

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 148**

51 Int. Cl.:

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A23L 29/00 (2006.01)

A23L 33/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2017** **E 17161955 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020** **EP 3225239**

54 Título: **Preparación para el control del peso corporal a base de quitosano y celulosa**

30 Prioridad:

23.03.2016 IT UA20161937

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

16.03.2021

73 Titular/es:

**S.I.I.T. S.R.L.-SERVIZIO INTERNAZIONALE
IMBALLAGGI TERMOSALDANTI (100.0%)
Via L. Ariosto, 50/60
20090 Trezzano sul Naviglio MI, IT**

72 Inventor/es:

**MARCELLONI, LUCIANO y
COSTA, ANDREA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 812 148 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

Preparación para el control del peso corporal a base de quitosano y celulosa

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones orales sólidas útiles para controlar la absorción de grasas en un individuo.

10

Antecedentes de la invención

15

Actualmente, más de mil millones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso, de las cuales 20-30 % son obesas. La incidencia de la obesidad también aumenta entre los jóvenes, y no solo entre los que viven en los países occidentales desarrollados. Las consecuencias de esta situación serán un crecimiento significativo en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas crónicas como la diabetes, y en los costos para los sistemas nacionales de salud. En consecuencia, existe un gran interés en la investigación de suplementos dietéticos de bajo costo de origen natural que puedan contribuir significativamente a prevenir la obesidad.

Muchos productos útiles diseñados para controlar el aumento de peso son actualmente a base de quitosano.

20

El quitosano es un aminopolisacárido que, debido a los grupos amino básicos cargados positivamente presentes en su cadena de polisacárido, es capaz de unir y secuestrar ácidos grasos en las sustancias de los lípidos de la dieta, lo que evita mecánicamente la absorción de grasas de los alimentos y, en mayor medida, reduce la absorción del colesterol en la dieta por la unión a los ácidos biliares y evitar que las grasas cargadas negativamente se emulsionen. Esta última acción también promueve indirectamente el recambio y la excreción de colesterol endógeno. En vista de estas características, el quitosano se usa en tratamientos de soporte para la pérdida de peso o el mantenimiento del peso ideal.

25

El quitosano puede ser de origen animal o vegetal. Se obtiene por síntesis de la quitina, un componente de los exoesqueletos de muchos invertebrados marinos y de las paredes celulares de hongos y levaduras. El procedimiento para su preparación implica la hidrólisis básica en caliente de los grupos amino acetilados presentes en la quitina, seguido de lavados débilmente ácidos y débilmente básicos. Los procesos para la preparación de quitosano a partir de biomasas de hongos o levaduras se describen en los documentos WO03/068824, US2007/0299034 y US2014/0220078. Las estructuras del quitosano y la quitina se informan en la Figura 1.

30

Para los fines de la presente invención, el quitosano obtenido a partir de hongos o levaduras se indica como quitosano vegetal o quitosano de origen vegetal.

35

El quitosano vegetal tiene una serie de ventajas, porque las etapas usadas en su extracción de fuentes vegetales dejan menos residuos de metales pesados. De hecho, dichas etapas pueden implicar toxicidad, aunque con un porcentaje muy bajo, después de la administración a largo plazo a las dosis normalmente efectivas (0,5-2 g/día de quitosano). Además, no contiene trazas de potenciales ingredientes alergénicos de crustáceos, a los que la población es cada vez más alérgica.

40

En el estómago y el intestino, el quitosano actúa como una fibra no absorbible, como la celulosa.

45

El quitosano de origen animal es un agente que aumenta la viscosidad de los alimentos, al provocar la distensión del duodeno y ralentizar el vaciado del estómago, lo que reduce la sensación de hambre. Las viscosidades aproximadas para el quitosano de origen animal y vegetal se informan en la Figura 2.

50

La administración conjunta en una relación definida con ácido ascórbico (vitamina C) puede mejorar considerablemente los efectos de secuestro de grasa del quitosano y estabilizar las emulsiones en todo el tracto intestinal, sin modificar su mecanismo de acción.

55

El quitosano de origen vegetal puede tener un costo más alto y mostrar una viscosidad menor que el de origen animal, lo que hace que el desarrollo de estas formas sea menos atractivo.

60

Además, se ha observado que en un medio que reproduce los fluidos gastrointestinales, caracterizado por la presencia de una mezcla de agua y aceite, el quitosano de origen vegetal puede ser menos efectivo que el quitosano de origen animal en la unión a las grasas.

65

Por lo tanto, se hizo necesario encontrar un componente gelificante, preferiblemente de origen vegetal, que, en combinación con el quitosano de origen vegetal, pudiera reproducir el comportamiento gelificante espontáneo en agua del quitosano de origen animal, y preferiblemente también proporcionar una capacidad de absorción compatible con absorción de aceite

La celulosa es un polisacárido que consiste en moléculas de glucosa (que varía de aproximadamente 300 a 3000 unidades) unidas por un enlace glucosídico $\beta(1\rightarrow4)$. Su estructura se informa en la Figura 1. Se obtiene por purificación y reducción de tamaño de la alfa-celulosa en la pulpa extraída de vegetales fibrosos. En forma de polvo, se usa como

diluyente en varias formas orales. Tiene propiedades aceptables de compresión y se usa como material base en formas de dosis en polvo y como agente de suspensión en suspensiones acuosas para administración oral. La celulosa en polvo se presenta como un polvo blanco inodoro e insípido con diferentes tamaños de partículas, que varía desde un polvo fino hasta un polvo granular duro, grueso, suave y no fluido. Dicho material también es adecuado para la granulación en húmedo. Es prácticamente insoluble en agua, se diluye ácidos y diversos solventes orgánicos, aunque se dispersa en la mayoría de los líquidos.

La celulosa en polvo es amorfa, y se distingue de la celulosa (micro)cristalina por la ausencia de zonas cristalinas donde las cadenas poliméricas de este polisacárido están alineadas en paralelo. En la celulosa en polvo, las cadenas de polímero están enredadas entre sí.

La celulosa en polvo, adecuadamente purificada, se usa como aditivo alimenticio y es compatible con el quitosano.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la celulosa en polvo, combinada con el quitosano de origen vegetal, restaura las propiedades gelificantes espontáneas en agua y mezclas de agua/aceite típicas del quitosano de origen animal, y aumenta las propiedades de absorción directa de grasas del quitosano de origen vegetal.

Descripción de las figuras

- Figura 1. Fórmulas de la quitina, el quitosano y los polisacáridos de celulosa.
 Figura 2. Capacidad para unirse al aceite, demostrada por el análisis de la apariencia (ya sea gelificada o no) y la viscosidad del quitosano animal, el quitosano fúngico y las mezclas de este último con celulosa en polvo o Nutrasolv® en los casos en donde el portador es aceite solo o aceite/agua, después de diferentes tiempos de contacto.
 Figura 3. Representación del sistema SHIME® Prodigest, que consiste en cinco reactores secuenciales que simulan las diferentes regiones del tracto gastrointestinal humano.
 Figura 4. Comportamiento de la combinación del quitosano vegetal/celulosa en polvo en presencia (izquierda) y ausencia (derecha) de lípidos dietéticos que se emulsionan homogéneamente.
 Figura 5. Unión de lípidos por la combinación del quitosano fúngico/celulosa en polvo en proporciones de aproximadamente 1:3 en comparación con un control sin unión de lípidos.
 Figura 6. Unión a lípidos del quitosano de origen animal en comparación con un control sin unión a lípidos.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es una composición sólida, oral, útil para controlar la absorción de grasas en un individuo, que contiene una combinación de quitosano de origen vegetal y de celulosa natural en polvo (celulosa en polvo). Un objeto adicional de la invención es el uso de dichas composiciones para controlar la obesidad, el exceso de peso y el exceso de colesterol y triglicéridos.

Las composiciones de acuerdo con la invención contienen una combinación de quitosano de origen vegetal y de celulosa natural en polvo, y opcionalmente de ácido ascórbico (vitamina C), junto con los excipientes.

El quitosano usado preferiblemente para los fines de la presente invención es un compuesto que corresponde al número CAS 9012-76-4 que tiene las siguientes características:

- insoluble en agua o etanol, pero soluble en soluciones acuosas ácidas y ligeramente ácidas;
- contenido de humedad menor o igual al 10 % en peso, medido por la pérdida de peso en la prueba de secado en comparación con el peso húmedo;
- grado de desacetilación superior al 70 % en % en moles;
- 1 % de viscosidad, en 1 % de ácido acético (mPa.s) de 1 a 1000 cps en dependencia de su peso molecular;
- peso molecular que varía desde 10 000 Da a 2 000 000 Da;
- tamaño promedio de partícula: más del 95 % menos que 250 µm, tamaño de partícula D_{0,9} preferiblemente menor o igual que 250 µm (análisis de tamaño de partícula con difracción láser, Mastersizer 2000, ISO 13320);
- densidad compactada que varía entre 0,7 y 1,0 g/cm³ (medido de acuerdo con la Farmacopea Europea EP 2.9.34).

Los nombres más comunes de este material son quitosano vegetal, quitosano no animal y quitosano fúngico (debido al origen extractivo de su precursor quitina).

El quitosano tiene preferiblemente un peso molecular promedio que varía entre 10 000 y 1 500 000 daltons, aún con mayor preferencia entre 10 000 y 500 000 daltons, y un grado de desacetilación que varía entre 85 % y 99 %.

El quitosano de acuerdo con la presente invención se obtiene preferiblemente de biomásas fúngicas.

La celulosa que se usa preferiblemente para los fines de la presente invención es la celulosa natural en polvo (celulosa natural o celulosa en polvo) que corresponde al número CAS 9004-34-6. Los nombres más comunes de este material son celulosa en polvo (farmacopeas británicas, japonesas y europeas) y *Cellulosi pulvis* (Farmacopea estadounidense). Sus nombres comerciales son Arbocel®; E460; Elcema; Sanacel y Solka-Floc.

- 5 La celulosa descrita en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, monografía "Cellulose, powdered", que tiene las siguientes características, es más preferida: peso molecular promedio 243 000 Da, tamaño promedio de partícula que varía entre 60 µm y 200 µm, preferiblemente 200 µm. Los siguientes son los tamaños de partícula de muestras de celulosa en polvo que se pueden usar para los fines de la presente invención:
- Arbocel® M80: tamaño promedio de partícula de 60 µm;
 Arbocel® P 290: tamaño promedio de partícula de 70 µm;
 Arbocel® A 300: tamaño promedio de partícula: 200 µm.
- 10 Las relaciones en peso entre el quitosano vegetal y la celulosa en polvo están en el intervalo entre 1:1 y 1:5, preferiblemente entre 1:2 y 1:4, y con mayor preferencia 1:3.
- Dichas proporciones son ventajosas en cuanto a la eficacia de absorción de grasas y para reducir el costo final del quitosano de origen vegetal. La presencia de una cantidad de quitosano vegetal que excede dichas proporciones no solo reduce la capacidad de inflado, sino también la viscosidad de la celulosa.
- 15 Una relación cuantitativa de 1:3 de quitosano vegetal:celulosa en polvo ha demostrado ser ideal. La viscosidad de la combinación obtenida con dichas proporciones es similar a la del quitosano animal.
- 20 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener opcionalmente ácido ascórbico.
- Después de una mezcla completa, la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo actúa como una única fibra hinchable pero no absorbible, que une mayores cantidades de sustancias lipídicas que el quitosano vegetal solo, y aumenta la capacidad de gelificación espontánea del quitosano vegetal a un nivel igual o mayor que la del quitosano animal.
- 25 En las pruebas de laboratorio realizadas en condiciones gastrointestinales simuladas, la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo redujo significativamente (en aproximadamente un 45 %) la proporción de grasas potencialmente disponibles para la absorción, como se ilustra en el Ejemplo 4 y la Figura 5. Este resultado es mejor que el que puede obtenerse solo con quitosano de origen animal, lo que da como resultado aproximadamente el 40 % de las grasas potencialmente disponibles para la absorción (Figura 6).
- 30 Las cantidades máximas por comida que son útiles para perder 2-3 % de la masa corporal en un período de tratamiento de 2 comprimidos ingeridos antes de cada comida, cada uno con 600 mg de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo.
- 35 Una unidad de dosificación generalmente contiene:
 70 a 300 mg (preferiblemente 140 mg) de quitosano fúngico;
 150 a 800 mg (preferiblemente 460 mg) de celulosa en polvo;
 opcionalmente, de 14 a 100 mg (preferiblemente 50 mg) de ácido ascórbico.
- 40 La cantidad puede variar en dependencia de la forma de administración, que puede ser comprimidos, bolsitas, obleas, sobres tubulares o cualquier forma sólida diseñada para uso oral en general. La composición puede contener además excipientes y otros componentes adecuados para aplicaciones farmacéuticas o dietéticas.
- 45 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden obtenerse al mezclar completamente en seco quitosano, celulosa y opcionalmente ácido ascórbico con excipientes adecuados, o alternativamente mediante un proceso de granulación común en húmedo. Esto puede ser convenientemente seguido de compresión en barras, comprimidos masticables o comprimidos, o por lotes para llenar las bolsitas después de mezclarlas con deslizantes, edulcorantes y saborizantes.
- 50 Para garantizar la máxima eficacia en los dos sitios diferentes de acción del quitosano (gástrico e intestinal), los comprimidos pueden consistir en dos o tres capas con diferentes cinéticas de liberación o diferentes composiciones.
- 55 Las técnicas comunes usadas para preparar las mezclas destinadas a someterse a compresión directa o granulación de algunos de los ingredientes y la posterior mezcla con lubricantes en polvo y deslizantes pueden usarse convenientemente en el proceso para la preparación de la mezcla de ingredientes.
- 60 Una modalidad particular de la invención consiste en un comprimido de dos capas: una capa "rápida" para liberación inmediata y una capa "retardada" para liberación intestinal retardada.
- El proceso para la preparación del comprimido de dos capas de acuerdo con la invención es el que se usa comúnmente en la preparación de comprimidos, al emplear máquinas para la granulación y secado de los ingredientes, mezcladores y prensas de tabletas, siendo este último del tipo adecuado para la preparación de tabletas con múltiples capas.
- 65 Las etapas de mezcla son seguidas por compresión en prensas rotativas particulares para comprimidos capaces de generar comprimidos con múltiples capas superpuestas.

Dichas máquinas están equipadas típicamente con al menos dos tolvas de carga para las diferentes mezclas correspondientes a las diferentes capas, y al menos dos estaciones de compresión, una tras otra en el mismo rotor, donde se agrupan las dos mezclas diferentes que se van a comprimir.

En una preparación típica, una primera tolva descarga las cantidades de la mezcla de una de las dos capas a comprimir, y la mezcla se comprime en una primera estación de compresión. El medio comprimido obtenido se transporta luego a la siguiente estación de compresión. Allí, está cubierto por el segundo granulado agrupado por la segunda tolva, que se comprime directamente sobre la primera capa, dando lugar al comprimido de dos capas.

La invención se podrá ilustrar además por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Comprimido de liberación rápida de tres capas que contiene la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo

Composición con simeticona y extracto seco de *Phaseolus vulgaris* separado de la mezcla de quitosano/celulosa:

	mg/comprimido
Capa exterior 1	
Quitosano fúngico	70,000
Celulosa en polvo	230,000
Fosfato dicálcico	103,608
Vitamina C	17,692
Óxido de hierro rojo	2,200
PVP XL	2,000
Siloide	4,000
Behenato de glicerilo	6,000
Hidroxipropilcelulosa	6,000
Estearato de magnesio vegetal	5,000
Croscarmelosa sódica	3,500
Capa intermedia 2	
Simeticona	25,000
Sílice	25,000
Maltodextrinas	25,000
Extracto seco de alubia (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	25,000
Vitamina B2 (a base de riboflavina)	1,200
Celulosa microcristalina	76,500
Capa intermedia 2	
Maltodextrinas	3,300
Levilite	3,000
Talco	3,000
Hidroxipropil-metilcelulosa	23,000
Capa exterior 3	
Quitosano fúngico	70,000
Celulosa en polvo	230,000
Fosfato dicálcico	103,608
Vitamina C	17,692
Óxido de hierro rojo	2.200

PVP XL	2,000
Sílice	4,000
Behenato de glicerilo	6,000
	mg/comprimido
Capa exterior 3	
Hidroxipropilcelulosa	6,000
Estearato de magnesio vegetal	5,000
Croscarmelosa sódica	3,500
TOTAL	1110,00

Ejemplo 2 - Comprimido de dos capas, una de las cuales proporciona liberación retardada de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo

Mismos ingredientes con liberación rápida/retardada diferenciada:

	mg/comprimido
Capa de liberación inmediata	
Quitosano fúngico	90,000
Celulosa en polvo	210,000
Fosfato dicálcico	103,608
Vitamina C	17,692
Óxido de hierro rojo	2,200
PVP XL	2,000
Siloide	4,000
Behenato de glicerilo	6,000
Hidroxipropilcelulosa	6,000
Estearato de magnesio vegetal	5,000
Croscarmelosa sódica	3,500
Capa de liberación retardada	
Quitosano fúngico	90,000
Celulosa en polvo	210,000
Fosfato dicálcico	93,095
Carbonato de calcio granular	155,513
Vitamina C	17,692
Hierro AMARILLO	2,200
PVP XL	2,000
Sílice	4,000
Behenato de glicerilo	6,000
Hidroxipropil-metilcelulosa	55,000
Hidroxipropilcelulosa	6,000
Estearato de magnesio vegetal	5,000
Croscarmelosa sódica	3,500
TOTAL	1100,00

Se debe señalar que, en esta última composición, en vista de la avidez particular del agua por la celulosa natural, la presencia de los dos agentes desintegrantes PVP XL y croscarmelosa sódica también se mantuvo en la capa de liberación

retardada. Esto permite la penetración completa de agua o fluidos biológicos para que el polímero con matriz de hidroxipropilmetilcelulosa en la capa de liberación retardada esté completamente hidratado.

5 Esta formulación particular como comprimido de "doble capa" está diseñada para garantizar una mejor acción a través del tracto gastrointestinal, y se estudió con el ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo 5 para evaluar el rendimiento de la combinación de quitosano fúngico/celulosa en polvo/ácido ascórbico en comparación con la combinación de quitosano animal/ácido ascórbico.

10 Ejemplo 3 - Bolsitas para reconstitución en agua

	mg/bolsita
Quitosano fúngico	300,000
Celulosa en polvo	800,000
Trehalosa	1500,000
Vitamina C	47,692
Saborizante de naranja	6,200
Carboximetilcelulosa sódica	4,000
Sílice	4,000

25 Ejemplo 4 - Pruebas físicas

Se realizaron pruebas de laboratorio físicas comparativas con los siguientes productos:

- 1) quitosano de origen animal a partir de conchas de camarones (quitosano de alto peso molecular, > 800 000 Da, más del 90 % desacetilado);
- 30 2) quitosano fúngico (peso molecular que varía entre 10 000 y 500 000 Da, al menos 70 % desacetilado);
- 3) el quitosano fúngico mencionado en el párrafo anterior mezclado con celulosa en polvo Arbocel 300® en una relación de 1:3;
- 35 4) quitosano fúngico como el anterior, mezclado con un material de celulosa microcristalina coprocesado funcionalizado con sílice (Nutrasolv 90/F ®), un potente absorbente líquido específico, en una relación de 1:3.

Las características de las dos celulosas usadas se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, en las monografías Powdered Cellulose and Silicified Cellulose.

Los materiales se sumergieron en líquidos con diferentes niveles de hidrofilia:

- 40 a) aceite solo (aceite de semilla de girasol); no hidrófilo, para maximizar la capacidad de unión a las grasas;
- b) mezcla de 50 % de agua y 50 % de aceite de semilla de girasol, comúnmente presente en una dieta normal; parcialmente hidrófilo, para simular una comida real que contiene tanto lípidos como agua.

45 Las mezclas de los dos polisacáridos se mezclaron y se dispersaron uniformemente en los líquidos a) y b) y se observaron en el momento de inicio y después de 12, 36 y 48 horas en cuanto a apariencia y viscosidad, esta última se midió con un aparato Brookfield, operado a 10 rpm con un agitador núm. 3.

Se simuló el tiempo de contacto máximo con el tracto gastroentérico, incluido un tiempo de tránsito intestinal promedio en humanos.

50 Se consideró que una mezcla homogénea que genera un gel uniforme sin deliquesencia por hasta 72 horas es un buen resultado que puede observarse visualmente y favorece la absorción física de las grasas.

Los resultados se muestran en la Figura 2.

55 Las pruebas indican que la mezcla de quitosano vegetal/celulosa en polvo en la mezcla parcialmente hidrófila, es decir, en una simulación de una comida + fluidos digestivos, proporciona un resultado muy similar o incluso mejor que el obtenido con el quitosano animal.

60 Se descubrió que la combinación con la celulosa natural, en la cual el aceite solo es inferior a Nutrasolv® en unión a las grasas, se vuelve muy efectiva con el aceite/agua, al exceder el poder de unión de Nutrasolv® en términos de duración, con un comportamiento similar al del quitosano de origen animal.

65 Ejemplo 5 - Prueba de digestión simulada

La combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo es un adyuvante adelgazante a base de la sinergia de tres ingredientes activos diferentes: quitosano de origen fúngico, ácido ascórbico y celulosa en polvo (Arbocel® A300), capaz de reducir la absorción de lípidos en la dieta. Este estudio *in vitro* se realizó para investigar el mecanismo de acción y la eficacia de los comprimidos de doble capa que contienen la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo en el tracto gastrointestinal humano superior.

El estudio involucró:

- simular las condiciones fisiológicas en el tracto gastrointestinal superior;
- medir la fracción de lípidos unidos a la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo después de pasar por el tracto gastrointestinal superior.

Modelo in vitro del tracto gastrointestinal con digestión simulada.

Los enfoques *in vitro* para el estudio del tracto gastrointestinal y los procesos microbianos intestinales proporcionan un método experimental para estudiar el mecanismo de acción de ingredientes funcionales específicos. Ahora se reconoce que la aplicación de modelos continuos bien diseñados permite un estudio en profundidad de la actividad biológica/mecánica de moléculas seleccionadas en el intestino en condiciones ambientales representativas. Estos conceptos se utilizaron para estudiar el mecanismo de acción de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo en el tracto gastrointestinal superior humano simulado, y la capacidad de dicha combinación para inhibir la absorción de lípidos en la dieta.

El estudio se realizó en una configuración de reactor que funciona como simulador del ecosistema microbiano humano, que consiste de una sucesión de cinco reactores que simulan las condiciones existentes en las diversas partes del tracto gastrointestinal humano (Figura 3). Las muestras de prueba que contienen nutrientes y la combinación fúngica de quitosano/celulosa en polvo se someten a todas las diversas etapas de absorción y digestión de los alimentos, después de intervalos de tiempo especificados. Los dos primeros reactores simulan el estómago (V1) y el duodeno (V2), a un pH bajo y en presencia de enzimas digestivas y ácidos biliares. La degradación enzimática y los procesos de absorción que tienen lugar en el intestino delgado y grueso se simulan en los reactores V3, V4 y V5. El tiempo total de residencia en los últimos tres vasos, que simula el intestino grueso, es de 72 horas. Los procesos de absorción que tienen lugar en el intestino delgado son simulados por tubos de diálisis. Sin embargo, en este estudio, la atención se centra únicamente en el tracto gastrointestinal superior, al simular la acción fisiológica del estómago y el intestino delgado, sin considerar la microflora del colon.

Las pruebas se realizaron con un comprimido de dos capas que contiene la combinación de quitosano fúngico/celulosa en polvo, que consiste de una etapa de liberación rápida (liberación gástrica) y una etapa de liberación retardada (liberación duodenal), como se describió en el Ejemplo 2. En el estómago y el intestino, la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo se comporta como una fibra soluble pero no absorbible capaz de unirse y secuestrar sustancias lipídicas de la dieta. De esta manera, inhibe mecánicamente la absorción de grasas de la dieta.

Después del tránsito gastrointestinal simulado a pH 4,2-1,8; en presencia de pepsina y moco; durante 90 minutos de incubación, después de lo cual se aumentó el pH a 6,8; en presencia de 12,5 g/L de bicarbonato y 0,9 g/L de pancreatina (una mezcla representativa de las enzimas secretadas por el páncreas) durante 180 minutos, la fracción de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo unida a los lípidos se separó de la fracción líquida por gravedad simple, secado y pesado.

Para obtener una referencia confiable para interpretar los datos, se usaron dos simulaciones:

- la prueba del comprimido que contiene la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo con/sin adición de lípidos; esta prueba evaluó el comportamiento del quitosano en condiciones gastrointestinales representativas;
- al final de la simulación del tránsito a través del intestino delgado, los fluidos se centrifugaron, y la fracción de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo unida a los lípidos (correspondiente a la cantidad restante de lípidos no absorbidos) se separó de la fracción líquida. Esto permitió evaluar la cantidad de lípidos de la dieta que permanecen en el sistema y están disponibles para la absorción, en presencia de la combinación de quitosano fúngico/celulosa en polvo.

Cuando la combinación de quitosano fúngico/celulosa en polvo está en presencia de grasas, forma una capa flotante en la superficie del fluido digestivo, mientras que, en ausencia de aceite, se hunde hasta la parte inferior del vaso de precipitados (Figura 4).

La Figura 5 muestra la cantidad de lípidos potencialmente disponibles para la absorción al final de la simulación del intestino delgado. En presencia de la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo, la fracción de lípidos potencialmente disponibles para la absorción se reduce en aproximadamente 45,8 % ($p < 0,01$ de acuerdo con la prueba t de Student). Para una mejor representación del efecto del producto, pueden mostrarse los mismos datos como el porcentaje de lípidos libres y lípidos unidos a la combinación de quitosano vegetal/celulosa en polvo.

Se obtuvieron resultados superiores a los obtenidos con las mismas cantidades de quitosano de origen animal, igual a la suma de la celulosa en polvo y el quitosano vegetal, en presencia de vitamina C, en las mismas condiciones experimentales (Figura 6).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oral sólida que contiene una combinación de quitosano de hongos o levaduras, celulosa amorfa en polvo y opcionalmente excipientes.
2. La composición de la reivindicación 1, que contiene además ácido ascórbico.
- 10 3. La composición de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el quitosano tiene las siguientes características:
- grado de desacetilación superior al 70 % (% en moles)
- peso molecular que varía desde 10 000 Da a 2 000 000 Da.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, en donde el quitosano tiene las siguientes características:
- peso molecular que varía desde 10 000 a 1 500 000 Da, preferiblemente de 10 000 a 500 000 Da;
- grado de desacetilación del 85 % al 99 %.
- 20 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la celulosa en polvo tiene un tamaño promedio de partícula que varía desde 60 µm a 200 µm.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la celulosa en polvo tiene un peso molecular promedio de 243 000 Da.
- 25 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde las cantidades respectivas de quitosano y celulosa en polvo varían de 1:1 a 1:5, preferiblemente de 1:2 a 1:4, con mayor preferencia de 1:3.
- 30 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que contiene, en una unidad de dosificación:
de 70 a 300 mg de quitosano;
de 150 a 800 mg de celulosa en polvo;
y opcionalmente de 14 a 100 mg de ácido ascórbico.
- 35 9. La composición de la reivindicación 8, que contiene, en una unidad de dosificación:
140 mg de quitosano;
460 mg de celulosa en polvo;
y, opcionalmente, 50 mg de ácido ascórbico.
- 40 10. La composición de las reivindicaciones 1-9, que está en forma de comprimido, bolsita, oblea o sobre tubular.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que tiene forma de un comprimido multicapa.
12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el control de la obesidad, el exceso de peso y el exceso de colesterol y triglicéridos.

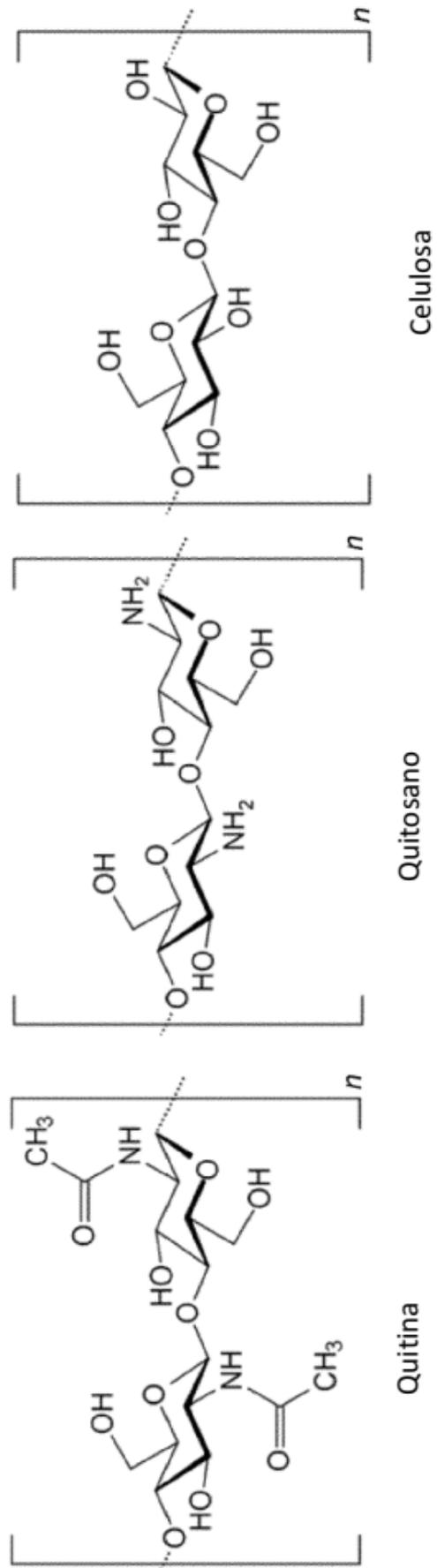


Figura 1

Pruebas en portador que consiste en aceite solo

Pruebas en aceite solo	quitosano animal		quitosano fúngico		quitosano fúngico + celulosa nativa		quitosano fúngico + Nutrasolv®	
	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)
1 hora	Deliq.	500	Liq.	120	Ligeramente Deliq.	3000	Homog.	7000
12 horas	Deliq.	500	Deliq.	300	Ligeramente Deliq.	3000	Homog.	6000
36 horas	Deliq.	500	Deliq.	300	Ligeramente Deliq.	3000	Homog.	5500
48 horas	Ligeramente Deliq.	500	Deliq.	300	Ligeramente Deliq.	3000	Ligeramente Deliq.	5000

Pruebas en portador que consiste en aceite + agua

Pruebas en aceite + agua	quitosano animal		quitosano fúngico		quitosano fúngico + celulosa nativa		quitosano fúngico + Nutrasolv®	
	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)	apariciencia	Viscosidad (cps)
1 hora	Homog.	8000	Liq.	50	Homog.	5500	Ligeramente Deliq.	3500
12 horas	Homog.	8000	Liq.	50	Homog.	7500	Ligeramente Deliq.	3500
36 horas	Homog.	8000	Liq.	50	Homog.	8250	Ligeramente Deliq.	3500
48 horas	Homog.	8500	Liq.	50	Homog.	9000	Ligeramente Deliq.	3500

Homog. = Gel homogéneo completo
Deliq. = Gel deluciescente parcial
Ligeramente Deliq. = Gel ligeramente deluciescente parcial
Liq. = Líquido con precipitado

Figura 2

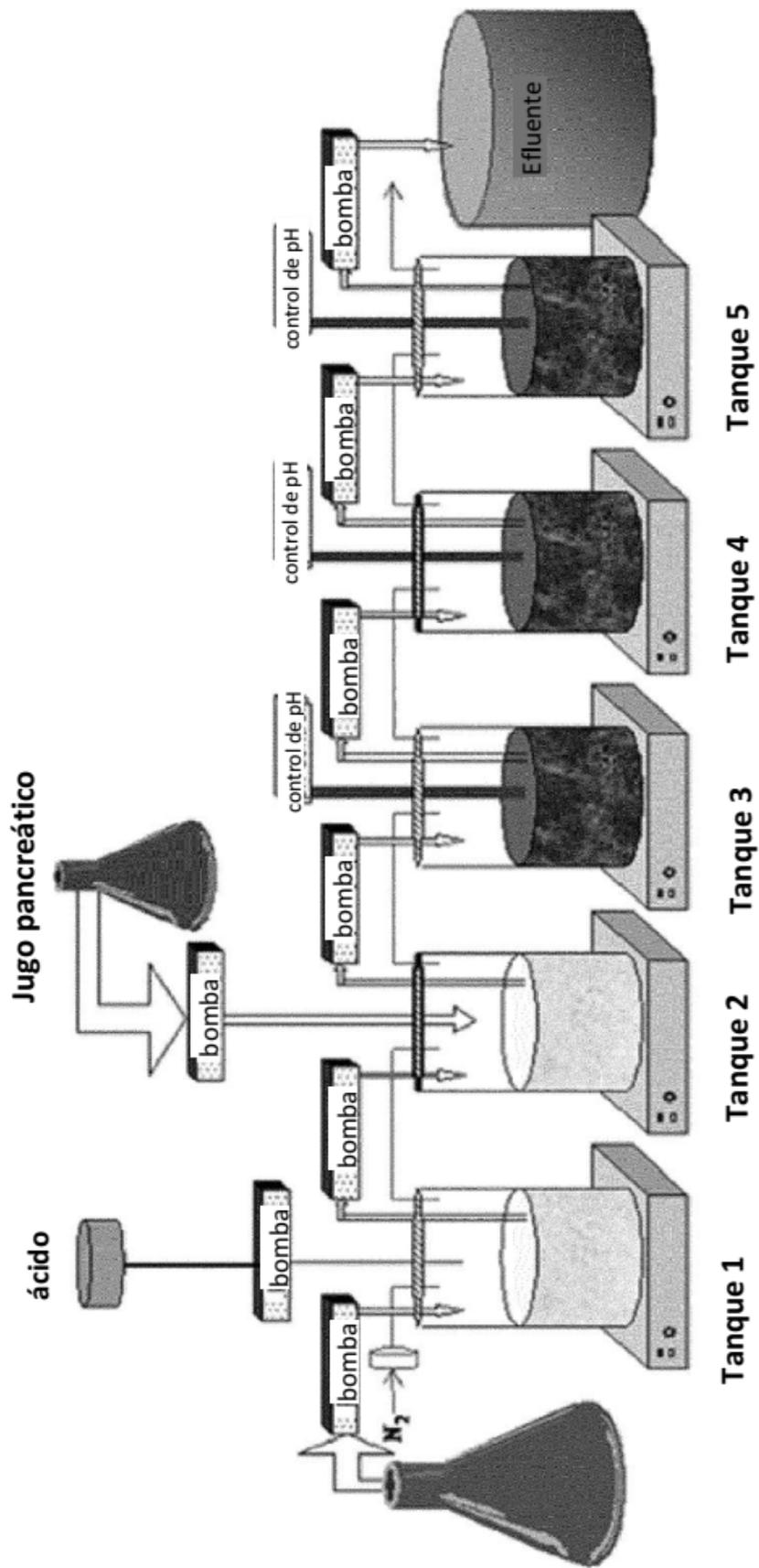


Figura 3



Figura 4

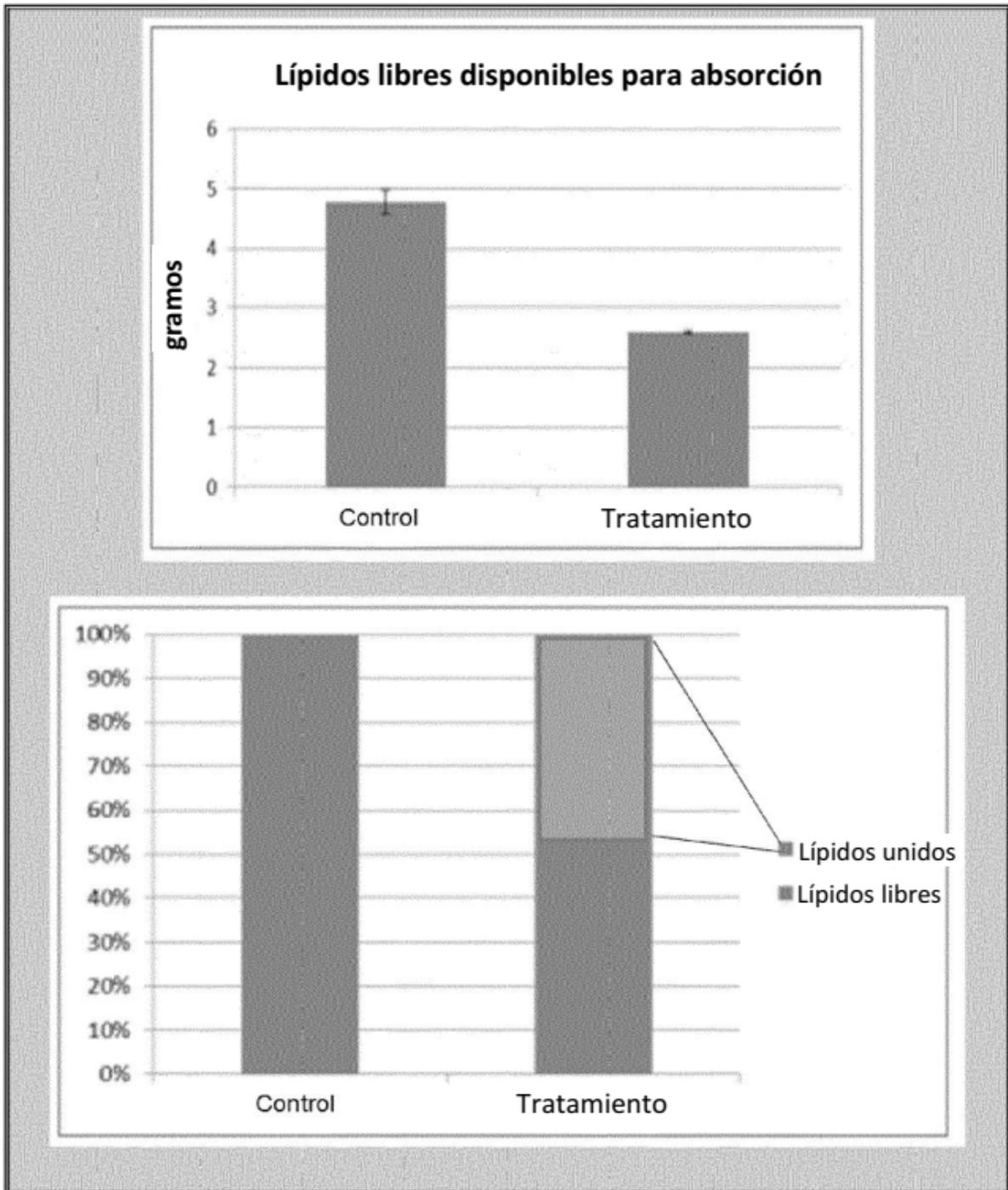


Figura 5

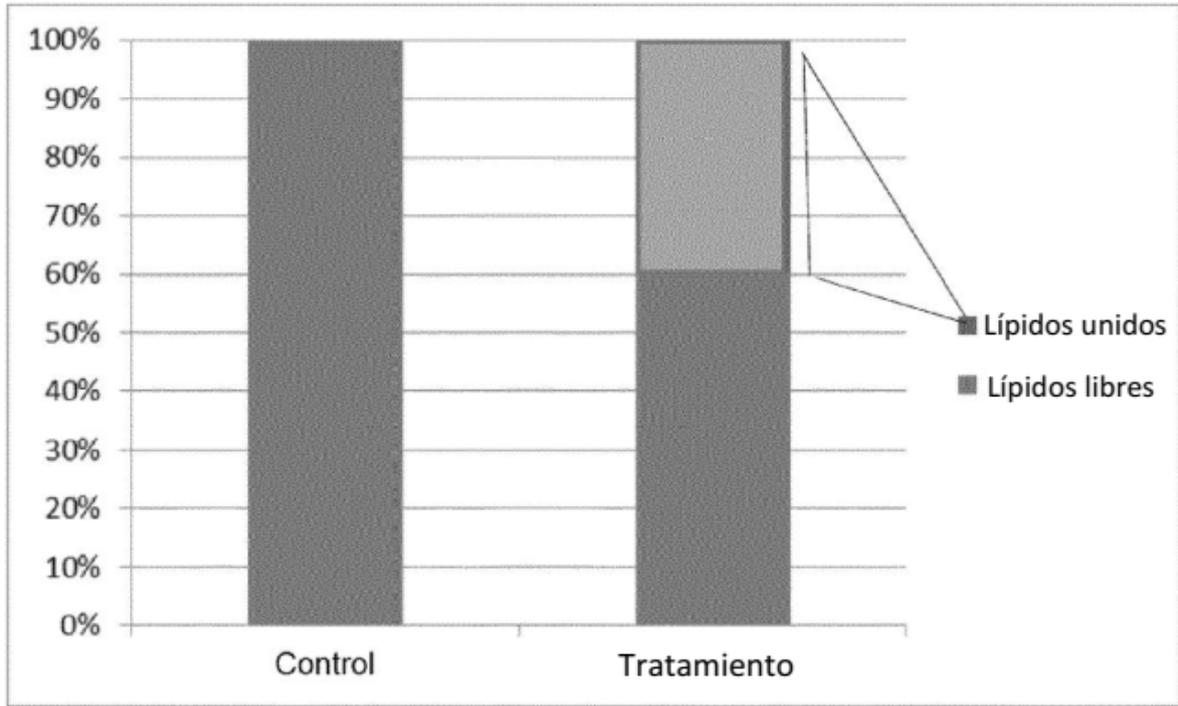


Figura 6