilución con jugos gástricos (la reversión consiguiente hasta una forma líquida). La degradación de la masa de gel se produce generalmente en 2 horas, preferiblemente en 4 horas y más preferiblemente en 6 horas.

15 Métodos para elaborar metilcelulosa se describen con más detalle en los Ejemplos. Generalmente, la pasta de celulosa se trata con un compuesto cáustico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino. Preferiblemente, se usa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 moles de NaOH por mol de unidades de anhidroglucosa en la celulosa. El hinchamiento y la distribución de álcali uniformes en la pasta se controlan opcionalmente mediante mezclado y agitación. La velocidad de adición de hidróxido alcalino acuoso está gobernada por la capacidad para enfriar el reactor durante la reacción de alcalización exotérmica. En una realización, un disolvente orgánico tal como éter dimetílico se añade al reactor como un diluyente y un refrigerante. Asimismo, el espacio libre del reactor se purga opcionalmente con un gas inerte (tal como nitrógeno) para minimizar reacciones no deseadas con oxígeno y pérdidas de peso molecular de la metilcelulosa. En una realización, la temperatura se mantiene en o por debajo de 45°C. En una realización, la temperatura se mantiene en o por debajo de aproximadamente 45°C.

20 También se añade un agente de metilación, tal como cloruro de metilo, por medios convencionales a la pasta de celulosa, bien antes, bien después o bien simultáneamente con el compuesto cáustico, generalmente en una cantidad de 2,0 a 3,5 moles de agente de metilación por mol de unidades de anhidroglucosa en la celulosa. Preferiblemente, el agente de metilación se añade después del compuesto cáustico. Una vez que la celulosa se ha puesto en contacto con compuesto cáustico y agente de metilación, la temperatura de reacción se incrementa hasta 25 30 aproximadamente 75°C y se hace reaccionar a esta temperatura durante aproximadamente media hora.

En una realización preferida, se usa una adición escalonada, es decir, una segunda cantidad de compuesto cáustico se añade a la mezcla a lo largo de al menos 30 minutos, preferiblemente al menos 45 minutos, mientras se mantiene la temperatura a de 20 a 70°C. Preferiblemente, se usan de 2 a 4 moles de compuesto cáustico por mol de unidades de anhidroglucosa en la celulosa. Una segunda cantidad escalonada de agente de metilación se añade a la mezcla, 35 bien antes, bien después o bien simultáneamente con el compuesto cáustico, generalmente en una cantidad de 2 a 4,5 moles de agente de metilación por mol de unidades de anhidroglucosa en la celulosa. Preferiblemente, la segunda cantidad de agente de metilación se añade antes de la segunda cantidad de compuesto cáustico.

La metilcelulosa se lava para retirar sal y otros subproductos de reacción. Se puede emplear cualquier disolvente en el que la sal sea soluble, pero se prefiere el agua. La metilcelulosa se puede lavar en el reactor, pero 40 preferiblemente se lava en un lavador separado situado aguas abajo del reactor. Antes o después del lavado, la metilcelulosa se puede separar por arrastre mediante la exposición a vapor de agua para reducir el contenido residual de compuestos orgánicos. El éter de celulosa se puede someter posteriormente a un procedimiento de despolimerización parcial. Procedimientos de despolimerización parcial son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente Europea EP 1.141.029, EP 210.917; EP 1.423.433 y la Patente de EE. UU. N° 4.316.982. Alternativamente, la despolimerización parcial se puede alcanzar durante la producción de 45 los éteres de celulosa, por ejemplo mediante la presencia de oxígeno o un agente oxidante.

La metilcelulosa se seca hasta una humedad reducida y un contenido de materias volátiles preferiblemente de 0,5 a 10,0 por ciento en peso de agua y más preferiblemente de 0,8 a 5,0 por ciento en peso de agua y materia volátil basado en el peso de metilcelulosa. El contenido reducido de humedad y materias volátiles permite que la 50 metilcelulosa se muele en forma de partículas. La metilcelulosa se muele hasta partículas de tamaño deseado. Si se desea, el secado y la molienda se pueden llevar a cabo simultáneamente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen solamente propósitos ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

55 A menos que se mencione otra cosa, todas las partes y porcentajes son en peso. En los Ejemplos, se usan los siguientes procedimientos de prueba.

Producción de metilcelulosa 1 (MC-1) (no comprendida en el alcance de la presente invención)

5 Pasta de celulosa de madera finamente triturada se carga a un reactor con camisa agitado. El reactor se evacúa y se purga con nitrógeno para retirar oxígeno y a continuación se evacúa de nuevo. La reacción se lleva a cabo en dos pasos. En el primer paso, una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico se pulveriza sobre la celulosa, y a continuación la temperatura se ajusta hasta 35°C. Después de remover la mezcla de solución acuosa de hidróxido sódico y celulosa durante aproximadamente 10 minutos a 35°C, se añaden al reactor 0,9 moles de éter dimetílico y 3,1 moles de cloruro de metilo por mol de unidades de anhidroglucosa. A continuación, el contenido del reactor se calienta en 85 min. hasta 80°C. Después de haber alcanzado 80°C, la reacción del primer paso se deja avanzar durante 5 min. A continuación, la reacción se enfría hasta 60°C en 20 min.

15 El segundo paso de la reacción se inicia mediante la adición de una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico en una cantidad de 0,7 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa. El tiempo de adición para la solución de hidróxido sódico es 30 min. A continuación, se añade cloruro de metilo en una cantidad de 1,8 moles de cloruro de metilo por mol de unidades de anhidroglucosa a lo largo de un período de 45 min. Después de la reacción, el reactor se pone en comunicación con la atmósfera. El contenido del reactor se retira y se transfiere a un depósito que contiene agua caliente. A continuación, la metilcelulosa en bruto se lava con agua caliente y se seca en un secador barrido con aire. A continuación, el material se tritura en un molino con un tamiz de 0,6 mm.

20 La metilcelulosa se despolimeriza parcialmente al ponerla en contacto con 1,1 g de HCl gaseoso por kg de metilcelulosa a una temperatura de 50°C durante 240 minutos y posteriormente se neutraliza con bicarbonato sódico.

Producción de metilcelulosas 2 - 6 (MC-2 a MC-6) (no comprendidas en el alcance de la presente invención)

25 Las metilcelulosas 2 - 6 se producen según el siguiente procedimiento. Pasta de celulosa de madera finamente triturada se carga a un reactor con camisa agitado. El reactor se evacúa y se purga con nitrógeno para retirar oxígeno y a continuación se evacúa de nuevo. La reacción se lleva a cabo en dos pasos. En el primer paso, una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico se pulveriza sobre la celulosa hasta que el nivel alcanza 1,8 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa de la celulosa, y a continuación la temperatura se ajusta hasta 40°C. Después de remover la mezcla de solución acuosa de hidróxido sódico y celulosa durante aproximadamente 20 minutos a 40°C, se añaden al reactor 1,5 moles de éter dimetílico y 2,3 moles de cloruro de metilo por mol de unidades de anhidroglucosa. A continuación, el contenido del reactor se calienta en 60 min. hasta 80°C. Después de haber alcanzado 80°C, la reacción del primer paso se deja avanzar durante 5 min. A continuación, la reacción se enfría hasta 40°C en aproximadamente 30 min.

35 El segundo paso de la reacción se inicia mediante la adición de cloruro de metilo en una cantidad de 3,4 equivalentes molares de cloruro de metilo por mol de unidades de anhidroglucosa. El tiempo de adición para el cloruro de metilo es 20 min. A continuación, se añade una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico en una cantidad de 2,9 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa a lo largo de un período de 90 min. La velocidad de adición es 0,032 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa por minuto. Después de que se complete la adición del segundo paso, el contenido del reactor se calienta hasta 80°C en 20 min. y a continuación se mantiene a una temperatura de 80°C durante 120 min.

40 Después de la reacción, el reactor se pone en comunicación con la atmósfera y se enfría hasta aproximadamente 50°C. El contenido del reactor se retira y se transfiere a un depósito que contiene agua caliente. A continuación, la metilcelulosa en bruto se neutraliza con ácido fórmico y se lava libre de cloruro con agua caliente (ensayada mediante la prueba de floculación de AgNO₃), se enfría hasta temperatura ambiente y se seca a 55°C en un secador barrido con aire. A continuación, el material se tritura usando, p. ej., un molino Alpine UPZ usando un tamiz de 0,5-mm.

45 La metilcelulosa se despolimeriza parcialmente al ponerla en contacto con 3 g de HCl gaseoso por kg de metilcelulosa a una temperatura de 55-70°C durante 10-30 minutos y posteriormente se neutraliza con bicarbonato sódico. La temperatura y el período exactos se ajustan hasta la viscosidad que se vaya a alcanzar mediante ensayos en serie. Un experto sabe cómo ajustar la temperatura y el período de despolimerización hasta la viscosidad deseada.

Producción de metilcelulosas 7-9 (MC-7 a MC-9) (no comprendidas en el alcance de la presente invención)

55 Las metilcelulosas 7 - 9 se producen del mismo modo que las metilcelulosas 2 - 6, excepto que durante la reacción de la metilcelulosa se han usado las condiciones que se muestran en la Tabla 1. La temperatura y el período de despolimerización se han ajustado para alcanzar las viscosidades que se listan en la Tabla 3.

Tabla 1. Producción de metilcelulosa

Metilcelulosa (MC)	7	8	9
Período de adición de hidróxido sódico de un segundo paso [min]	45	45	90
Temperatura de adición de hidróxido sódico de un segundo paso [°C]	50	50	80

Las propiedades de las metilcelulosas 1-10 se miden como se describe posteriormente. Sus propiedades se listan en la Tabla 3 posteriormente.

5 Producción de una solución acuosa al 2% de la metilcelulosa (no comprendida en el alcance de la presente invención)

10 Para obtener una solución acuosa al 2% de metilcelulosa, se añadieron 3 g de metilcelulosa molida, triturada y deshidratada (considerando el contenido de agua de la metilcelulosa) a 147 g de agua corriente (temperatura 20 - 25°C) a temperatura ambiente mientras se remueve con un agitador elevado de laboratorio a 750 rpm con un agitador de álabes de 3 aspas (aspa = 2 cm). A continuación, la solución se enfría hasta 1,5°C. Después de que se alcanzara la temperatura de 1,5°C, la solución se removía durante 180 min. a 750 rpm. Antes del uso o el análisis, la solución se removía durante 15 min. a 100 rpm en un baño de hielo.

Producción de una solución de la metilcelulosa y un mono- o disacárido

15 Para obtener una solución acuosa de metilcelulosa y un mono- o disacárido, el polvo seco del mono- o disacárido (masa seca mayor de 95%) se añadió a agua corriente (temperatura 20 - 25°C) a temperatura ambiente mientras se removía con un agitador elevado de laboratorio a 750 rpm con un agitador de álabes de 3 aspas (aspa = 2 cm). La solución se removió durante 5 min. a 750 rpm, a continuación, el polvo seco de metilcelulosa (molida, triturada y deshidratada, considerando el contenido de agua de la metilcelulosa) se añadió a la solución del mono- o disacárido (temperatura 20 - 25°C) a temperatura ambiente mientras se removía con un agitador elevado de laboratorio a 750 rpm con un agitador de álabes de 3 aspas (aspa = 2 cm). A continuación, la solución se enfrió hasta aproximadamente 1,5°C. Después de que se alcanzara la temperatura de 1,5°C, la solución se removió durante 180 min. a 750 rpm. Las cantidades totales se pueden calcular basándose en el porcentaje en peso de metilcelulosa y mono- o disacárido que se da en la Tabla 4 más adelante.

Producción de un batido que comprende metilcelulosa

25 El batido es un zumo de manzana/plátano que está disponible comercialmente de Voelkel, Alemania. Tiene la composición que se lista en la Tabla 2 posterior.

Tabla 2. Composición de batido

Componentes	Unidad	Zumo de manzana-plátano de "Voelkel"	Método de prueba
Peso seco total	[%]	15,3	BVL L 31.00-18
Cenizas	[%]	0,35	BVL L 31.00-4
Ácido valorable	[mmol/kg]	59,2	BVL L 31.00-3
Sólidos insolubles en agua	[%]	0,54	ISO 751
D-Glucosa	[%]	3,01	BVL L 31.00-12
D-Fructosa	[%]	5,39	BVL L 31.00-12
Sacarosa	[%]	3,74	BVL L 31.00-13

30 La metilcelulosa se disolvió en el batido mediante la adición de polvo seco de metilcelulosa (molida, triturada y deshidratada, considerando el contenido de agua de la metilcelulosa) al batido (temperatura 20 - 25°C) a temperatura ambiente mientras se remueve con un agitador elevado de laboratorio a 750 rpm con un agitador de álabes de 3 aspas (aspa = 2 cm). A continuación, el batido se enfrió hasta aproximadamente 1,5°C. Después de que se alcanzara la temperatura de 1,5°C, el batido se removió durante 180 min. a 750 rpm. Las cantidades totales se pueden calcular basándose en el porcentaje en peso de metilcelulosa que se da en la Tabla 4 más adelante.

Determinación del DS(metilo) de metilcelulosa

35 La determinación del % de metoxilo en metilcelulosa se llevó a cabo según la United States Pharmacopeia (USP34). Los valores obtenidos eran % de metoxilo. Estos se convirtieron posteriormente en grado de sustitución (DS) para sustituyentes metilo. Las cantidades residuales de sal se tuvieron en cuenta en la conversión.

Determinación de la temperatura de gelificación de metilcelulosa acuosa

Soluciones acuosas de metilcelulosa se sometieron a flujo de cizalladura oscilatorio de pequeña amplitud (frecuencia = 2 Hz, amplitud de deformación = 0,5%) mientras se calentaban de 5 a 85°C a 1 K/min en un reómetro rotacional (Anton Paar, MCR 501, sistema de control de temperatura de Peltier). El flujo de cizalladura oscilatoria se aplicó a la muestra situada entre portapiezas de placas paralelas (tipo PP-50; 50 mm de diámetro, 1 mm de separación [hueco]). La pérdida de agua para el material sometido a cizalladura se minimizó durante el aumento de temperatura al (1) cubrir los portapiezas con un anillo metálico (diámetro interno de 65 mm, anchura de 5 mm, altura de 15 mm) y (2) colocar un aceite de parafina inmiscible con agua alrededor del perímetro de la muestra. El módulo de almacenamiento G' , que se obtiene a partir de las medidas de oscilación, representa las propiedades elásticas de la solución (durante el procedimiento de gelificación de metilcelulosa, G' se incrementa). El módulo de pérdida G'' , que se obtiene a partir de las medidas de oscilación, representa las propiedades de viscosidad de la solución. La temperatura de gelificación, T_{gel} , se identifica como la temperatura cuando G' y G'' son iguales (p. ej. $T_{gel} = T(G'=G'')$).

Determinación de la viscosidad de metilcelulosa acuosa

Las viscosidades de flujo de cizalladura estacionario $\eta(5^\circ\text{C}, 10 \text{ s}^{-1}, 2\%$ en peso de MC) de soluciones acuosas de metilcelulosa al 2% en peso se midieron a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s^{-1} con un reómetro Physica MCR 501 de Anton Paar y portapiezas de muestra de cono y placa (CP-50/1, diámetros de 50 mm).

Determinación de la viscosidad de soluciones acuosas de metilcelulosa y mono- o disacárido

La viscosidad con flujo de cizalladura estacionario $\eta(5^\circ\text{C}, 10 \text{ s}^{-1})$ de mezclas de metilcelulosa y mono- o disacárido disueltas en agua se midieron a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s^{-1} usando un reómetro Haake RS1 con portapiezas de muestras de cono y placa (CP-60/1, diámetro de 60 mm).

Determinación de la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^\circ\text{C})$

Se fabricaron geles de conformación cilíndrica (altura = 20 mm, diámetro = 20 mm) al introducir aproximadamente 6,5 g de una formulación acuosa que tenía una temperatura de aproximadamente 5°C en una jeringa (volumen de 20 ml, conexión Luer NORM-JECT, un extremo cortado por encima del orificio de la aguja), sellar con vidrio el extremo cortado y poner la jeringa en un baño de agua de temperatura constante (fijado a 39,5°C) durante una hora.

La fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^\circ\text{C})$ se midió con un analizador de texturas (modelo TA.XTPlus; Stable Micro Systems, cubeta de carga 5 kg) situado dentro de una cabina (modelo XT/TCH Stable Micro Systems, Surrey, Reino Unido) diseñada para mantener la temperatura a 37,0°C. Los geles de conformación cilíndrica se comprimieron entre dos placas (50 mm de diámetro, velocidad de compresión de las placas = 10 mm/s, fuerza de activación = 0,5 g, distancia máxima = 18 mm) en de aproximadamente dos a tres minutos después de la retirada del baño de agua a 39,5°C. El desplazamiento de las placas [mm] y la fuerza de compresión [N] se midieron a intervalos de tiempo seleccionados (400 puntos/s) hasta que el gel colapsaba. La fuerza de compresión máxima, medida antes de que el gel colapse, se identifica como $F_{GF}(37^\circ\text{C})$. Típicamente, se promediaron los resultados de seis réplicas y los resultados promedio se presentaban en unidades de newtonios (p. ej., véanse los datos de la Tabla 4).

Determinación de s23/s26 de metilcelulosa

El enfoque para medir los sustituyentes éter en la metilcelulosa se conoce generalmente. Véase, por ejemplo, el enfoque descrito en principio para etilhidroxietilcelulosa en Carbohydrate Research, 176 (1988) 137-144, Elsevier Science Publishers B.V., Ámsterdam, DISTRIBUTION OF SUBSTITUENTS IN O-ETHYL-O-(2-HYDROXYETHYL)CELLULOSE por Bengt Lindberg, Ulf Lindquist y Olle Stenberg.

Específicamente, la determinación de s23/s26 se efectuó como sigue:

Se disolvieron 10-12 mg de la metilcelulosa en 4,0 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) seco de calidad analítica (Merck, Darmstadt, Alemania, almacenado sobre cuentas de tamiz molecular de 0,3 nm) a aproximadamente 90°C con remoción y a continuación se enfriaron hasta temperatura ambiente. La solución se removió a temperatura ambiente durante la noche para asegurar la solubilización/disolución completa. Toda la peretilación incluyendo la solubilización de la metilcelulosa se realizó usando una atmósfera de nitrógeno seco en un vial con tapón roscado de 4 ml. Después de la solubilización, la metilcelulosa disuelta se transfirió a un vial de tapón roscado de 22 ml para empezar el procedimiento de peretilación. Se introdujeron hidróxido sódico en polvo (recientemente machacado, calidad analítica, Merck, Darmstadt, Alemania) y yoduro de etilo (para la síntesis, estabilizado con plata, Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Alemania) en un exceso molar de treinta veces con relación al nivel de unidades de anhidroglucosa en la metilcelulosa, y la mezcla se removió vigorosamente bajo nitrógeno en la oscuridad durante tres días a temperatura ambiente. La peretilación se repitió con la adición de la cantidad liminar de los reactivos hidróxido sódico y yoduro de etilo en comparación con la adición del primer reactivo, y la remoción a temperatura ambiente se continuó durante dos días adicionales. Opcionalmente, la mezcla de reacción se podía diluir con hasta 1,5 ml de DMSO para asegurar una buena mezcladura durante el transcurso de la reacción. Posteriormente, se vertieron cinco ml de solución acuosa de tiosulfato sódico al 5% en la mezcla de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo tres veces con 4 ml de diclorometano. Los extractos combinados se lavaron tres veces con 2 ml de agua. La fase

orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (aproximadamente 1 g). Después de la filtración, el disolvente se retiró con una corriente suave de nitrógeno, y la muestra se almacenó a 4°C hasta que fuera necesario.

5 La hidrólisis de aproximadamente 5 mg de las muestras peretiladas se realizó bajo nitrógeno en un vial de tapón roscado de 2 ml con 1 ml de ácido fórmico acuoso al 90% bajo remoción a 100°C durante 1 hora. El ácido se retiró en una corriente de nitrógeno a 35-40°C y la hidrólisis se repitió con 1 ml de ácido trifluoroacético acuoso 2 M durante 3 horas a 120°C en una atmósfera inerte de nitrógeno con remoción. Después de la finalización, el ácido se retiró hasta sequedad en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente usando alrededor de 1 ml de tolueno para la codestilación.

10 Los residuos de la hidrólisis se redujeron con 0,5 ml de borodeuteruro sódico 0,5 M en solución acuosa de amoníaco 2 N (recientemente preparada) durante 3 horas a temperatura ambiente con remoción. El exceso de reactivo se destruyó mediante la adición gota a gota de aproximadamente 200 µl de ácido acético concentrado. La solución resultante se evapora hasta sequedad en una corriente de nitrógeno a aproximadamente 35-40°C y posteriormente se seca a vacío durante 15 min. a temperatura ambiente. El residuo viscoso se disolvió en 0,5 ml de ácido acético al 15% en metanol y se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente. Esto se realizó cinco veces y se repitió 15 cuatro veces adicionales con metanol puro. Después de la evaporación final, la muestra se secó a vacío durante la noche a temperatura ambiente.

20 El residuo de la reducción se acetiló con 600 µl de anhídrido acético y 150 µl de piridina durante 3 h a 90°C. Después del enfriamiento, el vial de muestra se rellenó con tolueno y se evaporó hasta sequedad en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en 4 ml de diclorometano y se vertió en 2 ml de agua y se extrajo con 2 ml de diclorometano. La extracción se repitió tres veces. Los extractos combinados se lavaron tres veces con 4 ml de agua y se secaron con sulfato sódico anhidro. El extracto de diclorometano secado se sometió posteriormente a análisis por GC. Dependiendo de la sensibilidad del sistema de GC, podría ser necesaria una dilución adicional del extracto.

25 Se realizaron análisis cromatográficos de gases-líquidos (GLC, por sus siglas en inglés) con el tipo Agilent 6890N de cromatógrafos de gases (Agilent Technologies GmbH, 71034 Boeblingen, Alemania) equipados con columnas capilares Agilent J&W (30 m, 0,25 mm de diámetro interno, grosor de la capa de fase 0,25 µm) manejadas con gas portador helio de 1,5 bar. El cromatógrafo de gases se programó con un perfil de temperatura que se mantenía constante a 60°C durante 1 min, se calentó a una velocidad de 20°C/min. hasta 200°C, se calentó adicionalmente con una velocidad de 4°C/min. hasta 250°C y se calentó adicionalmente con una velocidad de 20°C/min. hasta 30 310°C, donde se mantiene constante durante otros 10 min. La temperatura del inyector se fija hasta 280°C y la temperatura del detector de ionización a la llama (FID, por sus siglas en inglés) se fijó hasta 300°C. Se inyecta exactamente 1 µl de cada muestra en el modo sin división en un tiempo de la válvula de 0,5 min. Los datos se adquieren y se procesan con una estación de trabajo LabSystems Atlas.

35 Los datos cuantitativos de composición de monómero se obtienen a partir de las superficies de los picos medidas mediante GLC con detección con FID. Las respuestas molares de los monómeros se calculan en línea con el concepto del índice de carbono efectivo (ECN, por sus siglas en inglés) pero modificado según se describe en la tabla posterior. El concepto del índice de carbono efectivo (ECN) ha sido descrito por Ackman (R.G. Ackman, J. Gas Chromatogr., 2 (1964) 173-179 y R.F. Addison, R.G. Ackman, J. Gas Chromatogr., 6 (1968) 135-138) y se ha aplicado al análisis cuantitativo de acetatos de alditol parcialmente alquilados por Sweet et. al (D.P. Sweet, R.H. Shapiro, P. Albersheim, Carbohydr. Res., 40 (1975) 217-225).

Incrementos del ECN usados para cálculos del ECN:

Tipo de átomo de carbono	Incremento del ECN
hidrocarburo	100
alcohol primario	55
alcohol secundario	45

45 A fin de corregir las diferentes respuestas molares de los monómeros, las superficies de los picos se multiplicaron por factores de respuesta molar $MRF_{\text{monómero}}$ que se definen como la respuesta con relación al monómero de 2,3,6-Me. El monómero de 2,3,6-Me me eligió como referencia ya que estaba presente en todas las muestras analizadas en la determinación de s23/s26.

$$MRF_{\text{monómero}} = ECN_{2,3,6\text{-Me}} / ECN_{\text{monómero}}$$

Las fracciones molares de los monómeros se calcularon al dividir las superficies de los picos corregidas por la superficie de los picos corregida total según las siguientes fórmulas:

50 (1) s23 es la suma de las fracciones molares de unidades de anhidroglucosa que cumplen la siguiente condición [los dos grupos hidroxí en las posiciones 2 y 3 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo y la

posición 6 no está sustituida (= 23-Me)]; y

(2) s_{26} es la suma de las fracciones molares de unidades de anhidroglucosa que cumplen la siguiente condición [los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo y la posición 3 no está sustituida (= 26-Me)].

- 5 Parámetros estructurales químicos y propiedades clave de diez materiales de metilcelulosa se listan en la Tabla 3 posteriormente. Se listan los valores medios \pm dos desviaciones estándar (2σ) de la fracción molar (26-Me), la fracción molar (23-Me) y s_{23}/s_{26} .

- 10 Ocho materiales son MC-1 a MC-8 con una relación s_{23}/s_{26} de 0,17 a 0,36. Otro material es MC-9 con una s_{23}/s_{26} de menos de 0,17 (no de la técnica anterior). Otro material más es un material de la técnica anterior; es un material de metilcelulosa comercial preparado convencionalmente (metilcelulosa METHOCEL™ A15C, The Dow Chemical Company). El material preparado convencionalmente no es capaz de gelificarse en agua a temperatura corporal a concentraciones de 2% en peso o menos.

Tabla 3. Estructura química y propiedades de materiales de metilcelulosa

Metilcelulosa	DS (USP)	% de metoxilo	fracción molar (26-Me)	fracción molar (23-Me)	s23/s26	temperatura de gelificación $T_{gel}[^{\circ}C]$	Viscosidad η (5°C, 10 s ⁻¹ , 2% en peso) [mPa•s]
A15C	1,82	30,1	0,2617±0,0012	0,1065±0,0042	0,41±0,02	48,0	2390
MC-1	1,81	30,0	0,3029±0,0016	0,0867±0,0025	0,29±0,01	40,7	1170
MC-2	2,01	32,8	0,3000±0,0024	0,0755±0,0041	0,25±0,01	37,7	923
MC-3	2,01	32,8	0,3000±0,0024	0,0755±0,0041	0,25±0,01	39,5	1870
Metilcelulosa	DS (USP)	% de metoxilo	fracción molar (26-Me)	fracción molar (23-Me)	s23/s26	temperatura de gelificación $T_{gel}[^{\circ}C]$	Viscosidad η (5°C, 10 s ⁻¹ , 2% en peso) [mPa•s]
MC-4	2,01	32,8	0,3000±0,0024	0,0755±0,0041	0,25±0,01	28,5	445
MC-5	2,01	32,8	0,3000±0,0024	0,0755±0,0041	0,25±0,01	39,0	1750
MC-6	2,01	32,8	0,3000±0,0024	0,0755±0,0041	0,25±0,01	36,7	1500
MC-7	1,98	32,4	0,3202±0,0004	0,0708±0,0005	0,22±0,00	31,7	730
MC-8	1,98	32,4	0,3202±0,0004	0,0708±0,0005	0,22±0,00	33,5	1630
MC-9*	1,80	29,8	0,3537±0,0046	0,0564±0,0050	0,16±0,01	24,0	1136

* Ejemplo Comparativo, pero no técnica anterior

Las dependencias de la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$, la temperatura de gelificación y la viscosidad con el tipo de metilcelulosa y el nivel y el tipo de mono- o disacáridos usados en un conjunto de formulaciones acuosas se resumen en la Tabla 4. "% en peso de MC, tipo" en la Tabla 4 significa el % en peso y el tipo de MC en la formulación acuosa, basado en el peso total de la formulación. "% en peso de mono- o disacárido, tipo" en la Tabla 4 significa el % en peso de mono- y/o disacárido en la formulación acuosa, basado en el peso total de la formulación.

Las formulaciones ejemplares de esta invención se indican como I-1, I-2, ... y I-19, mientras que los ejemplos comparativos se indican C-1, C-2, C-3,... y C-16. Las formulaciones C-1, C-2 y C-3 preparadas con un material de MC de la técnica anterior (p. ej. metilcelulosa METHOGEL™ A15C, abreviada como A15C) son pseudofluidas a 37°C independientemente del nivel o el tipo de mono- o disacáridos, y por consiguiente sus valores de la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ son cero. Los valores de $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ son elevados para los ejemplos de la invención (I-1, I-2, ... I-19) cuando está presente un mono- y/o disacárido. En la Tabla 4 se listan los valores medios \pm la desviación estándar 1σ de los valores de la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ de las soluciones acuosas.

Las viscosidades de las soluciones $\eta(5^{\circ}\text{C}, 10 \text{ s}^{-1})$ del conjunto de ejemplos de la invención y comparativos también se resumen en la Tabla 4. Nótese que las viscosidades del grupo de formulaciones con MC-1 a MC-8 usadas en los ejemplos no son muy sensibles a la presencia de mono- y/o disacáridos en la formulación. Por consiguiente, el componente de mono- o disacárido proporciona una capacidad para potenciar la $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ con un impacto moderado en $\eta(5^{\circ}\text{C}, 10 \text{ s}^{-1})$.

Tabla 4. Dependencias de la $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$, la temperatura de gelificación y la viscosidad con el nivel y el tipo de metilcelulosa y mono- y/o disacáridos usados en la formulación acuosa

Ejemplo (Comparativo)	% en peso de MC, tipo	s23/s26	% en peso de mono- o disacárido, tipo	$F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ [N]	Temp. gelificación [$^{\circ}\text{C}$]	Viscosidad η ($5^{\circ}\text{C}, 10 \text{ s}^{-1}$) [mPa•s]
C-1	2%, A15C	0,41	0%	$0,0 \pm 0,0$	48,0	2390
C-2	2%, A15C	0,41	~12%, Batido	$0,0 \pm 0,0$	38,7	11720
C-3	2%, A15C	0,41	15%, Fructosa	$0,0 \pm 0,0$	45,7	4949
C-4	2%, MC-1	0,29	0%	$0,9 \pm 0,0$	40,7	1170
I-1	2%, MC-1	0,29	~12%, Batido	$4,6 \pm 0,2$	22,2	8477
I-2	2%, MC-1	0,29	15%, Fructosa	$4,1 \pm 0,3$	27,2	2817
C-5	2%, MC-2	0,25	0%	$0,0 \pm 0,0$	37,7	923
I-3	2%, MC-2	0,25	~12%, Batido	$2,3 \pm 0,2$	22,9	5315
I-4	2%, MC-2	0,25	15%, Fructosa	$3,2 \pm 0,4$	25,2	1798
C-6	2%, MC-3	0,25	0%	$0,0 \pm 0,0$	39,5	1870
I-5	2%, MC-3	0,25	~12%, Batido	$3,7 \pm 0,8$	25,0	8654
C-7	2%, MC-4	0,25	0%	$0,4 \pm 0,1$	28,5	445
I-6	2%, MC-4	0,25	12,5%, Fructosa	$2,4 \pm 0,2$	24,5	926
I-7	2%, MC-4	0,25	15%, Fructosa	$2,8 \pm 0,2$	22,0	1250
I-8	2%, MC-4	0,25	17,5%, Fructosa	$2,0 \pm 0,3$	22,0	1464
C-8	2%, MC-5	0,25	0%	$0,9 \pm 0,1$	39,0	1750
I-9	2%, MC-5	0,25	12,5%, Fructosa	$3,5 \pm 0,8$	29,0	3654
I-10	2%, MC-5	0,25	15%, Fructosa	$4,2 \pm 0,9$	27,5	4189
I-11	2%, MC-5	0,25	17,5%, Fructosa	$4,1 \pm 0,5$	26,0	4135
I-12	2%, MC-5	0,25	12,5%, Glucosa	$3,5 \pm 0,6$	29,5	2760
I-13	2%, MC-5	0,25	15%, Glucosa	$4,3 \pm 0,9$	27,2	3193
I-14	2%, MC-5	0,25	17,5%, Glucosa	$6,3 \pm 1,2$	25,5	3720
C-9	2%, MC-6	0,25	0%	$0,9 \pm 0,1$	36,7	1500

I-15	2%, MC-6	0,25	12,5%, Sacarosa	3,5 ± 0,5	29,7	2472
I-16	2%, MC-6	0,25	15%, Sacarosa	3,6 ± 0,7	28,5	2928
I-17	2%, MC-6	0,25	17,5%, Sacarosa	3,5 ± 0,6	27,2	3329
C-10	2%, MC-7	0,22	0%	0,6 ± 0,1	31,7	730
I-18	2%, MC-7	0,22	15%, Fructosa	1,4 ± 0,1	19,0	1220
C-11	2%, MC-8	0,22	0%	0,9 ± 0,2	33,5	1630
I-19	2%, MC-8	0,22	15%, Fructosa	2,0 ± 0,2	23,7	2012
C-12	2%, MC-9	0,16	0%	2,1 ± 0,2	24,0	1136
C-13	2%, MC-9	0,16	~12%, Batido	0,0 ± 0,0	n.a.*	987
C-14	2%, MC-9	0,16	15%, Fructosa	0,0 ± 0,0	n.a.*	88
C-15	--	--	~12%, Batido	0,0 ± 0,0	n.a.*	196
C-16	--	--	17,5%, Fructosa	0,0 ± 0,0	n.a.*	4

*no analizable; no se podía realizar un análisis de la temperatura de gelificación puesto que la solución no formaba geles a temperaturas elevadas

Cuando se usan en combinación un mono- o disacárido y una metilcelulosa producida convencionalmente, que está disponible comercialmente de The Dow Chemical Company bajo la marca comercial METHOCEL A15C, resulta un incremento de viscosidad de la solución a 5°C que es comparable con el incremento de viscosidad que resulta de la combinación de un mono- o disacárido y metilcelulosa que tiene una s23/s26 de 0,17 a 0,36.

- 5 Resulta un incremento significativo en la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ cuando se combinan un mono- o disacárido y metilcelulosa que tiene una s23/s26 de 0,17 a 0,36 en una formulación acuosa. En contraste, no resulta un incremento en la fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ cuando se usan en combinación un mono- o disacárido y metilcelulosa METHOCEL A15C. Por otra parte, si se usan en combinación en una solución acuosa un mono- o disacárido y 2% de una metilcelulosa que tiene una s23/s26 de menos de 0,17 (metilcelulosa comparativa MC-10), no se puede medir una fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$, aunque una solución acuosa al 2% de la metilcelulosa comparativa MC-10 sola tenga una fuerza de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ medible.

Producción de Metilcelulosa 10 (MC-10) (no comprendida en el alcance de la presente invención)

15 Se produce metilcelulosa 10 (MC-10) según el siguiente procedimiento. Pasta de celulosa de madera finamente triturada se carga en un reactor con camisa agitado. El reactor se evacúa y se purga con nitrógeno para retirar oxígeno, y a continuación se evacúa de nuevo. La reacción se lleva a cabo en dos pasos. En el primer paso, una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico se pulveriza sobre la celulosa hasta que el nivel alcanza 1,8 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa de la celulosa, y a continuación la temperatura se ajusta hasta 40°C. Después de remover la mezcla de solución acuosa de hidróxido sódico y celulosa durante aproximadamente 20 minutos a 40°C, se añaden al reactor 1,5 moles de éter dimetílico y 2,3 moles de cloruro de metilo por mol de unidades de anhidroglucosa. A continuación, el contenido del reactor se calienta en 60 min. hasta 80°C. Después de haber alcanzado 80°C, la reacción del primer paso se deja avanzar durante 5 min. A continuación, la reacción se enfría hasta 65°C en 20 min.

25 El segundo paso de la reacción se inicia mediante la adición de cloruro de metilo en una cantidad de 3,4 equivalentes molares de cloruro de metilo por mol de unidad de anhidroglucosa. El tiempo de adición para el cloruro de metilo es 20 min. A continuación, se añade una solución acuosa al 50 por ciento en peso de hidróxido sódico en una cantidad de 2,9 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa a lo largo de un período de 45 min. La velocidad de adición es 0,064 moles de hidróxido sódico por mol de unidades de anhidroglucosa por minuto. Después de que la adición del segundo paso se complete, el contenido del reactor se calienta hasta 80°C en 20 min. y a continuación se mantiene a una temperatura de 80°C durante 120 min.

30 Después de la reacción, el reactor se pone en comunicación con la atmósfera y se enfría hasta aproximadamente 50°C. El contenido del reactor se retira y se transfiere a un depósito que contiene agua caliente. A continuación, la metilcelulosa en bruto se neutraliza con ácido fórmico y se lava libre de cloruro con agua caliente (determinado mediante una prueba de floculación de AgNO_3), se enfría hasta temperatura ambiente y se seca a 55°C en un secador barrido con aire. A continuación, el material se tritura usando un molino Alpine UPZ usando un tamiz de 0,5 mm.

35 Parámetros estructurales químicos y propiedades clave de dos materiales de metilcelulosa se listan en la Tabla 5 posteriormente. Se listan los valores medios ± la desviación estándar 2σ de la fracción molar (26-Me), la fracción

molar (23-Me) y s23/s26.

Un material es metilcelulosa 10 (MC-10) con una relación s23/s26 de 0,17 a 0,36. El otro material es un material de la técnica anterior; es un material de metilcelulosa comercial preparado convencionalmente (metilcelulosa METHOCEL™ A4M, The Dow Chemical Company). El material preparado convencionalmente no es capaz de gelificarse en agua a temperatura corporal en concentraciones de 2% en peso o menos.

Tabla 5. Estructura química y propiedades de dos materiales de metilcelulosa

Medida	Metilcelulosa 10 (MC-10)	METHOCEL™ A4M(A4M)
DS (USP)	1,88	1,83
% de metoxilo	30,9	30,3
fracción molar (26-Me)	0,3276 ± 0,0039	0,2615 ± 0,0026
fracción molar (23-Me)	0,0642 ± 0,0060	0,1017 ± 0,0056
s23/s26	0,20 ± 0,02	0,39 ± 0,02
Viscosidad η (5°C, 10 s ⁻¹ , 2% en peso) [mPa•s]	5473	4620
temperatura de gelificación T_{gel} [°C]	28	56

Concordancia cualitativa entre los parámetros *in vitro* e *in vivo* de geles a 37°C

Se usó MC-10 capaz de gelificarse en agua a 37°C para los parámetros de gelificación *in vitro* e *in vivo*. Se preparó un conjunto de soluciones acuosas de MC de forma similar a la detallada en la sección "Producción de una solución acuosa al 2% de la metilcelulosa", pero (1) preparadas a concentraciones más diluidas, (2) las soluciones no se removieron en un baño de hielo durante 15 min. antes del uso y (3) las concentraciones de MC se presentan en un formato alternativo (0,70, 0,90, 1,10, 1,30, 1,50 y 1,70% en peso/volumen).

Datos cuantitativos para dos experimentos *in vitro* en este grupo de materiales se listan en la Tabla 6. Se observa que la viscosidad η (5°C, 10 s⁻¹) de las soluciones acuosas se incrementa a medida que aumenta la concentración de MC. De forma similar, después de que estas soluciones se calienten hasta 37°C y se dejen gelificar suficiente tiempo, también se encuentra que la fuerza de fractura $F_{GF}(37°C)$ de los geles se incrementa a medida que aumenta la concentración de MC.

También se pueden encontrar en la Tabla 6 datos cualitativos para dos experimentos *in vivo* en este grupo de materiales acuosos de MC. Aproximadamente 1,2 ml de cada solución (aproximadamente 7,5 ml/kg de peso corporal) se administraron por sonda a un grupo de ratas en ayunas. Cada rata había estado en ayunas (agua proporcionada a voluntad) durante 16 horas antes de la etapa de administración con sonda. Se dejaron aproximadamente 45 minutos para que la solución se gelificara a medida que se calienta hasta la temperatura corporal de la rata. Un grupo de tres ratas se sacrificó y se disecó para observar el contenido del estómago. El contenido de estómago se observó visualmente con respecto a (1) la presencia de geles, (2) el intervalo de tamaños de geles y (3) el módulo del gel. El módulo de cada gel se estimó con pequeñas deformaciones mecánicas (p. ej. con una espátula). La resistencia del gel a la deformación se usó cualitativamente para clasificar el gel bien como "blando" o bien como "firme". La observación "Sin gel" en la Tabla 6 indica solamente un líquido que fluye desde el estómago. La observación "gel blando pequeño" indica la presencia de masas de gel no fluidas blandas pequeñas rodeadas por un líquido. La observación "gel firme grande" indica la presencia de masas de gel no fluidas mayores y más firmes.

Tabla 6. Dependencias de la fuerza de fractura del gel *in vitro* y las observaciones *in vivo* del contenido del estómago de la rata con la concentración de MC después de que la MC-10 se deje gelificar a 37°C.

Concentración MC-10 [% peso/vol]	Viscosidad de la solución η (5°C, 10 s ⁻¹) [mPa•s]	$F_{GF}(37°C)$ [N]	Contenido del estómago de la rata (<i>in vivo</i>)
0,7% peso/vol	No determinada	Gel no medible	Sin gel
0,9% peso/vol	No determinada	Gel no medible	Gel blando pequeño
1,1% peso/vol	750	0,5	Gel blando pequeño
1,3% peso/vol	1300	1,1	Gel blando pequeño
1,5% peso/vol	2000	1,5	Gel firme grande gel
1,7% peso/vol	3000	2,4	Gel con la conformación del estómago

De forma interesante, la solución de MC al 1,7% desarrollaba una masa de gel que rellenaba sustancialmente el estómago de la rata. Por otra parte, la masa de gel mantenía la conformación del estómago de la rata después de retirarse del tejido del estómago y enfriarse hasta temperatura ambiente.

5 Los resultados de la Tabla 6 muestran una clara correlación entre la fuerza de fractura del gel *in vitro* de MC-10, que tiene una s23/s26 de 0,17 a 0,36, y el contenido del estómago *in vivo*.

Saciedad

10 Se encargó un estudio clínico en seres humanos para determinar si la metilcelulosa 10 (MC-10) tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la saciedad con relación a metilcelulosa de la técnica anterior. El diseño del estudio fue revisado por una junta de revisión institucional certificada, y se efectuó según los estándares de la International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice.

15 Se sabe que los resultados de los experimentos de saciedad en seres humanos están afectados por las percepciones gustativas. Se prepararon formulaciones aromatizadas con chocolate a la menta a fin de hacer las muestras apetecibles. El Lote Comparativo Z, una metilcelulosa disponible comercialmente convencional (METHOCEL™ A4M, The Dow Chemical Company), que tenía las propiedades que se listan en la Tabla 5 anterior, se seleccionó para tener una viscosidad de la solución muy coincidente con la metilcelulosa 10. Se estudió un grupo de tres formulaciones acuosas y se clasificaron como Lote bien X, bien Z o bien 1. Los componentes de la formulación y los niveles de estos lotes se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Tres formulaciones clave usadas para probar la saciedad en estudios clínicos en seres humanos.

Componente	Lote Comparativo X	Lote Comparativo Z	Lote 1 con Metilcelulosa 10
Xantano, % [peso/peso]	0,1	--	--
Metilcelulosa METHOCEL A4M, % [peso/peso]	--	2,0	--
Metilcelulosa 10, % [peso/peso]	--	--	2,0
Cacao, %, [peso/peso]	2,0	2,0	2,0
Edulcorante, % [peso/peso]	0,24	0,24	0,24
Aceite de menta, % [peso/peso]	0,017	0,017	0,017
Agua, % [peso/peso]	97,65	95,75	95,75

20 Se estimó que estas soluciones acuosas aromatizadas tenían un contenido calórico de menos de 5 kcal para cada dosis de 300 ml proporcionada a los participantes humanos. Se cree que el contenido calórico procede solamente de los aromatizantes y el edulcorante.

25 Se crearon cuatro grupos de participantes humanos; cada grupo recibiría una dosis de 300 ml de Lote X o una dosis de 300 ml de Lote Z o una dosis de 300 ml de Lote 1 o una dosis de 150 ml de Lote 1. Para los dos lotes de control (X y Z), se preparó una solución acuosa madre de 25 kg y finalmente se subdividió en tarros de un tamaño de 450 ml (300 g/tarro) directamente después de enfriar y almacenar durante la noche a 3°C. Las muestras de los tarros se congelaron y se almacenaron a -20°C antes del uso. Las muestras congeladas se retiraron del congelador y se descongelaron a 7°C durante 24 h antes el consumo en los experimentos en seres humanos.

30 Para el lote de prueba (1), se preparó una solución madre acuosa de 30 kg. El lote se cargó en recipientes de plástico de 4 l (2,4 kg por recipiente) y los recipientes se hicieron girar lentamente durante la noche a 3°C sobre una correa transportadora para desgasificar las muestras y asegurar la hidratación completa del componente de metilcelulosa. A continuación, los recipientes de plástico se congelaron y se almacenaron a -20°C. Antes del consumo, una muestra de 2,4 kg en un recipiente de 4 l se descongeló y se usó para proporcionar a los participantes humanos una dosis bien de 300 ml o bien de 150 ml. La muestra se descongeló con un procedimiento en dos etapas a lo largo de dos noches: (1) girando a 7°C durante 28 h y (2) girando a 3°C durante 16 h.

35 Se incorporó una población de 32 participantes según los siete criterios siguientes: (1) la edad al comienzo del estudio debe estar entre o igual a 20 y 60 años; (2) el índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) entre o igual a 18,5 y 25 kg/m²; (3) aparentemente sanos (según se mide por el cuestionario, sin enfermedades metabólicas o trastornos gastrointestinales crónicos actuales o previos declarados); (4) buenos hábitos dietéticos declarados (sin dieta prescrita médicamente, sin dieta de adelgazamiento, acostumbrados a comer 3 comidas al día); (5) sin donación de sangre durante el estudio; (6) menos de o igual a diez horas a la semana de ejercicio/actividades deportivas; y (7) menos de o igual a 21 (mujer) o 28 (hombre) bebidas alcohólicas a la semana. Adicionalmente, los

participantes potenciales se excluyen por numerosos problemas (hábito de fumar, alergias o intolerancia a la lactosa, aversión, alergia o intolerancia a los productos experimentales, posible trastorno alimenticio (medido por el cuestionario SCOFF), lactancia declarada (o lactancia < hace 6 semanas), preñez (o preñez < hace 3 meses) o deseo de quedar preñada durante el estudio, tratamiento médico declarado que pudiera afectar a los hábitos alimentarios/la saciedad, o participación declarada en otro experimento biomédico 1 mes o menos antes del inicio del estudio) que pudieran complicar la interpretación de los datos del experimento en seres humanos.

Las cuatro opciones (tres tipos de solución en dosis de 300 ml y un tipo de solución en dosis de 150 ml) se probaron usando un diseño cruzado con doble enmascaramiento aleatorio cuadrático de William. A lo largo de un período de cuatro semanas, cada participante visitaba las instalaciones de prueba en cuatro ocasiones (cada "día de estudio") para completar el estudio con un período de reposo de 1 semana entre cada día de estudio.

Se solicitó a los participantes que comieran normalmente por la tarde antes del día de estudio, pero dejaron de comer a las 20,00 horas, y registraran todo lo que consumieran entre las 18,00 y las 20,00 horas. Estaba permitido beber después de las 20,00 horas, pero restringido solamente a agua o té/café sin azúcar ni leche. También se solicitó a los participantes que se abstuvieran de alcohol y ejercicio vigoroso durante 24 horas antes de cada día de estudio y que no bebieran líquidos una hora antes del comienzo del día de estudio.

Se indicó a los participantes que llegaran a las 08,45 horas cada día de estudio. Los participantes completaban las valoraciones de referencia con respecto a sensaciones de saciedad diez minutos antes de consumir el desayuno. Se proporcionó un desayuno estandarizado para cada peso de los participantes que consistía en cereales (0,67 g/kg) y leche semidesnatada (2,5 g/kg) a las 09,00 horas. Los participantes se sentaban en cabinas para aislarlos y se les indicó que no hablaran entre ellos. A los participantes se les concedieron 15 minutos para que tomaran el desayuno. Inmediatamente después del consumo, se completaron los cuestionarios sobre saciedad, después de lo cual los participantes eran libres de abandonar las cabinas.

Las preguntas sobre la saciedad se formularon cada 30 minutos hasta inmediatamente antes del consumo de la muestra del lote asignado. Posteriormente, recibían la muestra del lote asignado y se les concedieron quince minutos para consumirla. Inmediatamente después del consumo, se completaron los cuestionarios sobre la saciedad y el agrado.

Se permitían bebidas no calóricas (agua, té/café sin leche/azúcar) durante el día de estudio (sin embargo, se solicitó a los participantes que se abstuvieran de beber 45 minutos antes y después del consumo de la muestra del lote asignado). Para asegurar que existieran condiciones similares durante cada día de prueba, el modo de transporte y el consumo de bebidas (agua, té/café sin leche/azúcar) antes y durante la primera prueba se registraron y se repitieron en cada prueba posterior.

Las preguntas sobre la saciedad se formularon regularmente después del consumo hasta inmediatamente antes del consumo de una comida a voluntad de una pasta horneada con tomate y mozzarella. A los participantes se les concedieron 30 minutos para consumir el almuerzo y se les indicó que comieran solo hasta que estuvieran confortablemente llenos. Inmediatamente después de consumir el almuerzo, se completaban los cuestionarios sobre la saciedad y el agrado. La energía consumida en la comida se midió mediante una determinación de la masa de alimento comido.

Se formularon múltiples preguntas relativas a la saciedad de los participantes, y las respuestas se puntuaron y se registraron, al menos cada 30 minutos, antes y después del consumo del desayuno, antes y después del consumo de la muestra del lote asignado, antes y después de la comida a voluntad. Se aplicó un análisis estadístico a las puntuaciones y se consideraba que un valor de p de menos de 0,05 era significativo.

Las cuatro opciones (300 ml del Lote X, 300 ml del Lote Z, 300 ml del Lote 1 y 150 ml del Lote 1) recibían respuestas comparables con respecto a su olor, sabor, textura y comentarios generales, y así las diferencias de hambre o plenitud (analizadas posteriormente) no se veían afectadas por la opinión de los participantes sobre la propia muestra.

Tanto el Lote Comparativo Z como los 300 ml del Lote 1 de la invención recibían respuestas significativamente diferentes estadísticamente, en comparación con el Lote Comparativo X, a las preguntas "¿cuánta hambre tiene?" y "¿cómo está de lleno?", después del consumo de la muestra de la partida asignada hasta la comida a voluntad 120 minutos más tarde. En otras palabras, los participantes que recibían el Lote Comparativo Z y los 300 ml de Lote 1 de la invención tenían menos hambre a lo largo de 120 minutos y estaban más llenos durante un período más prolongado. Sin embargo, sorprendentemente en vista de las respuestas similares, solo la Partida 1 de la invención en la dosificación de 300 ml presentaba una reducción estadísticamente significativa de aporte energético en la comida a voluntad. Se alcanza una reducción de aproximadamente 115 kcal al consumir el Lote 1 de la invención en la dosificación de 300 ml; el resultado es equivalente a una reducción de 13% de aporte energético en la comida después de consumir la muestra del lote asignado.

Gelificación en el estómago humano

Para demostrar la gelificación y la depuración de metilcelulosa 10 (MC-10) en los estómagos de voluntarios

humanos, se realizó un estudio clínico usando obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). El diseño del estudio fue revisado por una junta de revisión institucional certificada, y se efectuó según los estándares de la International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice.

5 Los Lotes Comparativos M y N eran una metilcelulosa disponible comercialmente convencional (metilcelulosa METHOCEL A4M) y una combinación de metilcelulosas disponibles comercialmente (55% de metilcelulosa METHOCEL SGA16M y 45% de metilcelulosa METHOCEL SGA7C), respectivamente, seleccionadas para tener viscosidades de la solución iniciales muy coincidentes con la metilcelulosa 10 (MC-10) usada en la presente invención. El DS(metilo) de la muestra de metilcelulosa METHOCEL SGA16M era 1,95; el DS(metilo) de la muestra de metilcelulosa METHOCEL SGA7C era 1,92. Los niveles de cada componente de la formulación presentados en la
10 Tabla 8 son en porcentaje en peso.

Tabla 8. Tres formulaciones clave usadas para probar la gelificación en estómagos humanos.

Componente	Lote Comparativo M	Lote Comparativo N	Lote 2 con Metilcelulosa 10
Metilcelulosa METHOCEL A4M, % [peso/peso]	2,0	--	--
55% de metilcelulosa METHOCEL SGA16M y 45% de metilcelulosa METHOCEL SGA7C, % [peso/peso]	--	2,0	--
Metilcelulosa 10 (MC-10), % [peso/peso]	--	--	2,0
Caramelo, % [peso/peso]	0,25	0,25	0,25
Edulcorante (Sucofin, contiene maltodextrina y aspartamo), % [peso/peso]	0,5	0,5	0,5
Aceite de menta, % [peso/peso]	1 gota/650 ml	1 gota/650 ml	1 gota/650 ml
Agua, % [peso/peso]	97,24	97,24	97,24
La T_{gel} para metilcelulosa METHOCEL A4M es 55°C Las T_{gel} para metilcelulosa METHOCEL SGA16M y metilcelulosa METHOCEL SGA7C son cada una 38-44°C La T_{gel} para metilcelulosa 10 (que tiene una s23/s26 de 0,17 a 0,36) es 28°C			

15 Para el Lote 2, se elaboró una solución de 650 ml al añadir la metilcelulosa 10 (MC-10) a agua a temperatura ambiente con remoción a 500 rpm (IKA – agitador elevado – propulsor) y a continuación enfriar hasta aproximadamente 2,5°C durante 6 horas (la velocidad del agitador se reducía por etapas: 500 rpm durante 15 min, a continuación 400 rpm durante 10 min, a continuación 200 rpm durante 10 min. y a continuación 100 rpm durante 5 h). Los aromas se añadieron con remoción a aproximadamente 700 rpm con un sistema agitador de laboratorio (IKA Eurostar 6000 con propulsor) en un baño de agua de hielo, y se almacenaron sin agitación en un refrigerador a aproximadamente 0-2°C durante la noche para desgasificar.

20 Para los Lotes Comparativos M y N, las soluciones de 650 ml se elaboraron al añadir la metilcelulosa a agua en remoción a 40-50°C a 800 rpm (IKA – agitador elevado – propulsor) y a continuación agitar a 500 rpm durante 15 min, enfriando hasta aproximadamente 2,5°C durante 90 min. Los aromas se añadieron con remoción a aproximadamente 700 rpm con un sistema agitador de laboratorio (IKA Eurostar 6000 con propulsor) en un baño de agua de hielo, y se almacenaron en un refrigerador a aproximadamente 0-2°C durante la noche para desgasificar. Las muestras se pesaron en partes alícuotas de 300 ml y se mantuvieron congeladas antes del uso.

25 En un estudio cruzado doblemente enmascarado aleatorizado tridireccional, asistían seis participantes en tres ocasiones diferentes programadas con una separación de aproximadamente una semana. Los datos de MRI se adquirieron con un escáner de MRI 3T Philips Achieva. Se usó una gama de secuencias de MRI (ponderadas en T_1 y T_2 y cartografía en T_2). Cada voluntario se situaba en posición supina en el escáner con una bobina corporal SENSE arrollada alrededor del abdomen. Se adquirieron imágenes axiales ponderadas en T_2 de múltiples cortes del contenido gástrico a intervalos de tiempo seleccionados; de forma similar, se adquirió la cartografía en T_2
30 cuantitativa de un solo corte del contenido gástrico. Cada grupo de imágenes se adquiere durante una breve pausa de la respiración del participante. Se usó un software comercial (Analyze 6, Biomedical Imaging Resources, Mayo Clinic, Rochester, MN) para seguir manualmente la región de interés de cada corte. Se calcularon los volúmenes y los valores de T_2 , y se usaron para seguir la formación y la depuración del gel desde el estómago.

35 Inicialmente, los participantes fueron escaneados en ayunas para asegurar que el estómago estaba vacío. A

5 continuación, se les administró una de las tres opciones (Lote Comparativo M, Lote Comparativo N o Lote 2 con MC-10). A continuación, los participantes se sometieron a técnicas de obtención de imágenes a intervalos durante hasta cuatro horas para estudiar la dinámica de formación de gel. Se administraron 500 ml de bebida de reposición de agua una vez que el estómago aparecía vacío y se realizó una exploración final para determinar la retención del gel. Se observó que el Lote 2 se gelificaba *in vivo*. Se observó que el Lote Comparativo M y N no se gelificaba.

10 El conjunto combinado de estudios *in vitro* e *in vivo* de materiales acuosos de MC destaca la capacidad de los materiales de MC-10 (que tienen una s_{23}/s_{26} de 0,17 a 0,36) para formar masas de gel en el estómago cuando se calientan hasta las temperaturas corporales normales (aproximadamente 37°C) de muchos mamíferos, incluyendo ratones, hámsteres y seres humanos y para inducir saciedad. De forma similar, se espera que las formulaciones acuosas, que contienen un componente adicional (p.ej. mono- y/o disacáridos), también inducirán saciedad cuando sus fuerzas de fractura del gel $F_{GF}(37^{\circ}\text{C})$ sean comparables o superen un valor crítico (típicamente aproximadamente 2 N).

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio fluido o administrable con cuchara que comprende (a) uno o más mono- y/o disacáridos y (b) una metilcelulosa, en donde la metilcelulosa tiene unidades de anhidroglucosa ligadas por enlaces 1-4 en donde grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo de modo que s_{23}/s_{26} sea de 0,17 a 0,36,
- 5 en donde s_{23} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo y
- en donde s_{26} es la fracción molar de unidades de anhidroglucosa en las que solo los dos grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 6 de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos con grupos metilo,
- 10 en donde la metilcelulosa tiene una viscosidad de 200 a 10.000 mPa·s, medida como una solución acuosa al 2% en peso a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s^{-1} y
- en donde la relación en peso de (a) el total de uno o más mono-, di- y/u oligosacáridos y (b) la metilcelulosa es de 2,0:1,0 a 20:1,0.
2. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según la reivindicación 1, en el que la metilcelulosa tiene un grado de sustitución de metilo (DS(metilo)) de 1,55 a 2,25.
- 15 3. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la metilcelulosa tiene una viscosidad de 400 a 7000 mPa·s, medida como una solución acuosa al 2% en peso a 5°C a una velocidad de cizalladura de 10 s^{-1} .
4. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación en peso de (a) el total de uno o más mono- y/o disacáridos y (b) la metilcelulosa es de 5,0:1,0 a 15:1,0.
- 20 5. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es útil para indicaciones que requieren que el volumen gástrico esté ocupado durante al menos 60 minutos.
- 25 6. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que, cuando es ingerido por una persona, forma una masa de gel en el estómago de la persona.
7. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio comprende adicionalmente un líquido acuoso y la cantidad de la metilcelulosa es de 0,5 a 2,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición líquida.
- 30 8. El medicamento, alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de polvo o granular diseñada para ser mezclada con un líquido acuoso antes del consumo.
- 35 9. El alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio es útil como un adyuvante del adelgazamiento, un adyuvante de la pérdida de peso o un adyuvante del control del peso en una persona no obesa.
10. El medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en tanto que las reivindicaciones 7 y 8 dependen de la reivindicación 6, para el uso en el tratamiento de la obesidad.
- 40 11. Un método no terapéutico para reducir reversiblemente el volumen vacío del estómago en una persona, que comprende administrar a dicha persona el alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en tanto que las reivindicaciones 7-9 dependen de la reivindicación 6.
12. El método no terapéutico según la reivindicación 11, en el que el alimento, ingrediente alimenticio o complemento alimenticio se administra al menos 45 minutos antes de que la persona coma.
- 45 13. El método no terapéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que la persona no es obesa.