



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0921577-8 B1

(22) Data do Depósito: 18/11/2009

(45) Data de Concessão: 30/01/2018



(54) Título: MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA CONTROLE DE PESO E PARA APERFEIÇOAR CONTROLE GLICÊMICO

(51) Int.Cl.: A23L 1/05; A23L 1/03

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2009 US 61/167,291, 11/02/2009 US 61/151,745, 18/11/2008 US 61/115,759

(73) Titular(es): GELEIS LLC

(72) Inventor(es): ALESSANDRO SANNINO; LUIGI AMBROSIO; EYAL RON; YISHAI ZOHAR

**MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA CONTROLE DE PESO E PARA
APERFEIÇOAR CONTROLE GLICÊMICO**

**Inventores: Alessandro Sannino, Luigi Ambrosio, Eyal Ron e
Yishai Zohar**

5 **PEDIDOS RELACIONADOS**

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisional US 61/115.759, depositado em 18 de novembro de 2008, Pedido Provisional US 61/151.745, depositado em 11 fevereiro de 2009 e Pedido Provisional US 61/167.291,
10 depositado em 7 de abril de 2009. Os ensinamentos totais dos pedidos acima são incorporados neste documento para referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está no campo de prevenção e
15 tratamento de obesidade, controle de peso e diabetes e bem-estar geral, incluindo saúde do intestino e do coração.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os esforços de saúde pública e agentes antiobesidade atuais não têm controlado a epidemia de
20 obesidade. Este distúrbio é cada vez mais prevalente em nações industrializadas devido à abundância de alimentos e aos níveis de atividade reduzida que acompanham o movimento das populações das zonas urbanas para as rurais. A obesidade é vagamente definida como um excesso de gordura
25 corporal acima daquela necessária para manter a saúde.

A obesidade é uma condição na qual o excesso de gordura corporal se acumulou a tal ponto que a saúde pode ser afetada negativamente. (Organização Mundial da Saúde (2000) Technical report series 894: Obesity: Preventing and
30 managing the global epidemic). É comumente definida como um Índice de Massa Corporal (IMC = peso dividido pela altura ao quadrado) de 30 kg/m² ou mais alto. O sobrepeso é

distinguido e definido como um IMC entre 25 e 29,9 kg/m² (Obes Res. 1998 Sep; 6 Suppl 02:51S-209S. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report, 5 National Institutes of Health).

O excesso de peso corporal está associado a várias doenças, particularmente doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, apnéia obstrutiva do sono, alguns tipos de câncer e osteoartrite (National Heart, Lung, and 10 Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults NIH Publication No. 98-4083 September 1998 National Institutes of Health). Como resultado, verificou-se que a obesidade reduz a expectativa de vida. O 15 principal tratamento para a obesidade é dieta e exercício físico. Se a dieta e o exercício falharem, medicamentos contra a obesidade e cirurgia bariátrica podem ser recomendados em casos graves (National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 43: Obesity: 20 The prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London, 2006).

A patogênese da obesidade é multifatorial e inclui o controle do comportamento alimentar, mecanismos de 25 armazenamento de gordura, os componentes de consumo e gasto energético e as influências genéticas e psicológicas. Da mesma forma, o tratamento da obesidade é geralmente multifatorial. Infelizmente, os mecanismos de armazenamento de gordura e influências genéticas não são, em geral, 30 favoráveis ao tratamento. Além disso, o controle do comportamento alimentar e influências psicológicas exigem tratamento prolongado. Embora os componentes de consumo e gasto energético sejam tratáveis, muitos indivíduos obesos

são resistentes a, ou incapazes de, se envolver em atividades que aumentem significativamente os seus gastos energéticos. Portanto, o controle do consumo de energia é uma abordagem atrativa para o tratamento da obesidade.

5 A inclusão de alimentos de baixa densidade energética resulta em redução da ingestão calórica total em uma única refeição (Bell et al. *Am J Clin Nutr*, 67:412-20, 1998; Rolls et al. *Am J Clin Nutr*, 70:448-455, 1999). Dado o sucesso na redução da ingestão calórica em uma refeição,
10 uma abordagem de longo prazo de incluir alimentos de baixa densidade energética em dietas demonstrou aumentar a perda de peso a longo prazo (Ello-Martin et al. *Am J Clin Nutr*, 85:1465-7 , 2007; Greene et al. *Obesity*, 14:. 1795-1801,2006).. O conceito de comer alimentos de baixa energia
15 para induzir saciedade pelo enchimento do volume do estômago por vezes tem sido chamado de "dieta volumétrica" e livros não técnicos foram escritos para aqueles que desejam seguir esta abordagem (ver Barbara Rolls, "Volumetrics Eating Plan" Harper Collins, 2007). A dieta
20 volumétrica sofre de escolhas alimentares limitadas levando à baixa adesão.

 A sensação de saciedade como meio de supressão de apetite é conhecida na arte e está ligada tanto ao tratamento da obesidade quanto a efetivação da perda de
25 peso. Por exemplo, a Patente US 5.336.486 de Acharya et al. descreve a falsa sensação de saciedade induzida pelo preenchimento do estômago com fibras vegetais pesadas digeríveis. O consumo de grandes quantidades de fibras, no entanto, exige que o paciente expila grandes quantidades de
30 fibra, o que pode causar desconforto gastrointestinal. Outros são incapazes tolerar tais volumes elevados de fibra por outras razões, tais como flatulência resultante da digestão de fibra pelas bactérias do cólon. Para diminuir o

desconforto causado por um estômago cheio retendo fibras vegetais por uma duração relativamente mais longa, as receitas de dieta baseada em fibras vegetais foram aperfeiçoadas pela adição de produtos de fácil digestão, com baixo número de calorias. As Patentes US 5.063.073 de Kratochvil; US 5.654.028 de Christensen et al, e US 6.426.077 de Grace et al; Patente US 5.405.616 e US 6.103.269 de Wounderlich et al. descrevem um material composto de gelatina ou hidrolisado de colágeno, um ou mais agentes ativos e um ou mais excipientes (ou seja, plastificantes, odorizantes, etc.). Os produtos de baixa caloria para controle de peso corporal podem ser obtidos através de biopolímeros de colágeno, tal como colágeno solúvel, gelatina ou hidrolisado de colágeno. (Veja Patentes US 5.100.688; 5.211.976, 5.219.599, 5.665.234 e 5.665.419). Os produtos comerciais, como "Dietary Supplement-CALORAD®", produzido por EYI-Essencialmente Yours Industries, Inc.-EUA, têm sido usados para o controle de perda de peso e como um estimulante muscular, bem como para a tratamento de osteoporose e artrite.

O aumento de elasticidade (G') de alimentos tem sido associado com o aumento da saciedade e, portanto, poderia ser usado para controle de peso [LT. Norton, WJ Frith e S. Ablett; Fluid gels, mixed fluid gels and satiety; Food Hydrocolloids; Volume 20, Issues 2-3, March-May 2006, Pages 229-239]. Esse e outros estudos demonstraram que os alimentos com maior resposta elástica criaram níveis mais elevados de saciedade. De maneira semelhante, a viscosidade foi associada com a saciedade, bem como, saciedade e plenitude foram mais elevadas para refeições de alta viscosidade em comparação com as refeições de baixa viscosidade. [Marciani, L., Gowland, PA, Spiller, R. C, Manoj, P., Moore, RJ Young, P., & Fillery-

Travis, AJ (2001) Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. American Journal of Physiology Gastrointestintology and Liver Physiology, 280: G1227-G1233]. Além disso, o aumento
5 da viscosidade foi correlacionado com a resposta de curto prazo do hormônio do intestino, o que implica na importância da estrutura alimentar na modulação de saciedade posprandial relacionada com a fisiologia [Juvonen, K. R. et al. Viscosity of Oat Bran-Enriched
10 Beverages Influences Gastrointestinal Hormonal Responses in Healthy Humans; Journal of Nutrition, Vol. 139, No. 3, 461-466, 2009]. Além disso, a saciedade estava ligada à as taxas de esvaziamento gástrico em que a viscosidade mais elevada foi relacionada ao menor tempo de esvaziamento e
15 aumento da saciedade [Hlebowicz, J. et al. Effect of commercial breakfast fiber cereals compared with corn flakes on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects: a randomized blinded crossover trial; Nutrition Journal 2007, 6:22].

20 A taxa de obesidade vem subindo de forma constante ao longo dos últimos anos. Carregar peso extra aumenta as chances de desenvolver problemas de saúde graves, como doença cardíaca, acidente vascular cerebral, certos tipos de câncer, bem como diabetes. A incidência de
25 diabetes tipo 2 em nosso país está aumentando simultaneamente com o aumento da obesidade. A Associação Americana de Diabetes estima que cerca de 21 milhões de pessoas têm diabetes, com outros 54 milhões de pessoas com diagnóstico de pré-diabetes. A pré-diabetes é uma condição
30 em que os níveis de glicose no sangue são elevados, mas ainda não ao nível indicado para diabetes tipo 2.

A diabetes tipo 2 está associada à resistência à insulina. A insulina é um hormônio importante que fornece a

glicose (açúcar) para as nossas células. Quando uma pessoa está acima do peso, as células do corpo se tornam menos sensíveis à insulina que é liberada pelo pâncreas. Há alguma evidência de que as células de gordura são mais
5 resistentes à insulina do que as células musculares. Se uma pessoa tem mais células de gordura do que células musculares, então, a insulina se torna menos eficaz em geral e a glicose permanece circulando no sangue em vez de ser absorvida pelas células para ser usada como energia.

10 O controle glicêmico é um termo médico referente aos níveis típicos de açúcar no sangue (glicose) em uma pessoa com diabetes mellitus. Muitos indícios sugerem que muitas das complicações a longo prazo do diabetes, principalmente as complicações microvasculares, resultam de
15 muitos anos de hiperglicemia (níveis elevados de glicose no sangue). O bom controle glicêmico, no sentido de um "alvo" para tratamento tornou-se uma meta importante do cuidado com diabetes, embora pesquisa recente sugira que as complicações de diabetes podem ser causadas por fatores
20 genéticos [T arnow, L; Groop; Hadjadj; Kazeem; Cambien; Marre; Forsblom; Parving et al. (2008). "European rational approach for the genetics of diabetic complications-EURAGEDIC: patient populations and strategy". Nephrology, dialysis, transplantation 23 (1): 161-8] ou, em diabéticos
25 tipo 1, por efeitos persistentes da doença autoimune que primeiramente levam o pâncreas a perder a sua capacidade produtora de insulina. [Adams, D. D. (2008). "Autoimmune destruction of pericytes as the cause of diabetic retinopathy". Clinical ophthalmology 2 (2): 295-8].

30 O "controle glicêmico perfeito" significaria que os níveis de glicose foram sempre normais (70 a 130 mg/dl ou 3,9 a 7,2 mmol/L) e indistinguíveis em uma pessoa sem diabetes. Na realidade, devido às imperfeições de medidas

de tratamento, mesmo o "bom controle glicêmico" descreve níveis de glicose no sangue que são em média um pouco mais altos do que o normal na maior parte do tempo. Além disso, um levantamento de diabéticos tipo 2 concluiu que eles

5 classificavam o dano à sua qualidade de vida de intervenções intensivas para controlar o seu açúcar no sangue como tão severo quanto os danos resultantes de níveis intermediários de complicações diabéticas. [Huang, ES; Brown; Ewigman; Foley; Meltzer (2007). "Patient

10 perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments". Diabetes care 30 (10): 2478-83].

Houve várias tentativas para controlar a absorção de carboidratos, especialmente após as refeições. Dados

15 emergentes indicam que a modulação dos níveis de glicose no plasma posprandial desempenha um papel importante no controle glicêmico. No início do desenvolvimento do diabetes tipo 2, o surto inicial de liberação de insulina em resposta à ingestão de alimentos é comprometido,

20 permitindo que a hiperglicemia posprandial se desenvolva. A hiperglicemia associada a refeições contribui para aumentar a resistência à insulina e diminuir a produção de insulina. Evidência de uma forte correlação entre altos níveis de glicemia posprandial e o desenvolvimento de complicações

25 vasculares ressalta a importância de tratar glicemia na hora das refeições.

Um método para medir a taxa de absorção de carboidratos é definido pela Escala de Índice Glicêmico [<http://www.glycemicindex.com/>]. Heaton et al. informaram

30 que o índice glicêmico é controlado por diferenças em tamanhos de partículas de trigo, milho e aveia (e,g, Heaton K W, Marcus S N, Emmett P M, Bolton C H: Particle size of wheat, maize, and oat test meals: effects on plasma glucose

and insulin responses and on the rate of amido digestion *in vitro*, Am. J. Clin. Nutr., Vol. 47, 675-682 (1988)). Além disso, sabe-se que o índice glicêmico de um alimento depende da forma em que é apresentado. Por exemplo, o
5 índice glicêmico do arroz fervido é menor do que o do arroz em pó; o índice glicêmico de uma maçã inteira é menor do que uma maçã "em purê" (ver, por exemplo, Kunihiro Doi and Keisuke Tsuji Eds., Shokumotsu Sen-i (Dietary Fiber), p.412-420 (Asakura-shoten, Tokyo, 1997)). Além disso, os
10 métodos que utilizam um polissacarídeo com capacidade de formação de gel, tal como a goma guar, pectina ou glucomanana são conhecidos. Existem métodos para baixar os níveis de glicose posprandial e melhorar o controle glicêmico. O uso de certos polissacarídeos em alimentos
15 prolonga o tempo de residência endogástrica de glicose devido à formação de gel (ver, por exemplo, "Kagaku to Seibutsu (Chemistry and Biology)", Vol. 18, p. 95-105, 1980).

A patente US 7.601.705 e referências da mesma
20 ensinam sistema de fibras de viscosidade induzida controlada para abrandar a resposta glicêmica posprandial compreendendo fonte de fibra solúvel neutra, tal como goma guar, pectina, goma de alfarroba, metilcelulose e amido levemente hidrolisado. A invenção também descreve um método
25 de incorporação de fibra solúvel em um produto líquido sem os típicos problemas de estabilidade física ou organolépticos negativos. A invenção também se refere a um método para induzir a sensação de plenitude e saciedade pela alimentação do sistema de fibra de viscosidade
30 induzida.

A Patente US 5.776.887 ensina um produto nutricional com a absorção controlada de carboidratos. O produto ensinado na Patente US 5.776.887 compreende

proteínas, gorduras, fibras, carboidratos e dissacarídeos. A Patente US 5.695.803 ensina produtos nutricionais contendo amidos tratados com ácido para melhorar a resposta à insulina dos alimentos.

5 Materiais absorventes para água e meio aquoso, incluindo fluidos secretados pelo corpo humano, são bem conhecidos na literatura. Estes materiais são normalmente baseados em polímeros e são produzidos sob a forma de pós, grânulos, micropartículas, fibras ou filmes. Em contato com
10 um meio aquoso, estes hidrogéis de polímeros comestíveis intumescem por absorção da fase líquida em sua estrutura sem dissolver. Quando a intumescência atinge o equilíbrio, um gel, normalmente denominado "hidrogel" é formado. Hidrogéis capazes de absorver uma quantidade de água em
15 excesso de 95% do seu peso total são definidos como "superabsorventes" (SAP).

 Chen Jun et al. in "Gastric retention properties of superporous hydrogel composite" J. Controlled Release, 64, 39-51, 2000, e na patente US 6.018.033 e Park K. et al.
20 na patente US 5.750.585 e patente US 6.271.278 revelam que os hidrogéis obtidos por enxerto e reticulação de uma mistura de ácido acrílico, acrilamida, sal de potássio de acrilato de 3-sulfopropil e N,N'-metilenobisacrilamida na presença da ACDI-Sol® (polissacarídeo pequeno reticulado)
25 intumescem no estômago após a administração oral e podem ser usados como auxiliar no controle da dieta. Burnett D.R. et al. no WO 2004/056343 A1 revelam uma formulação ingerível para a redução não invasiva e transitória de volume gástrico compreendendo formulações de polímeros
30 capazes de serem retidas no estômago por um determinado período de tempo seguido de rápida degradação ao entrar em um intestino delgado. O conceito do uso de polímeros para assumir volume do estômago para induzir a saciedade é

também divulgado por outros (ver, por exemplo, Publicação de Patente US 20050245957 e 20060142794, e pedido PCT Publicado WO 2006/047882 e WO 2006/070337).

Outros polímeros não biodegradáveis podem
5 intumescer no estômago e atuam como enchimentos de estômago. No entanto, devido a esses polímeros não serem biodegradáveis, eles vão aumentar o risco de impactação, definido como a presença de fezes tipo massa ou endurecidas no reto ou sigmóide (síndrome de toxemia moderada, ausência
10 de movimento fecal e esforço excessivo). Em certos casos, os polímeros podem atuar como laxantes - outro efeito indesejável. Laxantes (ou purgantes) são alimentos, compostos ou drogas tomados para induzir movimentos intestinais ou soltar as fezes e são mais frequentemente
15 usados para tratar a constipação. Certos tipos de laxantes são agentes de volume que produzem fezes mais volumosas e retêm mais água. Além disso, esses laxantes podem formar um gel emoliente, tornando mais fácil a ação peristáltica para impulsionar as fezes ao longo do sistema gastrointestinal.
20 Estes agentes de volume incluem fibra alimentar e hidrogéis sintéticos, tal como ácidos poliacrílicos, incluindo policarbofil cálcio (tal como Noveon AA-1 CA-1 ou CA-2, Lubrizol, OH). Alguns produtos que contêm este tipo de polímero são os seguintes: Equalactin™, FiberCon™, Fiber-
25 Lax™, FiberNorm™, Konsyl™, Mitrolan™; todos estes recomendam uma dose de cerca de 1 a 1,5. g por administração. Outros produtos contêm polímeros não degradáveis similares, tal como os homopolímeros hidrogéis de ácido poliacrílico reticulado (tal como Carbopol 971P,
30 71G, 974P, Lubrizol, OH).

Tanto as fibras naturais não digeridas quanto os hidrogéis sintéticos absorvem água e agem como enchimentos para o estômago por causa do efeito de volume e ainda eles

não se degradam no trato gastrointestinal.

A inserção e inflação de balões no intestino delgado de ratos resultou em diminuição da ingestão de líquidos, mas também aparentou evocar uma reação dolorosa quando os balões foram inflados passado um certo ponto (Bardos, Behav Neurosci, 11 I: 834-844, 1997). Da mesma forma, a inserção do balão no intestino delgado foi percebida negativamente pelos ratos, como mostrado em um paradigma de aversão ao gosto (Bardos, Physiol Behav., 74:407-413, 2001). O uso de um balão em pessoas seria altamente invasivo e de difícil inserção e manutenção. Além disso, um balão inserido resultaria em estimulação contínua do intestino delgado, produzindo habituação e adaptação, bem como dor, o que não ocorre com a estimulação episódica produzida naturalmente pelos alimentos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece composições, alimentos e métodos para aumentar a saciedade, para diminuir a quantidade de ingestão de alimentos e para melhorar o controle glicêmico.

Em uma modalidade, a invenção fornece um hidrogel de polímero comestível que intumesce no estômago e no intestino delgado para fornecer ou aumentar a saciedade por estímulos mecânicos e/ou viscosidade aumentada.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma formulação de hidrogel de polímero comestível que intumesce no intestino delgado, mas não no estômago.

Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível intumesce no estômago, entra em colapso e entra no intestino delgado, intumesce no intestino delgado e é degradado no cólon.

Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para induzir a perda de peso, manter peso ou melhorar ou

proporcionar o controle glicêmico em um sujeito, compreendendo a etapa de administrar por via oral, antes da refeição ou com uma refeição ao sujeito um hidrogel de polímero comestível que intumescce no estômago e/ou no
5 intestino delgado. O hidrogel de polímero comestível é preferencialmente administrado em uma quantidade suficiente para retardar o esvaziamento gástrico e a absorção de carboidratos e gorduras no intestino delgado.

Em uma modalidade, a invenção fornece alimentos e
10 produtos alimentícios modificados que compreendem um hidrogel de polímero comestível e que têm uma densidade de energia reduzida em comparação com os alimentos convencionais ou não modificados.

Em uma modalidade, a invenção fornece um alimento
15 que compreende um hidrogel de polímero comestível em que o hidrogel de polímero comestível está intumescido no alimento. Nesta modalidade, o hidrogel de polímero comestível é adicionado como ingrediente na preparação de alimentos no estado intumescido, ou ele é adicionado em um
20 estado de desidratação e, em seguida, intumescce durante a preparação dos alimentos. Em outra modalidade, o hidrogel de polímero comestível é formado durante o preparo dos alimentos. Nesta modalidade, o(s) polímero(s) e componentes do agente de reticulação dos hidrogéis de polímeros
25 comestíveis são adicionados a um ou mais outros ingredientes dos alimentos durante a preparação dos alimentos, resultando na formação de hidrogel de polímero comestível.

Em uma modalidade, a invenção fornece um alimento
30 composto por um hidrogel de polímero comestível, no qual o hidrogel de polímero comestível está presente no alimento em um estado desidratado. Nesta modalidade, o hidrogel de polímero comestível intumescce no estômago e/ou intestino

delgado após a ingestão.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método de preparação de um alimento ou um produto alimentício que compreende um hidrogel de polímero comestível, compreendendo contatar um polímero com um agente de reticulação, na presença de um ou mais ingredientes adicionais, formando assim o alimento ou produto alimentício compreendendo o hidrogel de polímero comestível.

Em uma modalidade, a invenção fornece um hidrogel de polímero comestível revestido com uma barreira de umidade. A barreira de umidade pode compreender, por exemplo, proteínas, gorduras, açúcares ou uma combinação dos mesmos. De preferência, o hidrogel de polímero comestível está na forma de partículas e as partículas são revestidas com a barreira de umidade.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição de hidrogel de polímero comestível que é revestida com um revestimento entérico. O hidrogel de polímero comestível está, de preferência, presente na composição no estado desidratado e o revestimento entérico é suficiente para inibir a intumescência do hidrogel de polímero comestível no estômago. A degradação do revestimento entérico no intestino delgado, em seguida, leva aa intumescência do hidrogel de polímero comestível no intestino delgado.

Em uma modalidade, a invenção fornece um alimento ou bebida que compreende um hidrogel de polímero aniônico comestível e um agente de redução do pH. O agente redutor de pH é, de preferência, capaz de reduzir o pH do alimento ou bebida para um pH no qual a intumescência do hidrogel de polímero comestível é inibida ou retardada.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma bebida

que compreende um hidrogel de polímero comestível e bolhas de gás ou um ou mais agentes que induzem a efervescência. A efervescência é preferencialmente capaz de inibir ou retardar a intumescência do hidrogel de polímero comestível.

Em uma modalidade, a invenção fornece um hidrogel de polímero comestível de uma forma que pode ser usado na culinária.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

10 A Figura 1 é um esquema de uma bebida capaz de fornecer a liberação de mineral e água de longa duração para o intestino delgado para a hidratação prolongada.

A Figura 2 é um esquema de uma bebida da invenção, mostrando como o recipiente sob a tampa é 15 quebrado para liberar o hidrogel de polímero comestível no líquido onde ele começa a intumescer.

A Figura 3 é um esquema de uma bebida da invenção compreendendo partículas de xerogel revestidas.

A Figura 4 é um gráfico comparando a viscosidade 20 de carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico com viscosidades de fibras de certos alimentos.

A Figura 5 é um gráfico comparando a viscosidade da carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico com a viscosidade da goma guar e psílio.

25 A Figura 6 é um gráfico comparando a resposta elástica da carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico e certas fibras alimentícias.

A Figura 7 é um resumo de um estudo da carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico em ratos.

30 A Figura 8 é um gráfico que ilustra o efeito da carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico sobre a ingestão alimentar em ratos.

A Figura 9 é um gráfico que mostra a

intumescência e o colapso de um hidrogel de polímero comestível na medida em que o mesmo se move através do trato gastrointestinal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a métodos para intensificar saciedade e reduzir ingestão calórica com a finalidade de controle de peso e forma e de prevenção ou tratamento de sobrepeso ou obesidade. Em certas modalidades, a invenção também se refere a métodos para
10 melhorar o controle glicêmico para reduzir o risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes. A invenção ainda fornece alimentos e produtos alimentícios que podem ser usados nos métodos da invenção.

 Um aspecto da presente invenção se refere a
15 métodos que aumentam o tempo de esvaziamento gástrico, aumentam a viscosidade e a resposta elástica do conteúdo do estômago e/ou do intestino delgado.

 Em outro aspecto, a presente invenção se refere a métodos para uso de um hidrogel de polímero comestível para
20 preparar alimentos ou bebidas. A invenção também se refere aos alimentos e bebidas preparados usando estes métodos.

 Um aspecto da presente invenção diz respeito a métodos de tratamento de excesso de peso, tratamento de obesidade ou manutenção de peso em um sujeito. Em outra
25 modalidade, a invenção fornece um método para melhorar o controle glicêmico em um sujeito. Estes métodos compreendem a etapa de administrar oralmente ao indivíduo uma quantidade eficaz de um hidrogel de polímero comestível, onde o hidrogel de polímero comestível intumescce no
30 estômago do sujeito e/ou intestino delgado, aumentando o volume do bolo alimentar no estômago e/ou intestino delgado do sujeito, sem aumentar o conteúdo energético do bolo. O hidrogel é preferencialmente administrado antes da refeição

ou com uma refeição. Em certas modalidades, o sujeito é um primata, bovino, ovino, equino, suíno, ave, roedor, felino ou canino. Em modalidades preferidas, o sujeito é um ser humano.

- 5 O termo "bolo alimentar", como usado aqui, refere-se a uma massa de comida mastigada e/ou parcialmente digerida, que está presente em uma região do trato digestivo, por exemplo, na boca, no estômago, no intestino delgado ou no cólon, após a ingestão de alimentos.
- 10 O sujeito a ser tratado pode estar em necessidade de controlar o peso e/ou forma com um IMC inferior a 25. O sujeito a ser tratado pode estar em necessidade de controle de peso ou manutenção do peso. O sujeito pode estar acima do peso, com um IMC de 25 a 30, ou obeso, com IMC maior que
- 15 30. O sujeito também pode estar com peso normal, com IMC inferior a 25, mas em risco de ganhar peso. O sujeito também pode estar com necessidade do controle glicêmico. Tal sujeito pode ser obeso, com sobrepeso ou com peso normal ou abaixo do peso (IMC inferior a 25). O sujeito
- 20 pode ser diabético ou prediabético. O sujeito também pode estar em risco de desenvolver diabetes, particularmente diabetes tipo II. Por exemplo, o sujeito pode sofrer de resistência à insulina ou síndrome metabólica. O método pode ser usado para prevenir, inibir ou retardar o
- 25 desenvolvimento da resistência à insulina, síndrome metabólica ou diabetes.

Em outra modalidade, a invenção fornece métodos para diminuir o colesterol e reduzir o risco de câncer de cólon em um sujeito. Estes métodos incluem a etapa de

30 administrar por via oral ao sujeito que dele necessite uma quantidade eficaz de um hidrogel de polímero comestível compreendendo um polímero de celulose reticulado. Após a administração oral, o hidrogel de polímero comestível se

desloca do estômago do sujeito, pelo intestino delgado e no cólon, onde o mesmo é fermentado para produzir ácidos graxos de cadeia curta, que mostraram diminuir o risco de câncer de cólon pela redução do pH do cólon e resultar em níveis séricos de colesterol reduzidos (Samelson SL, et al, JR Soc Med 1985; 78: 230 -233). O sujeito pode estar em risco de câncer de cólon ou doença cardíaca. Por exemplo, o sujeito pode ter um histórico familiar de câncer de cólon, ou exposição ambiental ou um gene que aumenta o risco de câncer de cólon.

Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível para uso nos métodos da invenção intumesce no estômago após a administração. Na presença de alimentos ingeridos, o hidrogel de polímero comestível, mediante a absorção de água ou fluidos gástricos e/ou mediante mistura com o alimento no estômago, fará com que o volume de um bolo alimentar aumente sem aumentar substancialmente o conteúdo energético do bolo. Em tais modalidades, o aumento do tamanho do bolo alimentar vai resultar na saciedade e diminuição da ingestão calórica. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível permanece intumescido no estômago por um período de tempo, então, encolhe, degrada e/ou sofre colapso. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível intumesce no estômago e, consequentemente, retarda o esvaziamento gástrico para melhorar o efeito de saciedade de uma refeição calórica limitada.

Em certas modalidades, após a administração, o hidrogel de polímero comestível intumesce no intestino delgado, mas não no estômago. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível intumesce no intestino delgado. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível intumesce no intestino delgado e assim absorve o

volume e/ou exerce pressão sobre as paredes do intestino delgado. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível desloca volume de líquido no intestino delgado, resultando em controle glicêmico melhorado, saciedade e diminuição da ingestão calórica. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível exerce pressão sobre as paredes do intestino delgado, resultando na saciedade e diminuição da ingestão calórica. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível permanece intumescido no intestino delgado por um período de tempo, após o que se contrai, degrada e/ou sofre colapso. De preferência, o hidrogel de polímero comestível degrada, pelo menos parcialmente no cólon.

Em certas modalidades, o método envolve a administração a um sujeito de uma composição que compreende um hidrogel de polímero comestível que intumesce no estômago, se contrai após um primeiro período de tempo, passa para o intestino delgado, intumesce novamente no intestino delgado, e se contrai no intestino delgado após um segundo período de tempo. Em outra modalidade, o hidrogel de polímero comestível intumesce no estômago e depois passa para o intestino delgado, onde ele colapsa, contrai e/ou degrada pelo menos parcialmente. Em ainda outra modalidade da invenção, o hidrogel de polímero comestível intumesce no estômago, passa pelo intestino delgado e não se contrai no estômago ou no intestino delgado. De preferência, o hidrogel de polímero comestível degrada pelo menos parcialmente no cólon, de preferência o suficiente para liberar a maior parte do líquido que o mesmo absorveu.

Em certas modalidades, o método da invenção envolve a administração a um sujeito uma composição que compreende um hidrogel de polímero comestível que intumesce

no estômago, se contrai após um primeiro período de tempo, passa para o intestino delgado, intumescce novamente no intestino delgado, passa para o cólon e, em seguida, se contrai, entra em colapso e/ou degrada. Em uma modalidade, 5 o hidrogel de polímero comestível vai intumescer no estômago e então passar para o intestino delgado e, em seguida, para o cólon onde o mesmo entra em colapso, se contrai e/ou degrada pelo menos parcialmente. Em ainda outra modalidade da invenção, o hidrogel de polímero 10 comestível vai intumescer no estômago, passar através do intestino delgado e não se contrair no estômago ou no intestino delgado, mas se degradará, contrairá e/ou entrará em colapso no cólon.

Em modalidades preferidas, o hidrogel de polímero 15 comestível é um de hidrogel de polímero comestível que, quando intumescido, tem um módulo de elasticidade de pelo menos cerca de 100 Pa e uma viscosidade de pelo menos 20 s⁻¹ no ambiente gastrintestinal, por exemplo, na água, SGF água 1:8 ou SIF.

20 Os dados sobre o uso de balões gástricos, que ocupam o volume do estômago, um procedimento que é uma prática comum para perda de peso em algumas partes do mundo, indica que pelo menos 200 mL de volume, mas de preferência mais de 400 mL, são necessários para a 25 eficácia. Estudos em animais demonstraram que a quantidade da redução da ingestão alimentar causada pela intumescência do hidrogel no estômago, está diretamente correlacionada com a quantidade de material que foi administrado. Com base nos dados *in vivo*, também foi demonstrado que a quantidade 30 da redução da ingestão de alimentos também é afetada pela quantidade de hidrogel de polímero comestível intumescido no intestino delgado, que é também "volume direcionado".

Estudos têm demonstrado uma correlação direta

entre a viscosidade do conteúdo gastrointestinal e saciedade. Um material, de preferência, deveria ter propriedades reológicas semelhantes as do alimento digerido e ser degradável antes da secreção para alcançar a
5 eficácia, mas minimizar os efeitos adversos. A exigência para um polímero biodegradável é importante, como um polímero não degradável nas quantidades necessárias para iniciar a saciedade (de preferência pelo menos 200 mL quando intumescido) vai causar efeitos adversos e/ou
10 efeitos colaterais indesejáveis como desidratação, diarreia e constipação. Portanto, o fato de ter materiais que degradam no trato gastrointestinal é importante para a segurança e conformidade. O hidrogel de polímero comestível é, de preferência, pelo menos parcialmente degradável no
15 cólon e não no estômago ou no intestino delgado.

Assim, em uma modalidade adicional, o hidrogel de polímero comestível aumenta seu volume no estômago ou no intestino delgado. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível induz a saciedade após a absorção de água e/ou
20 fluidos fisiológicos no estômago e intumescer a um volume de pelo menos pelo 50, 100, 200, 300, 400, 600 e 800 mL, enquanto que em outras modalidades, o hidrogel de polímero comestível intumescer para cerca de 400 mL. A quantidade de hidrogel de polímero comestível administrada depende do
25 volume intumescido desejado e do grau em que o hidrogel de polímero comestível intumescer no estômago, ou seja, na presença de suco gástrico. Por exemplo, para atingir um volume de 400 mL de hidrogel de polímero comestível intumescido, 4 gramas de um hidrogel de polímero comestível
30 que intumescer 100 vezes no estômago é suficiente. De preferência, o hidrogel de polímero comestível administrado intumescer, pelo menos, cerca de 20-, 40-, 60-, 80-, 100-, 120-, 140- vezes ou mais em SGF/água 1:8.

É preciso entender que, salvo indicação contrária, as propriedades do hidrogel de polímero comestível recitado, tais como as razões de intumescência, módulo de elasticidade e viscosidade, se referem ao
5 hidrogel de polímero comestível em forma pura ou purificada, ou seja, antes da adição de materiais alimentícios ou revestimento.

A quantidade de hidrogel de polímero comestível administrada depende da viscosidade desejada e do grau em
10 que o hidrogel de polímero comestível viscosifica no estômago e intestino delgado, ou seja, na presença de fluidos gástricos ou intestinais. Por exemplo, para atingir uma viscosidade de bolo alimentar acima de 10 s^{-1} e, de preferência, acima de 50 s^{-1} , a absorção de material de
15 polímero deve ser pelo menos 0,5% em peso do total de alimentos e líquidos consumidos. De preferência, o hidrogel de polímero comestível administrado aumenta a viscosidade do bolo alimentar por duas vezes, na presença de fluidos gástrico e intestinais. De preferência, o hidrogel de
20 polímero comestível aumenta a viscosidade do bolo alimentar no intestino delgado o suficiente para retardar significativamente a absorção de nutrientes.

De preferência, após a ingestão, o hidrogel de polímero comestível mantém uma reologia (por exemplo,
25 módulo de elasticidade) semelhante a do alimento parcialmente digerido ou mastigado para aumentar a saciedade medida por métodos conhecidos na arte, por exemplo, uma escala análoga visual ou para reduzir a ingestão de alimentos, por exemplo, pelo menos, 10%.

30 Em certas modalidades, a composição de hidrogel de polímero comestível reduz a concentração de pico da corrente sanguínea de carboidratos e gorduras absorvidos e aumenta seu tempo de absorção pela corrente sanguínea.

Em certas modalidades, a composição compreende um hidrogel de polímero comestível que só intumesce no intestino delgado (isto é, ele não vai intumescer em qualquer outra parte do trato gastrointestinal (GI)). Em
5 certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível é formulado de modo que só é exposto no ambiente de pH do intestino delgado (isto é, a um pH de cerca de 6). Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode ser revestido por um material entérico que permanece intacto no
10 pH do estômago, mas é degradado ou removido no pH mais elevado do intestino delgado. O hidrogel de polímero comestível também pode ser revestido com um material que é removido enzimaticamente por enzimas encontradas no intestino delgado, mas não no estômago.

15 Em certas modalidades, a composição compreende um hidrogel de polímero comestível que intumesce no intestino delgado, resultando em esvaziamento gástrico mais lento e saciedade prolongada. Por exemplo, o tempo de esvaziamento gástrico pode ser de 20% a 100% mais longo ou mais na
20 presença do hidrogel de polímero comestível que na sua ausência.

Em uma modalidade, a invenção se refere a métodos de tratamento da obesidade, induzindo a perda de peso e/ou prevenindo o ganho de peso pelo deslocamento de volume de
25 líquido e/ou criação de pressão sobre as paredes do intestino delgado de um sujeito de uma forma não invasiva, de preferência, sem a criação de dor significativa ou desconforto razoável no sujeito. Os métodos compreendem a etapa de administrar por via oral ao sujeito um hidrogel de
30 polímero comestível que intumesce no intestino delgado e aumenta a viscosidade do conteúdo intestinal. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode aumentar a razão de semissólidos para líquidos no conteúdo intestinal. Nesta

modalidade, o hidrogel de polímero comestível desloca um volume de líquido e/ou induz a pressão sobre as paredes do intestino delgado, a fim de induzir uma sensação de saciedade, quer diretamente quer através do aumento do
5 tempo de esvaziamento gástrico.

Em uma modalidade, os métodos da invenção envolvem a administração a um sujeito de uma composição da invenção que causam o freio ileal (MaIjaars PW, Peters HP, Mela DJ, Masclee AA., Ileal brake: a sensible food target
10 for appetite control, Physiol Behav. 2008 Oct 20;95(3):271-81), liberando, assim, hormônios e neurotransmissores que induzem a saciedade. Esses hormônios e neurotransmissores podem incluir coleocitocinas (CCK), leptina, obestatina, nesfatina-1 e outros sinais neurais que podem induzir a
15 saciedade.

Em algumas modalidades, o hidrogel de polímero comestível cria pressão sobre a parede do intestino delgado, aumenta o volume do conteúdo do intestino delgado, ou ambos. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero
20 comestível reduz o contato entre a mucosa do intestino delgado e partículas de alimentos, diluindo os alimentos dentro do bolo, desse modo, atrasando a absorção de nutrientes na corrente sanguínea.

Em uma modalidade preferida, o hidrogel de polímero comestível intumescce no estômago após a ingestão, se move para o intestino delgado e se move para o cólon, onde é degradado. De preferência, a degradação do hidrogel de polímero comestível no cólon libera uma quantidade
25 substancial de seu conteúdo de água, por exemplo, pelo menos cerca de 70, 80, 90 ou 95% do teor de água do hidrogel, mantendo assim o equilíbrio dos fluidos do
30 sujeito.

Em uma modalidade mais preferida, o hidrogel de

polímero comestível compreende um polímero aniônico reticulado que não é substancialmente absorvente no pH do suco gástrico. A ingestão de alimentos provoca um rápido aumento no pH do estômago fazendo com que o hidrogel de polímero comestível intumesça no estômago. Quando o alimento é digerido, o pH do estômago cai, causando colapso do hidrogel de polímero comestível de uma forma que pode se mover no intestino delgado. No pH do intestino delgado, o hidrogel de polímero comestível intumesce novamente, então se move para o cólon, onde é degradado, liberando pelo menos cerca de 70, 80, 90 ou 95% do seu teor de água.

Em algumas modalidades, o hidrogel de polímero comestível tem propriedades reológicas substancialmente similares as dos alimentos parcialmente digeridos ou mastigados. Em algumas modalidades, o hidrogel de polímero comestível combina com um bolo alimentar existente no estômago ou no intestino delgado do sujeito para aumentar o volume do bolo alimentar sem o correspondente aumento no teor de energia. De preferência, o hidrogel de polímero comestível não possui substancialmente nenhum conteúdo de energia.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a hidrogéis de polímeros comestíveis com propriedades reológicas substancialmente semelhantes às das fibras. Em algumas modalidades, a composição combina com um bolo alimentar existente no sujeito para retardar o esvaziamento gástrico, retardar a absorção de alguns nutrientes no intestino delgado, e reduzir o colesterol sérico. A composição pode, por exemplo, reduzir o colesterol sérico, reduzir o risco de doenças crônicas de doença cardiovascular (Jacobs DR, Jr., Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa

Women's Health Study. Am J Clin Nutr. 1998;68(2):248-257; Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. JAMA. 1996;275(6):447-451; Keenan JM, Pins JJ, Frazel C, Moran A, Turnquist L. Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial. J Fam Pract. 2002;51(4):369), colorectal cancer (Track B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. J Natl Cancer Inst. 1990;82(8):650-661), decreased risk of diverticulosis (a relatively common condition that is characterized by the formation of small pouches (diverticula) in the colon) (Korzenik JR. Case closed? Diverticulitis: epidemiology and fiber. J Clin Gastroenterol. 2006;40 Suppl 3:S112-116).

Em algumas modalidades, as composições da invenção são fermentadas por bactérias que normalmente colonizam o cólon, resultando na formação de ácidos graxos de cadeia curta benéficos (acetato, propionato e butirato) (Kumar, C. M. et al. Modulatory effect of butyric acid - a product of dietary fiber fermentation in experimentally induced diabetic rats, The Journal of Nutritional Biochemistry, Volume 13, Issue 9, Pages 522-527). Esses ácidos graxos de cadeia curta mostraram reduzir o nível de colesterol sérico, induzir a saciedade e proteger contra o câncer de cólon.

Nos métodos anteriores, o hidrogel de polímero comestível pode ser administrado antes de comer, por exemplo, uma refeição ou um lanche, ou com alimentos. O hidrogel de polímero comestível pode ser administrado, por exemplo, dentro de uma ou duas horas após comer, ou concomitantemente com o consumo de alimentos. O hidrogel de

polímero comestível pode ser administrado em uma variedade de formas, por exemplo, como um pó em uma cápsula, comprimido, ou sachet, ou como componente de um alimento ou bebida. As formas de dosagem adequadas, bem como alimentos modificados e bebidas são descritos aqui.

Alimentos e Produtos Alimentícios

A presente invenção refere-se a alimentos modificados e produtos alimentícios, incluindo os alimentos preparados com produtos alimentícios modificados da invenção, com densidade de energia reduzida em comparação com alimentos convencionais correspondentes e produtos alimentícios. Assim, quando consumidos no mesmo volume que os alimentos convencionais correspondentes, os alimentos modificados da invenção fornecem menos calorias enquanto se efetua um grau substancialmente similar de saciedade em comparação com os alimentos convencionais. Assim, quando consumido com uma determinada quantidade de alimento que o volume do alimento digerido parcialmente modificado no estômago e no intestino delgado aumentará e resultará em maior saciedade.

O termo "alimento", tal como usado aqui, refere-se a uma composição comestível palatável que pode ser ingerida e pode estar tanto na forma cozida ou não cozida. Os alimentos incluem os cereais quentes e frios, por exemplo, aveia e cereais, barras alimentícias nutricionais, alimentos assados, massas, xaropes, purês, doces, bebidas, shakes, carnes processadas, alimentos para animais, alimentos lácteos, alimentos congelados, como sorvetes, iogurte congelado, confeitaria congelada, incluindo picolés, polenta, risoto, hummus, cuscuz, e assim por diante. Um alimento pode ser destinado para humanos, animais de companhia e/ou de uso veterinário, embora alimentos modificados para o homem sejam preferidos.

O termo "produto alimentício", tal como usado aqui, refere-se a um material ou composição que é usada como ingrediente na preparação do alimento. Exemplos de produtos alimentícios que podem ser modificados conforme descrito neste documento incluem produtos alimentícios preparados a partir de grãos, cereais, frutas e vegetais ricos em amido. Exemplos adequados incluem farinhas, como farinhas preparadas a partir de trigo, arroz, milho, aveia, batata, sorgo, milheto, centeio, triticale e cevada. Outras farinhas incluem farinha de sêmola, farinha de Atta, farinha de trigo-mouro, farinha de tapioca, farinha de arroz marrom, farinha de arroz glutinoso, farinha de macarrão, farinha de macarrão, farinha de castanha, diversas farinhas de noz, grão de bico, farinha de feijão, farinha de ervilha, farinha de espelta e farinha de fécula de batata. Os produtos alimentícios que podem ser modificados incluem ainda amido de milho, purê de batata instantâneo, misturas preparadas para produtos para assar, incluindo massas para pão, misturas para bolo, mistura de panqueca, e assim por diante. Os produtos alimentícios adicionais que podem ser modificados de acordo com a invenção incluem as preparações de bulgur, quinoa, triticale, pastinaca, banana, batata, jerimu, abóbora, noqueira branca, abobrinha, ervilhas verdes, milho, cará, inhame, mandioca e fruta-pão. Os produtos alimentícios preferidos para uso na presente invenção são produtos alimentícios a base de carboidratos.

O termo "modificado", como ele é aplicado aqui aos alimentos e aos produtos alimentícios, se refere a um alimento ou um produto alimentício que inclui um hidrogel de polímero comestível como um ingrediente ou componente. Um alimento ou um produto alimentício modificado pode ser comparado com o alimento correspondente "convencional" ou

não modificado ou um produto alimentício, ou seja, o alimento correspondente ou produto alimentício que não inclui o hidrogel de polímero comestível. O hidrogel de polímero comestível tem uma densidade de energia mais baixa do que o alimento ou produto alimentício convencional e, portanto, dilui o conteúdo energético do alimento ou produto alimentício modificado. Assim, os alimentos e os produtos alimentícios modificados da invenção tem uma menor densidade de energia do que suas contrapartes convencionais. No entanto, eles podem ser consumidos no mesmo volume que os alimentos convencionais, desse modo, conseguindo um grau substancialmente similar, de saciedade. Além disso, em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível é desidratado no alimento e intumescce uma vez em contato com os conteúdos do estômago ou do intestino delgado, induzindo assim uma maior sensação de saciedade em relação ao volume de alimentos consumidos.

Em uma modalidade, a invenção se refere a um hidrogel de polímero comestível, como as aqui descrito, de uma forma que pode ser usado na culinária. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode ser seco e moído para a produção de grânulos, ou grãos ou um pó fino. O hidrogel de polímero comestível também pode ser fornecido em um estado parcialmente intumescido ou intumescido, desidratado, ou uma combinação destes, e sob qualquer forma, como pó, grânulos, grãos, gel, e filmes. O hidrogel de polímero comestível pode ser embalado para venda e utilização, por exemplo, em um recipiente hermético ou saco e, opcionalmente, é embalado com instruções de uso na culinária. Em uma modalidade, as instruções de uso incluem receitas que utilizam o hidrogel de polímero comestível.

Os alimentos e os produtos alimentícios modificados da invenção, de preferência, incluem um

ingrediente de carboidrato, como um ingrediente de carboidrato de digestão. De preferência, em tais alimentos e produtos alimentícios modificados, o hidrogel de polímero comestível substitui pelo menos uma porção de pelo menos um
5 ingrediente de carboidrato. É particularmente preferido que o hidrogel de polímero comestível substitua pelo menos uma porção de carboidrato digestível em relação ao alimento ou produto alimentício convencional. Assim, nesta modalidade, o alimento ou produto alimentício modificado tem um teor
10 reduzido de carboidrato digestível em comparação com o alimento ou produto alimentício convencional correspondente.

Em uma modalidade, o alimento modificado compreende um hidrogel de polímero comestível intumescido
15 ou hidratado. Nesta modalidade, o hidrogel de polímero comestível é adicionado como um ingrediente durante a preparação de alimentos no estado intumescido, ou ele é adicionado em um estado parcialmente intumescido ou desidratado e, em seguida, intumesce durante a preparação
20 dos alimentos. Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível é formado durante o preparo dos alimentos. Nesta modalidade, o(s) polímero(s) e componentes do agente de reticulação do hidrogel de polímero comestível são adicionados a um ou mais outros ingredientes dos alimentos
25 durante a preparação dos alimentos, resultando na formação de hidrogel de polímero comestível durante o processo de preparação, por exemplo, durante o cozimento.

Em uma modalidade, a invenção fornece um alimento que compreende um hidrogel de polímero comestível, em que o
30 hidrogel de polímero comestível está presente no alimento em um estado desidratado. Nesta modalidade, o hidrogel de polímero comestível intumesce no estômago e/ou intestino delgado após a ingestão. O hidrogel de polímero comestível

desidratado é, opcionalmente, revestido com uma barreira de umidade para impedir ou inibir a absorção de umidade pelo hidrogel durante o preparo e/ou armazenamento de alimentos.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método
5 de preparação de um alimento ou um produto alimentício que compreende um hidrogel de polímero comestível, compreendendo contatar um polímero com um agente de reticulação na presença de um ou mais ingredientes adicionais, formando assim o alimento ou produto
10 alimentício compreendendo o hidrogel de polímero comestível.

Em uma modalidade, a invenção fornece um produto alimentício que pode ser usado para preparar um alimento modificado da invenção, o produto alimentício compreendendo
15 um hidrogel de polímero comestível. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode ser seco e moído para um tamanho de partículas finas e adicionado à farinha, por exemplo, qualquer uma das farinhas descritas acima, para produzir farinha modificada. O hidrogel de polímero
20 comestível também pode ser adicionado à farinha de outras formas, incluindo grãos, cereais e filmes. A quantidade de hidrogel de polímero comestível na farinha modificada pode variar, mas normalmente será na faixa de 5 a 55% em peso. A farinha modificada pode ser empacotada juntamente com
25 instruções de uso. As instruções para o uso podem incluir receitas para preparar um alimento modificado. As farinhas modificadas da invenção podem ser usadas em misturas empacotadas para produtos para assar, tais como misturas para bolo, misturas para pão, misturas para biscoito e
30 misturas de panqueca, e em uma pasta empacotada, como pasta de pão e pasta de biscoito. Alternativamente, as misturas e pastas modificadas podem ser preparadas adicionando a farinha convencional para os outros ingredientes em uma

quantidade reduzida, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 55% menor em comparação com uma mistura convencional, com o balanço feito com hidrogel de polímero comestível moído ou em filme.

5 As farinhas modificadas, misturas e pastas da invenção podem ser usadas para preparar qualquer alimento em que a farinha é usada, incluindo produtos assados, como pães, bolos, muffins, tortas, cereais matinais, pastas, sobremesas e molhos.

10 Alternativamente, esses alimentos modificados podem ser preparados pela diminuição da quantidade de farinha usada nos alimentos convencionais correspondentes, com a diferença feita com o hidrogel de polímero comestível, presente em um estado parcialmente intumescido,
15 ou intumescido, desidratado, ou uma combinação destes, e sob qualquer forma, como pó, grânulos, grãos, filmes, etc.

 A invenção ainda fornece alimentos modificados, que incluem um hidrogel de polímero comestível como ingrediente. Os alimentos modificados preferidos incluem
20 alimentos que têm uma base de carboidratos, incluindo os alimentos preparados a partir de grãos, cereais e/ou vegetais ricos em amido. Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível substitui pelo menos uma porção, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 55%, 5% a 40%, 5% a 30%,
25 5% a 20% ou 5% a 10% do teor de carboidratos, em relação ao alimento convencional correspondente. Os alimentos modificados, com uma base de carboidratos incluem produtos assados, pães, biscoitos, bolachas, massas, cereais, incluindo cereais matinais quentes e frios, alimentos à
30 base de batata, incluindo o purê de batatas e batatas fritas, barras alimentícias nutricionais, suplementos alimentares, bebidas, incluindo bebidas nutricionais e shakes.

A invenção também fornece métodos para produzir um alimento ou produto alimentício modificado.

O método compreende a substituição de pelo menos uma porção do conteúdo de carboidratos de um alimento ou um
5 produto alimentício com um hidrogel de polímero comestível, formando assim o alimento ou produto alimentício modificado. A porção do conteúdo de carboidrato pode ser substituída pela remoção da porção do alimento ou do produto alimentício ou de um ou mais ingredientes usados
10 para preparar os alimentos ou produtos alimentícios e substituí-lo com o hidrogel de polímero comestível, de preferência, em um volume que é substancialmente semelhante ao volume da porção removida. Por exemplo, o pão modificado pode ser preparado usando a farinha modificada da invenção
15 ou substituindo pelo menos uma porção de farinha na receita do pão convencional por um hidrogel de polímero comestível.

Em uma modalidade, o alimento modificado da invenção é um alimento para animais de estimação, por exemplo, um alimento para cães ou gatos ou outros animais
20 de estimação mamíferos. O alimento para animais de estimação pode ser uma ração seca para animais de estimação em forma de pedaços ou grânulos, que incluem um hidrogel de polímero comestível como ingrediente. Em outra modalidade, o alimento seco para animais de estimação é misturado com
25 grânulos de hidrogel de polímero comestível em qualquer forma hidratada ou desidratada. Em outra modalidade, o alimento para animal de estimação é um alimento úmido, como um alimento enlatado para animais de estimação, que compreende um hidrogel de polímero comestível. A invenção
30 também fornece um hidrogel de polímero comestível em forma hidratada ou desidratada, que é apropriado para a mistura com um alimento para animais de estimação. Por exemplo, uma mistura de alimentos úmidos para animais de estimação com

um hidrogel de polímeros comestíveis aumenta o volume dos alimentos sem aumentar substancialmente o seu valor calórico.

5 Em uma modalidade, o alimento modificado da invenção fornece importantes benefícios nutricionais sob a forma de fibras insolúveis e/ou solúveis, carboidratos, proteínas, vitaminas, minerais e/ou óleos e gorduras saudáveis. O alimentos modificado é também, de preferência, palatável com um sabor e textura apetitosos.

10 Em uma modalidade, os alimentos modificados fornecem um veículo conveniente para a substituição de uma refeição ou um lanche destinado a ser usado por aqueles que buscam perder peso. Enquanto os consumidores expressam uma preferência por lanches e outros alimentos que são mais
15 saudáveis e que podem ajudá-los a gerenciar sua forma e peso e outros objectivos de saúde, eles mostram pouca inclinação para o sacrifício das propriedades organolépticas dos seus alimentos ou lanches preferidos. Por isso, os alimentos modificados preferidos da invenção
20 são palatáveis.

Em uma modalidade, o alimento modificado da invenção é uma barra alimentícia nutricional. As barras de alimentos modificados da invenção representam uma melhoria sobre barras de alimentos convencionais.

25 Os alimentos modificados da invenção, como barras alimentícias nutricionais, podem incluir uma variedade de ingredientes adicionais em um hidrogel de polímero comestível. Os ingredientes alimentares incluem carboidratos, fibras, proteínas, gorduras e óleos,
30 adoçantes e aromatizantes, vitaminas e minerais.

Em uma modalidade, o alimento modificados é um cereal quente ou frio ou uma barra alimentícia nutricional. O cereal pode ser um cereal frio incluindo trigo, milho,

aveia intestinerice pequena ou outros grãos, como flocos de milho e outros cereais conhecidos na arte. O cereal também pode ser um cereal quente compreendendo trigo, cereais, aveia, arroz ou outros grãos, como farelo de aveia.

5 Em outras modalidades, o alimento modificado é um dos produto lácteo, como iogurte ou queijo, incluindo queijos leves, como creme de queijo, queijo cottage e queijo americano processado. Os produtos lácteos modificados da invenção têm uma menor densidade de energia
10 do que suas contrapartes convencionais, enquanto preserva as propriedades organolépticas e/ou textura dos alimentos convencionais. O hidrogel de polímero comestível pode ser adicionado aos alimentos como o iogurte para fornecer sabor e/ou textura, por exemplo, como um substituto para pedaços
15 de fruta. O hidrogel de polímero comestível pode, por exemplo, ser intumescido em uma solução aquosa compreendendo um agente aromatizante adequado, tal como um aroma de fruta.

 Em outra modalidade, o alimento modificado é uma
20 sobremesa, como um xarope, pudim, mousse, sorvete, manjar ou iogurte congelado.

 A invenção ainda fornece métodos para produzir os alimentos modificados da invenção. Os alimentos modificados podem ser preparados por processos e receitas
25 convencionais, mas com a adição de hidrogel de polímero comestível como um ingrediente adicional ou como um substituto para a totalidade ou parte de outro ingrediente. O hidrogel de polímero comestível pode ser misturado em todo o alimento modificado, ou ele pode ser incluído em uma
30 porção discreta da composição, por exemplo, como um revestimento, ou em partículas ou grânulos. Os alimentos podem ser não cozidos ou cozidos, por exemplo, assando, fritando, grelhando ou torrando.

Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível é um ingrediente em componentes de um alimento, como biscoitos ou pedaços de chocolate (por exemplo, lascas de chocolate ou pedaços de chocolate). Por exemplo, o
5 hidrogel de polímero comestível pode ser adicionado como um pó para chocolate derretido, que é então resfriado para formar os pedaços de chocolate ou revestimentos que compreendem o hidrogel de polímero comestível.

Em outra modalidade, o hidrogel é um dos
10 componentes do próprio alimento.

Em outra modalidade, os alimentos modificados, tais como uma barra de alimento ou um biscoito, é preparado pelo cozimento, de preferência, por assamento. Neste método, uma massa de pão ou pasta que compreende o hidrogel
15 de polímero comestível e outros ingredientes é preparada, tais como um ingrediente de carboidrato, uma gordura ou óleo, um ingrediente de proteína e aromas. Esta pasta pode ser formada em biscoitos ou em barras de alimentos individuais ou em uma forma maior a partir das quais as
20 barras ou biscoitos individuais podem ser cortados antes ou após a assadura. Após a assadura, as barras ou biscoitos podem ser opcionalmente revestidos com um revestimento convencional, tal como um revestimento derretido, incluindo o chocolate ou baunilha derretida, noz, granola ou outros
25 revestimentos conhecido na arte.

Em outra modalidade, o método para produção de um alimento modificado da invenção não envolve cozimento ou aquecimento. Este método tem a vantagem de evitar a destruição de vitaminas sensíveis ao calor e sais minerais.
30 Além disso, exigências de energia e tempos de processamento são reduzidas nesse processo. Tal processo pode ser um processo em batelada ou um processo contínuo. Em uma modalidade para a produção de uma barra de alimentos, o

processo é contínuo, no qual os ingredientes são combinados pela primeira vez. Os ingredientes podem ser combinados através de mistura, desde que, quando os ingredientes incluem pedaços de granola, biscoitos e assim por diante, 5 que são destinados a permanecer intactos, o processo de mistura substancialmente mantenha a integridade desses pedaços. Os ingredientes combinados são transferidos em uma correia transportadora e funis para uma extrusora de barras tipo confeitos convencional, como uma extrusora de barra 10 tipo Werner-Lahara, que tem rolos opostos que forçam a mistura através de uma matriz para formar o extrudado ou núcleo. A extrusão é realizada, preferencialmente, sob a temperatura ambiente. A forma extrudada preferida é uma barra retangular, mas outras formas de barras conhecidas na 15 arte da snack-bar, como barras em formas cilíndricas, semicilíndrica podem ser feitas usando molde adequado de extrusora.

O extrudado é cortado em pedaços de tamanho de porção individual através de um meio adequado de corte, 20 como um cortador tipo guilhotina ou um cortador de fio, por exemplo, de uma forma convencional. O extrudado é preferencialmente cortado de modo a resultar em uma barra do tamanho desejado.

O processo de preparação de barras ou biscoitos 25 alimentícios da invenção pode ainda incluir a etapa de revestimento das barras ou biscoitos, por exemplo, por encapsulamento, pulverização ou mergulhando-as em um material de revestimento, tal como material de revestimento fundido, por exemplo, chocolate derretido. O material de 30 revestimento derretido pode ser o mesmo ou diferente da barra revestida. O revestimento de superfície é, então, deixado esfriar, de preferência, pelo frio em um túnel de resfriamento, para solidificar o material de revestimento.

O produto revestido pode ser coberto com uma cobertura convencional, como a granola ou nozes do solo de modo convencional.

Os alimentos modificados, tais como barras
5 nutricionais ou biscoitos, podem então ser embalados, de preferência, em um filme de folha laminada de embalagem de grau alimentício convencional de alimentos. A embalagem em um filme de folha laminada preserva a umidade do produto e impede que o hidrogel de polímero comestível absorva a
10 umidade ambiente e a intumescência antes da ingestão após armazenagem durante um longo período de tempo. O interior do pacote pode ser lavado com um gás inerte, como nitrogênio, de maneira convencional para reduzir o teor de oxigênio na embalagem.

15 Em uma modalidade, um alimento modificado da invenção tem baixo teor de umidade, por exemplo, menos do que cerca de 10%, em peso, mas ainda com gosto úmido e mastigável. Em uma modalidade, a comida é estável em prateleira durante pelo menos 6 a 12 meses em condições não
20 refrigeradas.

Os cereais matinais quentes ou frios modificados da invenção podem ser preparados por revestimento das peças de cereais, como flocos, com o hidrogel de polímero comestível. O hidrogel de polímero comestível também pode
25 ser adicionado ao cereal como pedaços distintos, opcionalmente combinados com um ou mais ingredientes de outros alimentos, como nozes, açúcares e assim por diante. O hidrogel de polímero comestível também pode ser adicionado como um componente integral do cereal, por
30 exemplo, um cereal cozido, sendo adicionado à massa de pão ou pasta antes de assar. O hidrogel de polímero comestível pode ser revestido com uma barreira à umidade, parcialmente revestida com uma barreira à umidade, ou não revestido.

Para os cereais quentes modificados da invenção, o hidrogel de polímero comestível pode ser revestido nos pedaços de cereais e pode ser desidratado, parcialmente intumescido ou intumescido para criar maior volume e
5 reduzido.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma bebida que compreende um ácido, tal como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico ou fosfato monopotássico, e um hidrogel de
10 polímero comestível sensível ao pH. De preferência, o pH da bebida é, preferencialmente, 4 ou menos e mais preferencialmente entre 2,5 e 4. Os hidrogéis de polímero comestíveis adequados incluem hidrogéis de polímeros comestíveis compreendendo um polímero de poliácido como os
15 descritos acima. Tais polímeros hidrogéis comestíveis não vão absorver quantidades significativas de água baixo pH da bebida, mas vão absorver o fluido no estômago, especialmente quando o pH do estômago aumenta imediatamente durante a refeição. A bebida pode ser misturada, por
20 exemplo, com aroma de fruta ou suco de frutas. A bebida também pode conter nutrientes como vitaminas e sais minerais, proteínas, eletrólitos e/ou açúcares como a sacarose ou glicose. Tais nutrientes podem ser fornecidos por um ingrediente de suco de frutas ou adicionados como
25 nutrientes purificados ou misturas de nutrientes. A bebida pode compreender outros aromatizantes, incluindo adoçantes artificiais e naturais e/ou corantes artificiais. As bebidas da invenção podem ser vendidas, prontas para beber, ou como um concentrado ou em pó ao qual é adicionada água
30 pelo consumidor.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma bebida que é capaz de fornecer liberação de água e minerais de longa duração para o intestino delgado para

hidratação prolongada. Esse resultado é conseguido pela
adição de microesferas de hidrogéis de polímeros
comestíveis intumescidos para a bebida. O hidrogel de
polímero comestível é ingerido junto com a bebida, e uma
5 vez no intestino delgado produz o líquido e os sais sob um
gradiente de concentração. O hidrogel de polímero
comestível é, então, expulso com as fezes.

Para fornecer esse produto, a adição de
microesferas ou particulados de hidrogel no estado
10 desidratado é embalada e protegida do líquido, por exemplo,
sob a tampa (Figura 1). As microesferas de hidrogel são
opcionalmente carregadas com aditivos, tais como proteínas,
sais e/ou moléculas destinadas a serem administradas por
via oral. Antes de beber, a tampa sob o recipiente é
15 quebrada, liberando o hidrogel de polímero comestível no
líquido, onde começa a intumescer (Figura 2). A liberação
dos aditivos começa, primeiramente na massa líquida e, em
seguida, em toda a passagem através do trato
gastrointestinal.

20 A quantidade de hidrogel de polímero comestível
armazenada muda como uma função do tempo de hidratação, e
carga de sal e nutrientes desejada. No entanto, a
quantidade máxima de hidrogel de polímero comestível
armazenada na garrafa será modulada de tal forma que ela
25 não será capaz de absorver toda a fase líquida, a fim de
criar uma suspensão de microesferas ao invés de um gel
volumoso.

Uma segunda abordagem para este campo específico
de aplicação consiste na utilização de uma bebida, ou
30 outros alimentos líquidos, semilíquidos ou congelados, como
carreadores do material de hidrogel de polímero comestível,
criando um efeito de agente de volume (Figura 3). Alimentos
apropriados incluem produtos lácteos, como iogurtes,

sorvetes, iogurtes congelados, e sopas, para este objetivo, o hidrogel de polímero comestível, na forma seca, é revestido por uma proteína ou filme macromolecular ou outra barreira à umidade de proteção adequada, que não se dissolve em água ou soluções de água, evitando assim que o hidrogel intumesça no líquido antes da ingestão. Uma vez que o hidrogel de polímero comestível chega ao estômago, o revestimento se dissolve ou é digerido, e os hidrogel de polímero comestível começa a intumescer, aumentando a viscosidade do líquido presente no estômago. Além disso, através dessa proteção por revestimento, o material pode ser ingerido em quantidades elevadas, sem a necessidade de ingerir grande quantidade de cápsulas preenchidas com xerogel.

Hidrogéis de Polímeros Comestíveis

Os hidrogéis de polímeros comestíveis da presente invenção são selecionados a partir de um grupo consistindo em homopolímeros, copolímeros, misturas poliméricas, polímeros reticulados, misturas poliméricas, polímeros superporosos, polímeros de interpenetração, polímeros superabsorventes e compósitos poliméricos. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível é um de hidrogel de polímero comestível superabsorvente. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível, tem propriedades reológicas semelhantes as dos alimentos do solo ou mastigados misturados com o fluido gástrico ou intestinal.

O termo "hidrogel de polímero comestível", como usado aqui, é um polímero hidrofílico reticulado capaz de absorver água e soluções aquosas, em quantidades que são muitas vezes o peso do polímero seco. O termo "hidrogel de polímero comestível" se refere a qualquer estado de hidratação do polímero reticulado, a partir do estado seco

ou "xerogel" para o estado de gel completamente hidratado. Uma pessoa versada na técnica vai entender que o estado de hidratação desejado de um hidrogel de polímero comestível depende de seu uso. Por exemplo, nos métodos descritos
5 acima, em que o hidrogel de polímero comestível intumescce após a administração oral, o hidrogel de polímero comestível é administrado em um estado substancialmente desidratado, que é um estado que retém substancialmente toda a capacidade de absorção do hidrogel de polímero
10 comestível. A hidrogel de polímero comestível "desidratado" retém pelo menos cerca de 70, 80, 90, 95, 98 ou 99% ou mais da sua capacidade de absorção. Um polímero de hidrogel comestível desidratado, por exemplo, tem tipicamente menos de 25%, em peso, de água, de preferência, menos que cerca
15 de 10% de água, em peso, e mais preferencialmente cerca de 5% ou menos de água por peso.

O termo hidrogel de polímero comestível", como usado aqui, refere-se a um polímero de hidrogel em qualquer estado de hidratação, que é (1) produzido pela reticulação
20 de um polímero, tal como um polímero comestível, com um agente de reticulação, por exemplo, um agente de reticulação comestível e/ou (2) um polímero hidrofílico reticulado com um ácido carboxílico. De preferência, um hidrogel de polímero comestível é preparado a partir de
25 materiais comestíveis, como materiais de grau alimentício, ou materiais que são geralmente considerados como seguros ("GRAS"), conforme definido pela Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration) ou um aditivo alimentar, como definido pela União Europeia.
30 Um hidrogel de polímero comestível é preparado a partir de materiais comestíveis se o mesmo resulta de reticulação de um produto de grau alimentício ou polímero GRAS com um agente de reticulação. De preferência um hidrogel de

polímero comestível se degrada no cólon, mas não se degradar no estômago ou intestino delgado. Um hidrogel de polímero comestível biodegradável tem reticulações biodegradáveis, uma estrutura biodegradável ou, de preferência, ambas.

Um "polímero comestível" é um polímero que tem uma estrutura biodegradável.

Um "agente comestível de reticulação" é o agente de reticulação que faz reticulações biodegradáveis com o polímero e os produtos de degradação de reticulação são seguros para consumo.

O termo "biodegradável", como usado aqui, refere-se ao material que se degrada, total ou parcialmente, dentro do trato gastrointestinal de um sujeito ao qual foi administrado por via oral. Tal degradação ocorre dentro do tempo de residência do material no interior do trato gastrointestinal e, de preferência, ocorre dentro do cólon. De preferência, o grau de degradação é suficiente para liberar para o trato gastrointestinal ou cólon do sujeito, pelo menos 70, 80 ou 90% ou mais do líquido absorvido pelo hidrogel de polímero comestível.

Não é necessário que todos os materiais usados na síntese do hidrogel de polímero comestível, por exemplo, solventes, sejam comestíveis. No entanto, é preferível que tais materiais não comestíveis sejam substancialmente ausentes do hidrogel de polímero comestível. Por exemplo, qualquer solvente orgânico, que não seja comestível usado na preparação do hidrogel de polímero comestível deve ser substancialmente removido dos materiais antes do uso. Certos níveis baixos de resíduos de não materiais podem ser aceitáveis dependendo de sua identidade, como é conhecido na arte.

Polímeros que podem ser reticulados para a

produção de hidrogéis de polímeros comestíveis de uso aqui
 incluem polissacarídeos e derivados de polissacarídeos,
 como celulose, incluindo alquilceluloses, como C₁-C₆-
 alquilceluloses, incluindo metilcelulose, etilcelulose e n-
 5 propilcelulose; alquilceluloses substituídas, incluindo
 hidroxí-C₁-C₆-alquilceluloses e hidroxí-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-
 alquilceluloses, tais como hidroxietilcelulose, hidroxí-n-
 propilcelulose, hidroxí-n-butilcelulose,
 hidroxipropilmetilcelulose, etilhidroxietilcelulose,
 10 carboximetilcelulose e acetato de celulose, amidos, como o
 amido de milho, hidroxipropilamido e carboximetilamido;
 dextranas substituídas, tal como o sulfato de dextrana,
 fosfato de dextrana e dieaaminodextran;
 glicosaminoglicanos, incluindo a heparina, hialuronana,
 15 condroitina, sulfato de condroitina e sulfato de heparan,
 quitosana, alginato, carragenana, pectina, ácido
 hialurônico, ácidos β -glucano e poliurônico, como o ácido
 poliglucurônico, ácido polimanurônico, ácido
 poligalacturônico e ácido poliarabínico. Os polímeros
 20 preferidos são derivados de celulose, em particular,
 carboximetilcelulose. Os agentes de reticulação apropriados
 incluem o ácido cítrico, ácido málico e proteínas,
 incluindo a gelatina e colágeno. O polímero pode também ser
 diretamente reticulado, por exemplo, conforme descrito no
 25 Pedido de Patente Publicado US 2008/0227944, incorporado
 neste documento por referência, na sua totalidade.

Estruturalmente, os hidrogéis de polímeros
 comestíveis apresentam configurações macromoleculares bi-
 ou tridimensionais. Eles são produzidos através de vários
 30 métodos, incluindo, mas não limitados a: a) síntese de
 monômeros (polimerização de reticulação); b) síntese a
 partir de polímeros e polimerização auxiliar (enxertia e
 polimerização de reticulação); c) síntese de polímeros e

não polimerização auxiliares (polímeros de reticulação); d) síntese de polímeros, com fontes de energia (polímeros de reticulação sem auxiliares) e e) síntese de polímeros (reticulação por reação de interacoplamento polímero-polímero). As matérias-primas e tecnologias usadas na síntese são os principais fatores das propriedades chave de hidrogéis e suas diversas aplicações.

Há certo número de métodos conhecidos para a obtenção de materiais absorventes de alta pureza para meios aquosos com configurações poliméricas tridimensionais para aplicações potenciais no campo farmacêutico e/ou médica: a) métodos químicos: intercomplexação coordenativa e/ou iônica (ou seja, Patente US 4.570.629 de Widra e Patente US 5.153.174 de Band et al.); reticulação com oligômeros ou polímeros reativos que possuem grupos reativos com ligações duplas ou anéis (ou seja, Patente US 5.489.261 Franzblau et al. e Patente US 5.863.984 de Doillon et al.); reticulação com a radiação (ou seja, Patente US No. RE33, 997 de Kuamz et al.; Patente US 4.264.155 de Miyata e Patente US 5.948.429 de Bell et al.), e b) métodos físicos: reticulação com microondas (ou seja, Patentes US 5.859.077 e 6.168.762 de Reichman et al.); liofilização (ou seja, Patentes US 5.676.967 de Williams et al. e 5.869.080 de McGregor et al.); e Dehidrotermo-reticulação (ou seja, Patente US 4.837.285 de Berg et al; Patente US 4.950.485 de Akhtar et al; e Patente US 4.971.954 de Brodsky et al.).

Em modalidades preferidas, o hidrogel de polímero comestível é sensível ao pH, ou seja, sua capacidade de fluidos é uma função do pH. Tais polímeros hidrogéis comestíveis incluem aqueles formados a partir de polímeros polibásicos ou poliácidos. Os hidrogéis de polímeros comestíveis compreendendo polímeros poliácidos irão apresentar maior capacidade de fluido com pH mais elevado

do que em pH baixo. Quando consumido com ou como um componente do alimento, tais hidrogéis de polímeros comestíveis vão intumescer na medida em que o pH do estômago aumenta mediante a introdução do alimento, e
5 depois entra em colapso, pelo menos parcialmente, na medida em que o pH do estômago cai mediante a digestão dos alimentos. Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível entra em colapso no estômago o suficiente para liberar pelo menos 50% do seu conteúdo fluido. Uma vez que
10 o hidrogel de polímero comestível entra em colapso o mesmo será liberado para o intestino delgado através do mecanismo de depuração do estômago. De preferência, as partículas de hidrogel de polímero comestível entram em colapso no estômago para um tamanho menor que 2 mm, permitindo-lhes
15 atravessar o piloro, o esfíncter localizado na junção do estômago e intestino delgado. Devido ao pH neutro do trato gastrointestinal superior, um tal hidrogel de polímero comestível vai intumescer no intestino delgado por um período de tempo suficiente para diminuir
20 significativamente a absorção de açúcares e gorduras e, portanto, aumentar o controle de saciedade e da glicemia, antes de se contrair suficientemente no cólon para excreção do corpo. Essa contração pode ocorrer, por exemplo, pela degradação do hidrogel de polímero comestível com a perda
25 das reticulações, resultando na liberação do fluido e suficiente diminuição de volume para a excreção do corpo. A liberação de água mediante a degradação do polímero pode ajudar a evitar diarreia e desidratação.

Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível compreende um polímero hidrofílico reticulado
30 com um ácido carboxílico. Os hidrogéis de polímeros comestíveis deste tipo são descritas no WO 2009/021701 e WO 2009/022358, cada um dos quais sendo aqui incorporado por

referência em sua totalidade. Em outras modalidades, o hidrogel de polímero comestível inclui pelo menos dois polímeros hidrofílicos reticulados por um ácido carboxílico. Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível compreende um polímero iônico, um polímero não iônico e um ácido policarboxílico, de preferência um ácido C₄ a C₁₂-dicarboxílico, um ácido tricarboxílico ou ácido tetracarboxílico, onde o ácido carboxílico reticula o polímero não iônico e iônico. A razão de peso do polímero iônico para o polímero não iônico é, de preferência, de cerca de 1:5 a cerca de 5:1, mais preferencialmente de cerca de 2:1 a cerca de 5:1, e mais preferencialmente de cerca de 3:1. Em uma modalidade preferida, o polímero iônico é carboximetilcelulose (CMC), o polímero não iônico é hidroxietilcelulose e o ácido policarboxílico é o ácido cítrico.

Em uma modalidade preferida, o hidrogel de polímero comestível compreende um polímero iônico, por exemplo, um polímero aniônico ou um polímero catiônico. Mais preferencialmente, o polímero iônico é carboximetilcelulose ou um sal do mesmo, tal como carboximetilcelulose de sódio. Em uma modalidade particularmente preferida, o hidrogel de polímero comestível compreende carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico.

Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível compreende um polímero celulósico, tal como descrito acima, reticulado com uma proteína. Existem muitas enzimas proteolíticas no trato gastrointestinal humano, que irão prontamente digerir os reticuladores de proteína, e a rede de hidrogel de polímero comestível vai se desintegrar, eliminando o risco de impactação no trato gastrointestinal.

O reticulador de proteína pode ser uma proteína

de ocorrência natural (por exemplo, a insulina), uma proteína processada (por exemplo, gelatina ou colágeno) ou uma proteína sintética sequenciada (por exemplo, polilisina ou poliarginina). As proteínas que são digeridas no trato
5 gastrintestinal superior são as preferidas. Nesta zona do trato gastrointestinal, há enzimas pancreáticas, que incluem enzimas proteolíticas, lipases e amilases.

A reticulação entre os celulósicos e a proteína pode ser iônica ou covalente. A reticulação iônica pode ser
10 alcançada, por exemplo, ao tratar uma solução aquosa de carboximetilcelulose com um polycation, como poliarginina ou polilisina. A reticulação covalente pode ser alcançada através da reação de grupos funcionais no polímero celulósico com grupos funcionais da proteína. Por exemplo,
15 a proteína pode ser ativada para a reação de reticulação ativando grupos de proteínas funcionais. Por exemplo, a ativação pode ser realizada nos aminoácidos, como lisina e arginina. A proteína ativada pode ser reagida com o polímero de celulose para formar uma ligação éster ou amida
20 que vai criar uma rede reticulada de celulose e proteínas. Esta ligação de éster ou amida não precisa ser hidrolisada para que o hidrogel se desintegre, como em outros sistemas. Ao contrário, na medida em que o grupamento de proteína é digerido por enzimas, o hidrogel irá se desintegrar.

25 Os hidrogéis de polímeros comestíveis úteis nos produtos e métodos da invenção, de preferência, têm uma razão de intumescência de pelo menos cerca de 40. A razão de intumescência (SR) é uma medida da capacidade do hidrogel de polímero comestível para absorver a água. A SR
30 é obtida através de medidas de intumescência no equilíbrio (usando, por exemplo, uma escala Sartorius micro (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) com uma sensibilidade de 10^{-5}) e a mesma é calculada pela seguinte fórmula:

$$SR = (Ws - Wd) / Wd$$

em que Ws é o peso do hidrogel de polímero comestível após imersão em água destilada (SGF/água 1:8 ou SIF) por uma hora, e Wd é o peso do hidrogel de polímero comestível antes da imersão, o hidrogel de polímero comestível tendo sido previamente seco para remover qualquer resíduo da água. Salvo disposição em contrário, o termo "razão de intumescência" usado aqui refere-se a uma medição feita em água destilada como meio de intumescimento e é determinada conforme descrito no Exemplo 32C.

Em modalidades preferidas, o hidrogel de polímero comestível tem uma SR de pelo menos cerca de 40, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, ou cerca de 100. Por exemplo, em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível tem uma RS de cerca de 10 a cerca de 100, a partir de cerca de 20 a cerca de 100, a partir de cerca de 30 a cerca de 100, a partir de cerca de 40 a cerca de 100, de cerca de 50 a cerca de 100, a partir de cerca de 60 a cerca de 100, cerca de 70 a cerca de 100, de cerca de 80 a cerca de 100, ou cerca de 90 a cerca de 100. Em outras modalidades, o hidrogel de polímero comestível tem uma SR de cerca de 40 a cerca de 200, cerca de 40 a cerca de 250, 40 a cerca de 300 ou 100 a cerca de 500. Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível tem uma SR até 150, 200, 250, 300, 400, 500 ou maior. Todas as faixas delimitadas de SR por qualquer um dos limites inferiores e qualquer um dos limites máximos estabelecidos neste documento são contempladas por esta invenção.

Em certas modalidades, o hidrogel de polímero comestível pode absorver uma quantidade de fluido intestinal ou fluido gástrico que é pelo menos cerca de 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120 ou mais vezes o seu peso

seco. A capacidade do hidrogel de polímero comestível para absorver tais fluidos pode ser testada usando os meios convencionais, incluindo testes com amostras de fluidos corporais obtidos a partir de um ou mais sujeitos ou com
5 fluidos corporais simulado, tais como fluido gástrico simulado. Em certas modalidades preferidas, os hidrogéis de polímeros comestíveis podem absorver quantidades significativas de SIF ou um fluido preparado pela combinação de um volume de fluido gástrico simulado (SGS),
10 com oito volumes de água. O SGF e SIF podem ser preparados usando procedimentos de Soluções e Testes USP, que são conhecidos na arte. Em algumas modalidades, os hidrogéis de polímeros comestíveis da invenção podem absorver, pelo menos, cerca de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,
15 120 ou mais vezes o seu peso seco de SGF/água 1:8 e/ou SIF.

O módulo de elasticidade de um material é uma descrição matemática de uma tendência de substância ou objeto a ser deformado elasticamente (ou seja, não permanente), quando uma força é aplicada ao mesmo. Salvo
20 disposição em contrário, o termo "módulo de elasticidade", usado aqui refere-se a uma medição feita em água destilada como o meio e é determinada conforme descrito no Exemplo 32A. Os hidrogéis de polímeros comestíveis preferidos de uso aqui tem um módulo de elasticidade, de pelo menos,
25 cerca de 100 Pa, 200 Pa, 300 Pa, 400 Pa ou maior em água destilada, como medido pelo método do Exemplo 32A.

A viscosidade é uma medida da resistência de um fluido que está sendo deformado por uma tensão de cisalhamento ou tensão extensional (uma tensão que é
30 aplicada paralelamente ou tangente a uma face de um material). Salvo disposição em contrário, o termo "viscosidade" de um material, tal como um hidrogel de polímero comestível, se refere a um valor determinado em

água destilada, usando o protocolo descrito no Exemplo 32B. Os hidrogéis de polímeros comestíveis preferidos de uso aqui tem uma viscosidade de pelo menos cerca de 15 s^{-1} , 30 s^{-1} , 50 s^{-1} e 100 s^{-1} como medido pelo método do Exemplo 32.

5 Em uma modalidade, o hidrogel de polímero comestível de uso aqui tem uma razão de intumescência de mais de 40, um módulo de elasticidade de pelo menos 200 Pa e uma viscosidade de pelo menos 30 s^{-1} .

10 O hidrogel de polímero comestível é preferencialmente usado em partículas ou em pó. As partículas de hidrogel de polímero comestível podem ser de uma variedade de tamanhos, mas normalmente estão na faixa de cerca de 1-1000 μm . Preferencialmente, os tamanhos de partícula estão na faixa de cerca de 10-800 μm e mais
15 preferencialmente cerca de 50-600 μm . Uma faixa de tamanho de partícula apropriada pode ser selecionada para um determinado uso por um especialista na arte.

 Quando intumescido, o hidrogel de polímero comestível pode ter diferentes propriedades reológicas em
20 função da natureza dos alimentos modificados. Por exemplo, em uma composição sólida, como uma barra alimentícia ou produto assado, o polímero intumescido, poderá ser firme para combinar as propriedades reológicas dos alimentos. As propriedades reológicas do hidrogel de polímero comestível
25 podem ser sintonizadas através do controle da extensão de reticulação. Por exemplo, um hidrogel altamente reticulado será mais duro e normalmente também terá reduzida capacidade de absorção de água em comparação com um hidrogel levemente reticulado. Assim, o hidrogel de
30 polímero comestível pode ser projetado para proporcionar um equilíbrio de propriedades reológicas desejadas e absorção desejada.

 Em uma modalidade, o polímero de hidrogel

desidratado comestível é revestido com uma barreira de umidade antes de ser usado no preparo dos alimentos modificados da invenção. Assim, a invenção fornece um hidrogel de polímero comestível que é revestido com uma
5 camada de umidade. Esta camada é impermeável e resistente para impedir ou inibir a absorção de água e intumescência do hidrogel de polímero comestível mediante o armazenamento, isoladamente ou como componente de um alimento modificado da invenção e/ou em contacto com a
10 saliva. Foi constatado que o transporte de água entre os componentes com um teor de umidade diferente em um alimento compósito pode ser evitado, pelo menos inibido, usando uma camada de revestimento entre os dois componentes. Na medida em que os hidrogéis de polímeros
15 comestíveis da invenção são higroscópicos, é desejável para revesti-los.

Pesquisas extensas no campo da barreira de umidade para revestimento de pílulas têm sido conduzidas pela indústria farmacêutica. Por exemplo, o pedido de
20 patente britânica 756 082 revela que a sensibilidade de umidade dos comprimidos pode ser reduzida através da mistura de ingredientes em pó sensíveis à umidade com uma solução de prolaminas em álcool e, em seguida, o processamento dos pós revestidos em comprimidos.

25 A goma-laca é um biopolímero comumente usado na aplicação de um revestimento de barreira de umidade em alimentos, e é frequentemente usado em combinação com hidroxipropilcelulose (US 4.820.533). A combinação de goma-laca com prolaminas foi usada para essa finalidade, também
30 (EP 0 090 559). No pedido de patente WO 95/23520, uma composição de sorvetes é descrita no qual as partículas de açúcar estão presentes, encapsuladas em uma camada de nata. As partículas de açúcar são muito pequenas (> 100 um).

Devido à camada de nata, o açúcar é impedido de se dissolver no sorvete. O US 2006/0286264 detalha o revestimento de partículas de triglicerídeos, com comprimento de cadeia de ácido graxo e teor de sólidos específico. O US 2002/0146495 descreve a composição da barreira de umidade para formar uma barreira de umidade para produtos alimentícios, especialmente para aplicações de assadura, compreende óleo de baixa fusão comestível, e gordura de alta fusão comestível. O EP0471558 descreve a criação de uma barreira de umidade a partir de um biopolímero, tal como caseinato de sódio e lipídios.

Outros revestimentos para produtos alimentícios estão livres da sensação de boca com "cera", que se mantém a sólida à temperatura ambiente, mas fundem drasticamente a temperatura do corpo e com um intervalo de fusão que pode ser controlado dentro de limites estreitos. Em uma modalidade, o revestimento é composto de um ou mais dos outros ingredientes, tais como óleos, proteínas ou gorduras, usado na preparação do produto alimentício.

Todas as técnicas acima e outras conhecidas na arte podem ser usadas para revestir as partículas de hidrogel de polímero comestível, usando técnicas que são conhecidas na arte como revestimento por pulverização, prilling (congelamento por pulverização), revestimento de leite fluidizado, panning, espalhamento, pulverização, jateamento, atomização, imersão, escovação e/ou laminação.

Preparação de Hidrogéis de Polímeros Comestíveis

Em modalidades preferidas, os hidrogéis de polímeros comestíveis para uso na invenção podem ser preparados por um método composto de reticulação uma solução aquosa compreendendo um polímero hidrofílico com um ácido carboxílico, produzindo, assim, o hidrogel de polímero comestível. Em algumas modalidades, a solução

aquosa compreende dois ou mais polímeros hidrofílicos. Por exemplo, a solução aquosa pode incluir um primeiro polímero hidrofílico e um segundo polímero hidrofílico, que podem estar presentes em quantidades iguais ou diferentes em
5 relação ao peso. Em modalidades preferidas, o primeiro polímero hidrofílico é um polímero iônico e o segundo polímero é um polímero não iônico.

A reação de reticulação é preferencialmente realizada a uma temperatura elevada, por exemplo, a uma
10 temperatura maior que a temperatura ambiente (25°C). A reação pode ser conduzida a uma temperatura de cerca de 30°C a cerca de 300°C ou superior, de preferência de cerca 50°C a cerca de 140°C. Em uma modalidade, enquanto a reação de reticulação é realizada a uma temperatura elevada, a
15 solução reacional é concentrada pela remoção da água. A remoção de água pode ser feita, por exemplo, pela evaporação. Em uma modalidade, uma fração da água é removida. Em outra modalidade, substancialmente toda a água é removida, produzindo assim um resíduo seco.
20 Opcionalmente, a mistura reacional é mantida à temperatura elevada por um período de tempo após a remoção da água até secura.

Como usado aqui, o termo "polímero hidrofílico" refere-se a um polímero que é substancialmente solúvel em
25 água e, de preferência, inclui unidades monoméricas que são hidroxiladas. Um polímero hidrofílico pode ser um homopolímero, que inclui apenas uma unidade monomérica de repetição, ou um copolímero, que compreende duas ou mais diferentes unidades monoméricas de repetição. Em uma
30 modalidade preferida, o polímero hidrofílico é hidroxilado, tal como o álcool polialil, álcool polivinílico ou um polissacarídeo.

Os polissacarídeos que podem ser usados incluem

alquilceluloses, como C₁-C₆-alquilceluloses, incluindo metilcelulose, etilcelulose e n-propilcelulose; alquilceluloses substituídas, incluindo hidroxí-C₁-C₆-alquilceluloses e hidroxí-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-alquilceluloses, tais como hidroxietilcelulose, hidroxí-n-butilcelulose hidroxí-n-propilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, etilhidroxietilcelulose e carboximetilcelulose, amidos, tais como amido de milho, hidroxipropilamido e carboximetilamido; dextranas substituídas, como sulfato de dextrana, fosfato de dextrana e dietilaminodextrana; glicosaminoglicanos, incluindo a heparina, hialuronana, condroitina, sulfato de condroitina e sulfato de heparana e ácidos poliurônicos, como o ácido poliglucurônico, ácido polimanurônico, ácido poligalacturônico e ácido poliarabínico.

Como usado aqui, o termo "polímero iônico" refere-se a um polímero que compreende unidades monoméricas com um grupo funcional ácido, tal como grupo carboxil, sulfato, sulfonato, fosfato ou fosfonato, ou um grupo funcional básico, tal como aminoácidos, amino substituído ou grupo guanidil. Quando em solução aquosa em uma faixa de pH adequado, um polímero iônico compreendendo grupos funcionais ácidos, será um poliânion, e como um polímero é aqui referido como um "polímero aniônico". Da mesma forma, em solução aquosa, em uma faixa de pH adequado, um polímero iônico compreendendo grupos funcionais básicos será um policação. Tal polímero é referido aqui como um "polímero catiônico". Como usado aqui, os termos polímero iônico, polímero aniônico e polímero catiônico referem-se a polímeros hidrofílicos em que os grupos funcionais das substâncias ácidas ou básicas não são carregados, bem como polímeros em que alguns ou todos os grupos funcionais ácidos ou básicos são carregados, em combinação com um

contração adequado. Os polímeros aniônicos apropriados incluem, alginato, sulfato de dextrana, carboximetilcelulose, ácido hialurônico, ácido poliglucurônico, ácido polimanurônico, ácido poligalacturônico, ácido poliarabínico; sulfato de condroitina e fosfato de dextrana. Os polímeros catiônicos apropriados incluem quitosana e dimetilaminodextrana. Um polímero iônico preferido é a carboximetilcelulose, que pode ser usada na forma de ácido, ou como um sal com um cátion adequado, tal como sódio, potássio ou cálcio.

O termo "polímero não iônico", como usado aqui, refere-se a um polímero hidrofílico, que não compreende unidades monoméricas tendo grupos funcionais ionizáveis, tais como grupos de substâncias ácidas ou básicas. Esse polímero será descarregado em solução aquosa. Exemplos de polímeros não iônicos adequados para uso no presente método são álcool polialílico, álcool polivinílico, amidos, como o amido de milho e hidroxipropilamido, alquilceluloses, como C₁-C₆-alquilceluloses, incluindo metilcelulose, etilcelulose e n-propilcelulose; alquilceluloses substituídas, incluindo hidroxí-C₁-C₆-alquilceluloses e hidroxí-C₁-C₆-alquil-C₁-C₆-alquilceluloses, tais como hidroxietilcelulose, hidroxí-n-propilcelulose, hidroxí-n-butylcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e etilhidroxietilcelulose.

Como usado aqui, o "ácido carboxílico" refere-se a um ácido orgânico tendo dois ou mais grupos funcionais de ácido carboxílico, tais como ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos e ácidos tetracarboxílicos, e inclui também as formas anidras de tais ácidos orgânicos. Os ácidos dicarboxílicos incluem o ácido oxálico, ácido malônico, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico,

ácido azeláico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido o-ftálico, ácido isoftálico, ácido m-ftálico e ácido tereftálico. Os ácidos dicarboxílicos preferidos incluem ácidos C₄-C₁₂-dicarboxílicos. Os ácidos tricarboxílicos
 5 apropriados incluem o ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido aconítico e ácido propano-1,2,3-tricarboxílico. Os ácidos tetracarboxílicos apropriados incluem o ácido piromelítico, ácido 2,3,3'4'-bifeniltetracarboxílico, 3,3',4,4'-tetracarboxidifeniléter, 2,3',3,4'-
 10 tetracarboxidifeniléter, ácido 3,3',4,4'-benzofenonatetracarboxílico, 2,3,6,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,7-tetracarboxinaftaleno, 1,4,5,6 tetracarboxinaftaleno, 3,3', 4,4' - tetracarboxidifenilmetano, 2,2-bis(3,4-
 15 dicarboxifenil)propano, ácido butanotetracarboxílico e ácido ciclopentanotetracarboxílico. Um ácido carboxílico particularmente preferido é o ácido cítrico.

O método pode incluir ainda as etapas de purificação do hidrogel de polímero comestível, por
 20 exemplo, lavando o hidrogel de polímero comestível em um solvente polar como a água, um solvente orgânico polar, por exemplo, um álcool, como metanol ou etanol, ou uma combinação dos mesmos. O hidrogel de polímero comestível imerso no solvente polar intumesce e libera qualquer
 25 componente, como subprodutos ou ácido carboxílico não reagido que não foi incorporado na rede de polímero. A água é a preferida como solvente polar, água destilada é ainda mais preferida. O volume de água necessário para atingir o grau máximo de intumescência do gel é de cerca de
 30 10 - a 20- vezes maior do que o volume inicial do gel em si. A importância de evitar a presença de quaisquer subprodutos tóxico no processo de síntese torna-se evidente quando as quantidades substanciais de água usadas em escala

industrial, bem como na eliminação e/ou a reciclagem das lavagens durante esta etapa é levada em conta. A etapa de lavagem do hidrogel de polímero comestível pode ser repetida mais de uma vez, opcionalmente, mudando o solvente polar empregado. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode ser lavado com metanol ou etanol, seguido de água destilada, com estas duas etapas, opcionalmente, repetidas uma ou mais vezes. A etapa de lavagem também pode ser realizada usando uma mistura de água / metanol, com uma composição que pode variar de 1/10 a 10/1 de metanol/água (volume / volume); em uma modalidade preferida, esta composição pode ser compreendida na faixa de 1/5 a 5/2 de metanol/água, em uma modalidade específica preferida esta composição será 1/3 de metanol/água.

O método pode incluir ainda a secagem do hidrogel de polímero comestível. A etapa de secagem é realizada pela imersão do hidrogel de polímero comestível totalmente intumescido em um não solvente de celulose, um processo conhecido como inversão de fases. Os não solventes de celulose apropriados incluem, por exemplo, acetona e etanol. A secagem do hidrogel de polímero comestível pela inversão de fases resulta em uma estrutura microporosa final que melhora as propriedades de absorção e a velocidade de absorção do hidrogel de polímero comestível por capilaridade. Além disso, se a porosidade está interligada ou aberta, ou seja, os microporos se comunicam um com o outro, a cinética de absorção / dessorção do gel será melhorada também. Quando um gel totalmente ou parcialmente intumescido é imerso em um não solvente, o gel sofre inversão de fase com a expulsão de água, até que o gel precipita na forma de um sólido vítreo como partículas de cor branca. Diversas lavagens em não solventes podem ser necessárias para obter o gel seco em um curto período de

tempo. Por exemplo, quando o hidrogel de polímero comestível intumescido é imerso em acetona como o não solvente, uma mistura água/acetona é formada a qual aumenta no teor de água na medida em que o hidrogel de polímero comestível seca; em certa concentração de acetona/água, por exemplo, cerca de 55% em acetona, a água não é mais capaz de sair do hidrogel de polímero comestível e, portanto, a acetona fresca deve ser adicionada ao hidrogel de polímero comestível para prosseguir com o processo de secagem.

Quanto maior a proporção de acetona / água durante a secagem, mais rápido o processo de secagem. As dimensões dos poros (ou seja, a dimensão dos poros gerados na matriz reacional do hidrogel, devido ao método de secagem especial) são afetadas pela taxa do processo de secagem e as dimensões iniciais das partículas de hidrogel de polímero comestível: as partículas maiores e um processo mais rápido tendem a aumentar o tamanho dos poros. As dimensões dos poros na faixa de microescala são preferidas, na medida em que os poros nessa faixa de tamanho apresentam um forte efeito capilar, resultando em maior absorção e capacidade de retenção de água.

Quando usada após a etapa de lavagem com o uso de uma mistura água/metanol, este procedimento de inversão de fase da acetona exige uma quantidade consideravelmente menor de acetona (até 15 vezes menor). Isso é devido ao hidrogel não intumescer completamente em uma mistura de metanol/água, mesmo se ele ainda é lavado para remover resíduos. Assim, o volume do produto a ser seco por inversão de fases é substancialmente menor, exigindo uma que uma menor quantidade de solvente não seja desidratado.

Industrialmente, isto é importante devido aos gastos associados com o uso de acetona, em termos de procedimentos de controle de segurança, e gestão de resíduos.

Os hidrogéis de polímeros comestíveis da invenção também podem ser secos por outros processos, como secagem com ar, liofilização ou secagem em estufa. Estes métodos de secagem podem ser usados individualmente ou em combinação, ou em combinação com a etapa de secagem de não solvente acima descrita. Por exemplo, o hidrogel de polímero comestível pode ser seco em um não solvente, seguido de secagem ao ar, liofilização, secagem em estufa, ou uma combinação dos mesmos para eliminar quaisquer resíduos de não solvente. A secagem em estufa pode ser realizada a uma temperatura de aproximadamente 30 a 45°C até que o resíduo não solvente seja completamente removido. O hidrogel de polímero comestível lavado e seco pode então ser usado como está, ou pode ser moído para produzir partículas de hidrogel de polímero comestível de um tamanho desejado.

A solução reticulação pode opcionalmente incluir um composto que serve como um espaçador molecular. Um "espaçador molecular", com esse termo é usado aqui, é um composto polihidroxilado que, embora não participe da reação resultante da formação da rede de hidrogel de polímero comestível reticulado de forma significativa, resulta em um hidrogel de polímero comestível com uma capacidade de absorção. Embora em certos casos o espaçador molecular possa participar da reação de reticulação em uma pequena extensão, acredita-se que os espaçadores moleculares funcionam bloqueando estericamente o acesso às cadeias de polímeros, aumentando assim a distância média entre as cadeias poliméricas durante a reação de reticulação. A reticulação, portanto, pode ocorrer em locais que não estão próximos, aumentando assim a capacidade da rede de polímero para expandir e aumentar consideravelmente as propriedades de absorção do hidrogel de polímero comestível. Do ponto de vista molecular, isso

corresponde a uma diminuição da contribuição elástica (entrópica na natureza) para a intumescência do polímero, associada a um menor grau da reticulação da rede. Os compostos adequados para uso como espaçadores moleculares nos métodos da presente invenção incluem os monossacarídeos, dissacarídeos e álcoois de açúcar, incluindo a sacarose, sorbitol, glicerol vegetal, manitol, trealose, lactose, maltose, eritritol, xilitol, lactitol, maltitol, arabitól, glicerol, isomalte e celobiose. O espaçador molecular é preferencialmente incluído na solução de reticulação no valor de cerca de 0,5% a cerca de 30% em peso em relação ao um solvente, ou de 1 a 5 vezes em relação ao polímero, mais preferencialmente cerca de 10% a cerca de 20% e mais preferencialmente cerca de 18% em peso em relação ao solvente.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, o espaçador molecular usado para sintetizar o hidrogel de polímero comestível é selecionado do grupo que consiste de sacarose, sorbitol e glicerol vegetal.

De acordo com uma modalidade particularmente preferida do método da invenção, o sorbitol é usado como o espaçador molecular, em uma concentração na faixa de 0,5 a 24% em peso com referência ao peso da água, de preferência dentro da faixa de 10 a 20% em peso com referência ao peso da água, ainda mais preferencialmente em uma concentração de 18% em peso com referência ao peso da água.

Em uma modalidade, a solução aquosa inclui um polímero iônico, de preferência, um polímero aniônico, e mais preferencialmente, carboximetilcelulose. Em uma modalidade particularmente preferida o polímero aniônico é carboximetilcelulose e o ácido carboxílico é o ácido cítrico.

Em outra modalidade, a solução aquosa inclui um

polímero iônico e um polímero não iônico. O polímero iônico é, de preferência, um polímero aniônico, e mais preferencialmente, carboximetilcelulose. O polímero não iônico é preferencialmente de celulose substituída, mais
5 preferencialmente uma hidroxialquilcelulose ou hidroxialquil alquilcelulose e mais preferencialmente hidroxietilcelulose ("HEC"). O ácido policarboxílico preferido é o ácido cítrico.

As razões de peso dos polímeros iônico e não
10 iônico (iônico:não iônico) pode variar de cerca de 1:10 a cerca de 10:1, de preferência, de cerca de 1:5 a cerca de 5:1. Em modalidades preferidas, a razão de peso é superior a 1:1, por exemplo, de cerca de 2 a cerca de 5. Em uma modalidade particularmente preferida, o polímero não iônico
15 é carboximethylcelulose, o polímero não iônico é hidroxietilcelulose, e a razão de peso (iônico: não iônico) é de aproximadamente 3:1.

Em uma modalidade preferida, a concentração total do precursor na solução aquosa é pelo menos 2% em peso com
20 referência ao peso da água da solução aquosa de partida, e a quantidade do agente de reticulação está entre cerca de 0,5% e cerca de 5 % em peso com referência ao peso do precursor. Na presente descrição, o termo "precursor" indica o(s) polímero(s) hidrofílico(s) usado(s) como
25 precursor(es) para a formação da rede de hidrogel de polímero comestível. Em certas modalidades, o "peso do precursor" é o peso do CMC usado ou os pesos combinados de CMC e HEC usados. A solução aquosa, de preferência, inclui sorbitol em uma quantidade de cerca de 18% em peso em
30 relação ao peso da água.

A reação de reticulação é preferencialmente realizada a uma temperatura entre cerca de 50°C e 140°C. A variação da temperatura durante este estágio do processo

irá possibilitar aumentar ou diminuir o grau de reticulação da rede de polímero. A temperatura de reticulação de cerca de 80 °C é a preferida. Em uma modalidade, o polímero hidrofílico é carboximetilcelulose, preferencialmente na
5 forma de sal de sódio ("CMCNa") (2-10%), o agente de reticulação é o ácido cítrico (0,01 a 5%), o espaçador molecular é o sorbitol (6 a 24%), a temperatura de reticulação está na faixa de 65 a 100 °C e o tempo de reticulação é de cerca de 0,5 a cerca de 48 horas.

10 **Revestimentos**

Em certas modalidades, a composição compreenderá partículas poliméricas individualmente revestidas. Em outras modalidades, a composição irá conter partículas poliméricas que são encapsuladas com revestimento. Em
15 certas modalidades, o revestimento vai evitar a intumescência no estômago.

Em certas modalidades, o revestimento irá evitar a intumescência na boca e/ou no alimento. Esses revestimentos, de preferência, degradam no estômago, desse
20 modo, expondo o hidrogel de polímero comestível para os conteúdos do estômago e permitir a intumescência do hidrogel de polímero comestível no estômago. Os revestimentos adequados incluem revestimentos de barreira de umidade compreendendo proteínas, gorduras, açúcares ou
25 uma combinação dos mesmos.

Em certas modalidades, a composição irá compreender hidrogel de polímero comestível com um revestimento entérico. O termo "revestimento entérico" é definido como uma barreira aplicada a medicação oral que
30 controla o local da absorção no sistema digestivo. Entérico refere-se ao intestino delgado, assim, os revestimentos entéricos impedem a liberação da medicação antes de chegar ao intestino delgado. A maioria dos revestimentos entéricos

funciona apresentando uma superfície que é estável ao pH altamente ácido do estômago, mas decompõe rapidamente em pH menos ácido (relativamente mais básico). Por exemplo, eles não se dissolvem no ambiente ácido do estômago (pH 1,5 a 5), mas eles vão se dissolver em pH maiores (pH acima de 5,5) do ambiente do intestino delgado. Os materiais usados para revestimento entérico incluem ácidos graxos, ceras e goma-laca, assim como plásticos. Em uma modalidade, o revestimento entérico não é digerido no estômago do sujeito, assim, impedindo a liberação do hidrogel de polímero comestível no estômago do sujeito. Em uma modalidade, o revestimento entérico é projetado para dissolver sob condições digestivas após um período de tempo. Este período é preferencialmente pelo menos cerca de 50 minutos, evitando assim a exposição do hidrogel de polímero comestível no sujeito depois de o material ter sido esvaziado do estômago.

Exemplos de tais revestimentos entéricos celulósicos incluem, vinil, derivados acrílicos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, os derivados de hidroxipropilmetilcelulose, tal como hidroxipropil metilcelulose ftalato ou acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de metacrilato de metila e acrilato de etila e combinações dos mesmos. Mais especificamente os revestimentos adequados incluem derivados de celulose que incluem carboximetiletilcelulose, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, succinato de metilcelulose, ftalato de hidroximetiletilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose e similares; derivados de polivinil incluem ftalato de álcool polivinílico, ftalato de butilato de polivinil, ftalatos de acetoacetal polivinil

e similares, copolímero de composto vinil - ácido maleico incluem poli (acetato de vinila, anidrido de ácido maleico), poli(butil éter vinílico, anidrido de ácido maleico), poli(estireno, monoéster de ácido maleico), e
5 similares; copolímeros acrílicos incluem poli(acrilato de etila, ácido metacrílico), poli(estireno, ácido acrílico), poli(acrilato de metila, ácido metacrílico, acrilato de octila), poli (ácido metacrílico, metacrilato de metila) (por exemplo, Eudragit L e Eudragit S, cada um sendo nome
10 comercial, disponível a partir Rohm Pharma, Alemanha), e combinações dos mesmos, bem como outros revestimentos entéricos conhecidos na arte.

Em certas modalidades, a composição será irá compreender um revestimento que se dissolve em uma taxa
15 predeterminada com base na espessura e composição do revestimento. Os revestimentos podem incluir éteres de celulose (como ETHOCEL e METHOCEL e suas misturas), Instacoat Aqua (que inclui sistemas a base de HPMC e PVA), e misturas de resina acrílica (tais como copolímeros de
20 acrilato de etila / metacrilato de metila).

Métodos de Formulação e Administração

Em certas modalidades, a composição é administrada por via oral. As formas de dosagem oral adequadas incluem comprimidos, cápsulas, pastilhas,
25 composições mastigáveis, pós, xaropes, soluções, suspensões e shakes. Em uma modalidade, a composição é comprimida com um ou mais excipientes, e, opcionalmente, com um ou mais agentes modificadores do pH e/ou um ou mais agentes ativos para formar um comprimido. Os excipientes apropriado usados
30 para preparar comprimidos incluem agentes de ligação, conservantes, lubrificantes, antioxidantes, ligantes, flavorizantes, corantes e combinações dos mesmos.

Em uma modalidade, o hidrogel de polímero

comestível é encapsulado em uma cápsula de gelatina dura ou mole. O material de preenchimento da cápsula contém o material e, opcionalmente, um ou mais agentes modificadores do pH e/ou agentes ativos. O material de preenchimento
5 também pode conter um ou mais excipientes. Como descrito acima, os excipientes apropriados incluem, mas não estão limitados a, plastificantes, inibidores de cristalização, agentes umectantes, agentes de preenchimento em volume, agentes de prevenção da agregação, solubilizantes,
10 ligantes, intensificadores de biodisponibilidade, solventes e combinações dos mesmos.

Em certas modalidades, o agente tamponador é selecionado a partir de um grupo consistindo em bicarbonato de amônio, carbonato de amônio, hidróxido de amônio,
15 bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de cálcio, carbonato de magnésio, bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, ou combinações dos mesmos.

Outros exemplos de excipientes incluem
20 sacarídeos, tais como a sacarose, lactose, manitol ou glicose, amido, amido parcialmente pré-gelatinizado, celulose cristalina, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio precipitado, dióxido de silício hidratado, e similares. Exemplos de ligantes incluem um
25 oligossacarídeo ou um álcool de açúcar como a sacarose, glicose, lactose, maltose, sorbitol ou manitol, um polissacarídeo tal como a dextrina, amido, alginato de sódio, carragenana, goma guar, goma arábica ou ágar, um polímero natural, como tragacanto, gelatina, ou glúten, um
30 derivado de celulose, como a metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose de sódio ou hidroxipropilmetilcelulose; um polímero sintético, tal como polivinilpirrolidona, álcool polivinílico,

polivinilacetato, um polietilenoglicol, ácido poliacrílico ou ácido polimetacrílico, e similares.

Em certas modalidades, a forma de dosagem é incorporada em uma base semissólida para formar um sistema
5 de liberação capaz de ser administrado em colher. A base de semissólida pode ser composta de pectina, goma guar, goma xantana, goma arábica, goma de acácia, goma de alfarroba, goma carageenana, ácido algínico, psillium hidrocolóide, goma de farinha de aveia, goma de farinha de arroz,
10 glucomanana, goma tragacanto, goma karaya, tapioca, amido de milho, gomas de celulose, ágar, gelatina, poliacrilatos, polissacarídeos, polivinilpirrolidonas, pirrolidonas, polióis, colágeno, polietilenoglicóis, polivinilálcoois, poliéteres, poliésteres, óleos naturais ou sintéticos,
15 parafina líquida, cera de abelha, ceras de silicone, ácidos graxos naturais ou modificados, ou combinações dos mesmos. Além disso, purês de frutas viscosas, tal como maçã, ameixa, damasco, pêra, abacaxi, banana, uva, morango, framboesa, amora-preta, amora, framboesa silvestre, amora
20 preta, groselha-espinhosa, ariela, amora, sabugueiro, mirtilo, figo, groselha, kiwi, podem ser usados.

Em certas modalidades, as formas farmacêuticas podem ser um sachê contendo o pó polimérico, que pode ser consumido na forma de pó ou adicionado a uma base
25 semissólida para formar um sistema de liberação capaz de ser administrado em colher. A base de semissólidos pode compreender um purê de frutas viscosas, tais como maçã, ameixa, damasco, pêra, abacaxi, banana, uva, morango, framboesa, amora-preta, amora, framboesa silvestre, amora
30 preta, groselha-espinhosa, ariela, amora, sabugueiro, mirtilo, figo, groselha, kiwi, ou combinações dos mesmos.

Em certas modalidades, a composição é administrada com um supressor de apetite ou o agente

antiobesidade. Em certas modalidades, a composição e o supressor de apetite ou agente antiobesidade são administrados simultaneamente ou sequencialmente (ou seja, em formulações separadas). Em certas modalidades, a
 5 composição e supressor de apetite, nutracêutico antiobesidade, ou agente antiobesidade estão na mesma formulação.

Em certas modalidades, o supressor de apetite, nutracêutico antiobesidade ou agente antiobesidade é
 10 selecionado de um grupo composto de cloridrato de sibutramina, orlistat, rimonabant, benzofetamina, dietilpropiona, mazindol fendimetrazina, fentermina, anfetaminas, fenfluramina, nalmetrene, Phentermine (Fastin, Adipex, Ionamin e outros); Dietilpropiona (Tenuate);
 15 Sibutramina (Meridia, Reductil); Rimonabant (Acomplia); benfluorex; butenolida; dietilpropiona; FG 7142 ([N-metil-9H-pirido[5,4-b]indol-3-carboxamida); norpseudofedrina; fenemetrazina; fentermina, fenilpropanolamina; piroglutamil-glicina-histidil; sibutramina; fendimetrazina
 20 (Prelu-2, Bontril); Benzofetamina (Didrex); Oxintomodulina; Metilfenidato; (Concerta) (Ritalin); Feniletilamina (Trimspa), piruvato, DHEA, B-hidroxi-B-metilbutirato, quitosano, ácido linoléico conjugado (CLA), hoodia gordonii, laranja amarga (Citrus naringina), kava, o ácido
 25 úsnico, efedra, e combinações dos mesmos.

Em certas modalidades, a composição é administrada em conjunto com uma intervenção cirúrgica para a obesidade. Em certas modalidades, a intervenção cirúrgica para tratar a obesidade é selecionada do grupo consistindo
 30 em banda gástrica, cirurgia de derivação gástrica, balão intragástrico, estimulador gástrico implantável e estimulação elétrica gástrica.

EXEMPLOS

A invenção agora sendo descrita em geral, será mais facilmente compreendida pelos seguintes exemplos, que são incluídos apenas para fins de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção e não servem
5 para limitar a invenção.

Exemplo 1. Reticulação de Ácido Cítrico de Misturas de Carboximetilcelulose / Hidroxietilcelulose

Materiais

Carboximetilcelulose sódica (CMCNa, MW 700kDa,
10 DS 0,9, grau alimentício), HEC (MW 250 kDa, grau alimentício) foram adquiridos de Eigenmann e Veronelli Milano SpA e o ácido cítrico foi fornecido por Dal Cin S.p.A. Sesto San Giovanni Milano e usados como recebidos.

Síntese de Hidrogel de Polímero Comestível

15 As amostras de hidrogel de polímero comestível foram obtidas pela reação de CMCNa e HEC com ácido cítrico como agente de reticulação em água de acordo com o procedimento a seguir. Primeiro, um polímero de concentração total de 2% em peso de água, usando uma
20 mistura de CMCNa e HEC com razão de peso igual a 3/1 foi dissolvido em água destilada por agitação suave na temperatura ambiente até que uma solução clara foi obtida. (A pobre eficiência de reticulação era relatada apenas se o CMCNa fosse usado, devido à repulsão eletrostática entre as
25 cadeias de polieletrólito e ao alto grau de substituição de grupos hidroxil em C6, a posição mais reativa [1]). A dissolução de CMCNa é lenta na concentração adotada; assim, HEC foi adicionado primeiro a água até que uma solução clara foi obtida com um ligeiro aumento na viscosidade após
30 5 minutos. Em seguida, CMCNa foi adicionado com agitação contínua até que uma solução clara fosse obtida (24h), com um aumento significativo da viscosidade. Finalmente, o crítico ácido (CA) foi adicionado em diferentes

concentrações (1,75%, 2,75%, 3,75%, 10% e 20% p/p de polímero), a fim de obter amostras com diferentes graus de reticulação. Esta solução final foi usada para moldar amostras de 10 mm de espessura. Todas as amostras foram
 5 pressecas em estufa a 30°C por 24 horas para remover uma grande porção da água absorvida e, em seguida, mantidas a 80°C para a reação de reticulação (24 horas com controle intermediário).

Além disso, as amostras contendo HEC puro ou
 10 amostras de CMCNa puro reticulada com CA foram também preparadas seguindo exatamente as mesmas condições experimentais usadas para misturas de HEC/CMCNa.

Todas as amostras foram analisadas por medidas de FT IR. A formação de anidrido foi detectada através do
 15 monitoramento da banda característica de estiramento na região da carbonila em 1738 cm⁻¹ [2].

Razão de Intumescência

Para este exemplo, as medidas de intumescência de equilíbrio para todas as amostras foram realizadas em água
 20 destilada, usando uma microbalança Sartorius (sensibilidade 10⁻⁵). A razão de intumescência foi medida através de amostras de pesagem antes e após a sua imersão em água destilada por cerca de 24 h. A razão de intumescência (SR) é definida como a seguir:

$$25 \quad SR = (W_s - W_d) / W_d$$

onde W_s é o peso do hidrogel de polímero comestível intumescido e W_d é o peso da amostra seca [3].

Calorímetro de Varredura Diferencial

Um calorímetro de varredura diferencial (Mettler
 30 Toledo 822^e Mettler DSC) foi usado para análise térmica. A faixa de temperatura de varredura e a taxa de aquecimento foram de 10 a 200°C e 5°C/min, respectivamente.

O ciclo térmico usado foi: (1) aquecimento 10 a

100°C; (2) isoterma a 100°C por 3 minutos; (3) resfriamento de 100°C a 10°C; (4) aquecimento de 10°C a 200°C; (5) isoterma a 200°C; (6) resfriamento até temperatura ambiente. Um vasilhame vazio foi usado como referência.

5 **Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier**

Todos os espectros de FT IR foram registrados em um espectrômetro JASCO FT IR 660 plus equipado com um amostrador de cristal de refletância total atenuada (ATR).
10 As amostras dos filmes foram usadas diretamente em um amostrador de cristal ATR com uma resolução de 4 cm⁻¹, por 300 varreduras, na faixa de absorbância de 4000 cm⁻¹ a 600 cm⁻¹.

Resultados e Discussão

15 Um termograma de calorímetro de varredura diferencial (DSC) de ácido cítrico puro mostrou um pico em cerca de 60°C, atribuível a um processo de perda de água associado com a desidratação de anidrido. A degradação completa, começando em cerca de 160°C, foi observada na
20 segunda varredura.

A análise de DSC de pós de HEC e CMCNa puro indicou que alguma água ainda foi absorvida nos polímeros. Acima de 100°C, um pico de degradação possível da CMCNa foi detectado. Tanto a CMCNa quanto a HEC mostraram
25 estabilidade térmica abaixo de 100°C.

Um filme de hidrogel de polímero comestível obtido com uma razão de 3:1 de CMCNa / HEC e 3,75% em peso de polímero de ácido cítrico foi analisado por DSC, após secagem da amostra em 30°C por 24 horas e redução a pó. Um
30 grande pico endotérmico associado à evaporação da água produzida pelo processo anidrificação foi evidente. Um pequeno pico exotérmico que é sobreposto ao primeiro pico maior, foi atribuído à esterificação. No segundo ciclo de

aquecimento a transição vítrea ($T_g = 38^\circ\text{C}$) da mistura de celulose reticulada foi observada.

Após esse estudo preliminar por DSC, diferentes amostras do hidrogel de polímero comestível foram preparadas de acordo com os procedimentos a seguir. Depois de misturar os reagentes em água, o recipiente da reação foi mantido em 30°C por 24 h em condições secas para remover a água. A temperatura foi então elevada acima de 60°C , calculando a partir dos resultados da primeira análise de DSC, obtem o ácido cítrico anidrido. O anidrido é disponível para reticular com grupos de hidroxil celulose acima de 60°C . Diferentes condições de reação tais como temperatura e concentração de CA foram usadas para otimizar o procedimento de síntese como resumidos na Tabela 1. Duas temperaturas de reação diferentes (80°C e 120°C) para o processo de reticulação foram tentadas. A temperatura de reação de 80°C foi posteriormente escolhida para prevenir qualquer risco de degradação ou limitar a taxa de reação. Além disso, as concentrações muito elevadas (10% e 20% em peso) de CA foram inicialmente usadas para amplificar os sinais de IR FT associados a cada etapa de reação química. A HEC e a CMCNa pura foram primeiro reticuladas com CA a fim de investigar sua reatividade com cada um dos polímeros.

Tabela 1. O efeito de diferentes condições de reação, tais como temperatura e concentração de CA, sobre o processo sintético

Marcação da Reação	Polímero Inicial	Concentração de Ácido Cítrico (% p/p de polímero)
A10	CMCNa	10

A20	CMCNa	20
B10	HEC	10
B20	HEC	10
C10	CMCNa/HE	20
C20	C (3/1)	10
	CMCNa/HE	20
	C (3/1)	

Os espectros FT IV foram registrados do ácido cítrico, a mistura reacional A10 antes do aquecimento e a mistura reacional A10 após 5 h de aquecimento. No espectro de CA, é possível observar uma forte banda C = O centrada em 1715 cm^{-1} devido ao ácido carboxílico. O espectro FT IR da amostra A10 mostra uma forte banda de absorção em 1590 cm^{-1} uma característica da celulose [4]. Após o aquecimento, a banda de absorção em cerca de 1.590 cm^{-1} ainda é observado e, adicionalmente, uma nova banda em 1738 cm^{-1} aparece. Os anidridos exibem duas bandas de estiramento na região do carbonil em torno de 1758 cm^{-1} e 1828 cm^{-1} . A banda de elevada frequência foi mais intensa nos anidridos acíclicos. Os anidridos cíclicos mostram a menor frequência (banda de estiramento C = O) mais forte que a banda de estiramento em maior frequência [2]. O novo pico observado em 1738 cm^{-1} pode ser atribuído à banda de estiramento característica do grupo carbonil com menor frequência relacionada com a formação de anidrido, uma reação intermediária necessária para a reação de CA com grupos hidroxil celulose. Em contraste, o pico do carbonil esperado em maior frequência não é detectável, provavelmente devido à sua fraca intensidade.

Os espectros de FT-IR foram registrados do ácido cítrico, a mistura reacional B10 antes do aquecimento e a mistura reacional B10 após 6,5 h de aquecimento. O espectro HEC mostra novamente a banda em 1590 cm^{-1} antes e após o

aquecimento, enquanto a absorção do grupo carbonil em 1738 cm^{-1} só aparece após aquecimento a 80°C como observado para a amostra A10.

Embora a análise de FT-IR seja geralmente considerada uma técnica qualitativa, um estudo de literatura realizado por Coma e colaboradores demonstrou que a espectroscopia de infravermelho pode ser usada em primeira aproximação para a determinação da taxa de reticulação em derivados de celulose reticulados [4].
Partindo desta premissa, a evolução das reações diferentes levando a reticulação em 80°C foi monitorada através do registro de espectros FT IR em diferentes tempos de reação.

A área sob o pico de absorção a 1738 cm^{-1} (A_1), que representa o grupo carbonil, foi comparada com a área sob o pico de absorção de referência em 1592 cm^{-1} (A_2), que é invariável em todos os espectros. A evolução do anidrido foi avaliada como a razão de A_1/A_2 em função do tempo de reação. Os espectros de FTIR do polímero CMCNa quando a reação é realizada a 80°C , com CA 20% ou CA 10% ambos apresentaram uma tendência semelhante: a banda de anidrido que está ausente antes do aquecimento atinge um máximo quase que imediatamente após a primeira hora, sucessivamente diminui para um mínimo após partir 3 h, então aumenta novamente para atingir um segundo máximo, após 5 horas Finalmente, um processo mais lento reduziu a área da banda para zero após 24 h. É interessante notar que no espectro da reação de CA 20%, o segundo máximo correspondeu a um valor ($A_1/A_2 = 0,10$) maior que os observados na reação de CA 10% ($A_1/A_2 = 0,04$).

Supõe-se que o pico por volta de 1738 cm^{-1} é devido ao processo de anidrificação envolver CA livre seguido pela primeira condensação deste anidrido com hidroxil celulose levando à perda dos grupos carbonil do

anidrido. Em seguida, os grupos carboxilatos agora ligados nos polímeros são capazes de formar um anidrido novamente, levando a um aumento do pico de 1738 cm^{-1} . A segunda reação deste anidrido é responsável pela reticulação, e resulta em
5 uma eliminação adicional do grupo de anidrido e consequente redução do pico de 1.738 cm^{-1} . Esta segunda reação é mais lenta uma vez que envolve grupos ligados a grandes macromoléculas e, portanto, é mais estericamente impedido, como também tem sido relatado para outros processos de
10 reticulação da celulose de [1]. Este possível mecanismo de reação é confirmado pelas medições de intumescência.

Os espectros de FTIR também foram registrados para as reações de polímeros HEC quando a reação foi realizada a 80°C com 20% de CA ou 10% de CA. No cenário de
15 10% de CA a intensidade das bandas de anidrido aumentou de 0 a 0,098 quando o tempo de reação aumentou de 0 h para 6,5 h, mas caiu para 0 quando o tempo de reação chegou a 24 h. A reação de CA 20% acompanhou a mesma tendência e forneceu um valor máximo de 0,079 às 5h. Supondo que o mecanismo de
20 reticulação é o mesmo descrito para CMCNa, as reações anidrificação e esterificação aparecem sobrepostas. Assim, nos espectros de FTIR, o polímero HEC mostra um único pico. Este último resultado foi em conformidade com a conclusão de Xie e colaboradores [5]. Eles estudaram o grau de
25 substituição, através da avaliação da esterificação de reticulação sobre o amido termicamente reagido com CA em tempo de reação diferente e verificaram um máximo depois de algumas horas.

Para explicar os dados observados em todos os
30 espectros de FTIR registrados após 24 horas, postulamos que o polímero é instável quando mantido na estufa por 24 horas devido a reações secundárias não identificadas. Estas reações modificam a estrutura do polímero e também envolvem

funções éster. Xie e colaboradores [5] trabalharam a hipótese de que o grau de substituição atingiu um máximo e depois diminuiu uma vez que a dissociação dos substituintes de amido ocorreu quando o tempo de reação foi superior a 7 h.

Finalmente, as misturas de polímeros de CMCNa e HEC foram interligadas. A CMCNa contém grupos funcionais de ácido carboxílico que aumentam o processo de variação de volume em solução. Uma tentativa preliminar de seguir o caminho da reação falhou. É provável que os sistemas de reação considerados sejam muito complexos e tenham muitos centros de reação diferentes. Os espectros FTIR da reação C10 registados antes, após de 8 h, e após 13 h de aquecimento foram comparados. A amostra de reação C20 apresentou espectros semelhantes. Além disso, é importante notar que quando as misturas de polímeros foram usadas (C10 e C20), um amplo sinal apareceu em cerca de 1.715 cm^{-1} , especialmente quando uma maior concentração de CA foi usada na reação. Na verdade, com 20% de CA, o sinal de CA em 1715 cm^{-1} foi muito amplo e sobreposto ao sinal de polímero em 1590 cm^{-1} , e torna uma banda clara indetectável. Contudo, deve-se salientar que uma banda de cerca de 1.715 cm^{-1} foi detectada antes do aquecimento. A mistura reacional C10 antes do aquecimento mostrou uma banda em torno de 1715 cm^{-1} que abrange a região de absorbância monitorada anteriormente para as outras reações (A10, A20, B10, B20); Portanto, uma clara atribuição ao grupo carbonil é difícil. No entanto, os outros dois espectros indicaram que a banda mudou-se para números de onda mais elevados durante a reação de reticulação, em particular, o espectro FT IR mostrou uma ampla banda na faixa de 1711 cm^{-1} a 1736 cm^{-1} , após 8 horas e após às 13h a banda apareceu mais claramente como uma banda de absorção estreita em 1737 cm^{-1} , que é

típica dos grupos carbonil. Os espectros de reação C20 forneceram resultados semelhantes. Apesar de uma análise quantitativa de grupos carbonil não ser possível quando as amostras C10 e C20 são reticuladas, uma avaliação do pico da carbonil semelhantes às observadas para a reação dos polímeros puros pode ser considerada.

A cinética de reticulação também foi monitorada pelo estudo do comportamento de intumescência durante o progresso da reação. A razão de intumescência foi calculada em função do tempo de reação para: (a) CMCNa com 10% ou 20% de concentração de CA; (b) HEC com 10% ou 20% de concentração de CA; (c) a mistura de CMCNa e HEC (3/1), com 10% ou 20% de concentração de Ca; (d) a mistura de CMCNa e HEC (3/1), com 1,75%, 2,75% ou 3,75% de concentração de CA.

Os resultados indicaram que a intumescência da CMCNa reticulada com 10% de ácido cítrico foi que a de HEC com a mesma concentração de ácido cítrico após 24 h. Quando 20% de ácido cítrico foi adicionado à celulose, a forma das curvas de intumescimento foi semelhante para HEC e CMCNa. Neste caso, na medida em que a reticulação procedeu, a intumescência das amostras à base de HEC diminuiu mais rápido do que as amostras de CMCNa. Isto indicou uma maior taxa de reação entre o CA e HEC. Isso provavelmente ocorre porque HEC é menos impedido estericamente do que CMCNa e pode reagir mais rapidamente do que as cadeias de CMCNa. Além disso, HEC tem mais grupos OH que CMCNa (3 vs 2) em cada unidade de repetição.

A máxima intumescência da amostra de CMC/CA é observada no início da gelificação, depois de 3 h. Isso corresponde ao início da segunda reação de esterificação. À medida que o processo de reticulação aumenta, a absorção de água do equilíbrio correspondente diminui, confirmando os resultados das análises de FTIR.

O mesmo mecanismo de reação pode ser considerado para CA reticulada com HEC. Neste caso, porém, o comportamento geral é um pouco diferente devido à ausência de grupos carboxílicos ligados ao polímero. Os resultados dos experimentos de intumescência devem ser interpretados tendo em conta que a CA apresenta os grupos carboxílicos hidrofílicos superiores que são responsáveis pela formação de uma rede de polieletrólito. Desta forma, a absorção de água é significativamente aumentada na medida em que os grupos carboxílicos são primeiramente ligados às cadeias de HEC e depois à rede gelificada. Este efeito não pode ser apreciado em hidrogéis de polímeros comestíveis de CMC desde que uma grande quantidade de grupos-COOH, aqueles ligados às cadeias de CMCNa, já está ligada à rede de no início da gelificação. Uma tendência semelhante foi observada para as misturas de HEC e CMCNa.

Os hidrogéis de polímeros comestíveis de uso prático que apresentam um elevado grau de intumescência foram obtidos com uma concentração reduzida de ácido cítrico (1,75%, 2,75% e 3,75% em peso de polímero). Com uma concentração de ácido cítrico de 3,75%, a taxa de intumescência pode chegar a 900. Este hidrogel de polímero comestível, após a intumescência, é caracterizado pela rigidez adequada e é capaz de manter a mesma forma de cuba de síntese. Os hidrogéis de polímeros comestíveis sintetizados anteriormente [1] usando divinil sulfona, um reagente tóxico, como agente de reticulação e na mesma razão entre CMCNa e HEC foram caracterizadas por uma razão de intumescência máxima de 200. Neste caso, uma maior taxa de intumescência é obtida usando um agente de reticulação propício em meio ambiente. Em concentrações inferiores a 1,75% de CA, uma fraca reticulação associada com propriedades mecânicas insuficientes é observada.

Conclusões

Este trabalho mostra pela primeira vez que a CA pode ser usada com sucesso como agente de reticulação das misturas CMCNa / HEC. Um mecanismo de esterificação com base em uma formação de anidrido intermediário é proposto para explicar a reação de polímeros de celulose com a CA.

A reação do reticulação para o sistema CMCNa / HEC foi observada tanto por DSC quanto por análise de FTIR. A evolução das diferentes reações de reticulação foi monitorada por meio de espectros de FT IR coletados em diferentes tempos de reação usando um excesso de ácido cítrico. A razão de intumescência, monitorada em diferentes tempos de reação, confirmou o caminho reação apresentado a partir da análise de FTIR. Um grau ótimo de intumescência (900 vezes) para aplicações práticas foi alcançado usando baixas concentrações de CA. O hidrogel de polímero comestível obtido através do método descrito neste Exemplo 1 tem a grande vantagem de reduzir os custos primários e de produção e evitar intermediários tóxicos durante seu processo sintético.

Exemplo 2. Reticulação de Ácido Cítrico **Carboximetilcelulose e Misturas de** **Carboximetilcelulose/Hidroxietilcelulose na Presença de um** **Espaçador Molecular**

Materiais e Métodos

Todos os materiais empregados foram fornecidos pela Aldrich Italia e usados sem qualquer modificação adicional. Os dispositivos usados na caracterização, foram um microscópio eletrônico de varredura (MEV) JEOL JSM-6500F, uma escala Sartorius com precisão de 10^{-5} g, um misturador Isco e um reômetro ARES, além de vidraria padrão de laboratório, armários e balcões para a síntese padrão.

Os hidrogéis de polímeros comestíveis foram

preparados por reticulação de uma solução aquosa de sal de carboximetilcelulose de sódio (CMCNa) e hidroxietilcelulose (HEC), usando o ácido cítrico (CA) como o agente de reticulação e sorbitol como o espaçador molecular. A
5 composição do gel é dada pela quantidade nominal dos reagentes na solução de partida. Os parâmetros usados para definir a referida composição são os seguintes:

(i) a concentração em peso dos precursores (%) =
massa total dos polímeros na solução (por exemplo, CMCNa +
10 HEC) (g) x 100/massa de água; (g);

(ii) a razão de peso de CMCNa para HEC = massa de CMCNa (g) na solução / massa de HEC na solução (g);

(iii) concentração em peso do agente de reticulação (CA) (%) = massa da CA na solução (g) x
15 100/massa dos precursores na solução (g); e

(iv) concentração em peso do espaçador molecular (por exemplo, sorbitol) (%) = massa do espaçador molecular (g) x 100/massa de água (g).

Os testes de laboratório demonstraram que as
20 concentrações de polímero menores que 2% e as concentrações de CA menores que 1% não atingem reticulações ou levam à síntese de um gel com propriedades mecânicas muito pobres. Por outro lado, as concentrações de CA maiores do que cerca de 5%, aumentam significativamente o grau de reticulação e
25 estabilização de polímeros, mas excessivamente reduzem as propriedades de absorção do gel superabsorvente.

Uma vez que CMCNa é a espécie polimérica iônica, é possível obter as propriedades de absorção desejadas, ajustando a razão de peso de sal carboximetilcelulose de
30 sódio (CMCNa) para hidroxietilcelulose (HEC). A razão de peso de CMCNa / HEC de entre 0/1 e 5/1, preferencialmente, entre 1/1 e 3/1, foi observada permitir a síntese de um hidrogel de polímero comestível, com propriedades de

absorção ideais.

Exemplos relacionados com a síntese de diferentes hidrogéis de polímeros comestíveis de acordo com a invenção, que diferem uns dos outros na porcentagem de peso
5 (% em peso) de ácido cítrico e na composição dos precursores poliméricos, são fornecidos abaixo.

Preparação de hidrogel de polímero comestível A:

Em um béquer contendo água destilada, sorbitol na concentração de 4%, em peso foi adicionado e misturado até
10 que o mesmo foi completamente solubilizado em poucos minutos. Os polímeros CMCNa e HEC foram adicionados a uma concentração total de 2% em peso, com uma razão de peso de CMCNa / HEC de 3/1. A mistura prosseguiu até que a solubilização de toda a quantidade de polímero foi
15 alcançada e a solução se tornou clara. Neste estágio, o ácido cítrico na concentração de 1% em peso foi adicionado à solução, cuja viscosidade tinha aumentado grandemente. A solução obtida foi vertida em um recipiente e seca a 48 °C por 48 horas. Durante esse processo, as macromoléculas são
20 estabilizadas em uma rede polimérica, que é a estrutura do hidrogel de polímero comestível. Ao final do processo de reticulação, o hidrogel de polímero comestível foi lavado com água destilada por 24 horas à temperatura ambiente. Durante esta fase, o hidrogel de polímero comestível
25 inchou, eliminando, assim, as impurezas. A fim de obter o grau máximo de intumescência e eliminação de todas as impurezas, pelo menos três lavagens de água destilada foram realizadas durante a etapa de lavagem de 24 horas. Ao final desta etapa de lavagem, o hidrogel de polímero comestível
30 foi seco pela inversão de fase em acetona como o não solvente, até que um precipitado branco vítreo foi obtido. O precipitado foi então colocado em uma estufa a 45 °C por cerca de três horas para remover qualquer traço residual de

acetona.

Preparação de hidrogel de polímero comestível B:

o hidrogel de polímero comestível B de foi preparado como o hidrogel de polímero comestível A, exceto que o polímero
5 foi feita apenas de CMCNa, e que a concentração de CMCNa é de 2% em peso com referência ao peso de água destilada.

Preparação de hidrogel de polímero comestível C:

o hidrogel de polímero comestível C foi preparado como o hidrogel de polímero comestível B, exceto que a
10 concentração de ácido cítrico foi de 0,04% em peso com referência ao peso de água destilada.

Preparação de hidrogel de polímero comestível D:

o hidrogel de polímero comestível D foi preparado como o hidrogel de polímero comestível B, exceto que a
15 concentração de ácido cítrico foi de 0,01% em peso com referência ao peso de água destilada.

Preparação de hidrogel de polímero comestível D:

o hidrogel de polímero comestível D foi preparado como hidrogel de polímero comestível B, com a única exceção de
20 que a concentração de ácido cítrico é de 0,5% em peso com referência ao peso de CMCNa.

Preparação de hidrogel de polímero comestível E:

o hidrogel de polímero comestível D foi preparado como hidrogel de polímero comestível A, com a única exceção que
25 os polímeros de CMCNa e HEC são adicionados a uma concentração total de 4% em peso com referência ao peso de água destilada.

Preparação do hidrogel de polímero comestível F:

o hidrogel de polímero comestível F foi preparado como o
30 hidrogel de polímero comestível A, com a única exceção de que a concentração de ácido cítrico é de 0,5% em peso com referência ao peso combinado de CMCNa e HEC.

Medidas de absorção

As propriedades de absorção dos hidrogéis de polímeros comestíveis, como descrito acima, foram testadas por medidas de absorção em água destilada. As medidas de absorção consistiram essencialmente de colocar a amostra
 5 seca, obtida na etapa de secagem, em água destilada e deixada intumescer até que uma condição de equilíbrio foi alcançada.

As propriedades de absorção do gel foram avaliadas com base em sua razão de intumescência (SR),
 10 definida de acordo com a fórmula ilustrada acima. A fim de minimizar a influência dos erros experimentais, cada teste foi realizado em três amostras de cada gel, eo valor médio dos resultados das três medições foram tomados como o valor eficaz.

Três amostras secas foram tomadas de cada um dos géis de teste, cada uma tendo pesos e tamanhos diferentes. Depois de registrar os pesos, as amostras foram intumescidas em quantidades abundantes de água destilada em temperatura ambiente. Ao atingir o equilíbrio após 24
 20 horas, as amostras foram pesadas, mais uma vez, a fim de determinar a razão de intumescência.

Resultados

Tabela 2 abaixo relata alguns dos resultados obtidos, em termos de razão de intumescência, variando as
 25 concentrações dos reagentes e os tempos de reticulação (6 horas, 13 horas, 18 horas, 24 horas).

Tabela 2. O efeito de concentração de reagente e tempo de reticulação na Razão de Intumescência

CMCNa	HEC	Ácido Cítrico	Sorbitol	Razão reticulação	
75%	25%	-	-	6 horas	horas

2%	0,02%	4%	nr	
4%	0,04%	4%	nr	

nr = não reticulado

O aumento da concentração de polímero exerceu um efeito negativo sobre as propriedades de intumescência do produto final e o tempo de reticulação teve um efeito
5 significativo nas propriedades de absorção.

Assim, experimentos adicionais foram realizados mantendo a concentração de polímero constante em 2% e variando a concentração de ácido cítrico. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

10 **Tabela 3. O Efeito da Variação da Concentração de Ácido Cítrico na Razão de Intumescência**

CMCNa	HEC	Ácido Cítrico	Sorbitol	Razão reticulação	
75%	25%	-	-	6 horas	horas
2%		0,04%	4%	40	
2%		0,02%	4%	nr	
2%		0,01%	4%	nr	

nr = não reticulado

A Tabela 3 mostra que a amostra g22 com uma concentração de CA de 0,02% apresentou a melhor razão de
15 intumescência.

Outros experimentos foram realizados onde a HEC foi completamente removida da solução. Isso deve ter levado o hidrogel de polímero comestível a ser mais hidrofílico, levando a um aumento da razão de intumescência. A Tabela 4
20 mostra alguns dos resultados obtidos.

Tabela 4. O Efeito da Eliminação da HEC na Razão de Intumescência

CMCNa	HEC	Ácido Cítrico	Sorbitol	Razão reticulação	
100%	0%	-	-	6 horas	horas
2%		0,04%	4%	nr	
2%		0,02%	4%	nr	
2%		0,01%	4%	nr	

nr = não reticulado

A maior taxa de intumescência está associada com um tempo de reticulação de 13 horas e a concentração de ácido cítrico de 0,02%. Além disso, altas concentrações de ácido cítrico com menor tempo de reticulação levam a razões de intumescência igualmente satisfatórias, embora a reação seja muito rápida e menos fácil de controlar.

Finalmente, a possibilidade de aumentar o razão de intumescência através da criação de porosidade no material para promover as propriedades de absorção foi avaliada. Para esse propósito, a amostra g31, submetida a reticulação por 12 horas, foi deixada intumescer em água destilada por 24 horas e depois seca por inversão de fases em acetona. Com esta técnica, uma razão de intumescência de 200 foi obtida.

Exemplo 3 - Intumescência de um Hidrogel de Polímero Comestível em Fluido Gástrico Simulado SGF e Misturas de SGF/Água

Este exemplo descreve uma avaliação do hidrogel de polímero comestível superabsorvente denotado hidrogel de polímero comestível B no Exemplo 2 em intumescência *in vitro* e experimentos que entram em colapso em vários meios a 37°C.

Cinética de Intumescência (em 100% de SGF) a 37°C

100 mg do hidrogel de polímero comestível seco foram imersos em um ou outro de fluido gástrico simulado

("SGF") ou uma mistura de SGF e água e deixados intumescer até que uma condição de equilíbrio foi alcançada. O SGF foi preparado de acordo com os procedimentos de Soluções e Testes USP. A razão de intumescência em cada fluido foi determinada em vários pontos do tempo. Os resultados constam nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Intumescência do hidrogel de polímero comestível B seco em 100% de SGF a 37°C.

Tempo de Intumescência (min)	Razão de Intumescência (g/g)
15	15,4
30	15,6
60	16,2
90	15,1

Tabela 6. Intumescência do Hidrogel de Polímero Comestível B em uma Mistura de SGF e Água (1:8) a 37°C.

Tempo de Intumescência (min)	Razão de Intumescência (g/g)
15	78,8
30	84,6
60	88,6
90	79,3

Cinética de Colapso (com adição de SGF) a 37°C

Para simular o efeito da digestão em um hidrogel de polímero comestível hidratado, o hidrogel polímero comestível intumescido de cima (Tabela 6 SGF / água), após 60 minutos, 100% de SGF foi adicionado lentamente para colapsar as partículas de gel. A razão de intumescência foi

monitorada em função do volume acumulado de SGF adicionado. Os resultados constam na Tabela 7.

Tabela 7. Razão de Intumescência em Função do Volume Acumulado de SGF Adicionado

SGF adicionado (mL)	Razão de Intumescência (g/g)
0	88,8
8	23,1
30	22,6
50	23,1
75	17,1

5 **Cinética de Intumescência (em 1:8 SGF/água),**
colapso (no SGF) e Reintumescência (em Fluido Intestinal
Simulado)

Os experimentos foram conduzidos pelo monitoramento da taxa de intumescência através de um ciclo
 10 completo de intumescência em 1:8 SGF / água, colapsando no
 SGF, e re-intumescência (então degradação) no fluido
 intestinal simulado (SIF), tudo a 37°C. Os experimentos
 realizados e os resultados são apresentados na Tabela 8,
 para a cinética de re-intumescência/degradação. Os valores
 15 de pH são dadas quando disponíveis.

Tabela 8. Cinética de Intumescência em SGF/água, Colapso em SGF e reintumescência em SIF

xpt.	ntumescên cia em GF/água 60-min	olapso em 0-mL de SGF	Re- intumescência/Degradação em SIF
------	--	---------------------------------	---

	azão de ntumescên cia	azão de ntumescên cia	0min	5min	0 min	20 min
	5,5 H 4,82	0,7 H 1,76		1,2	7,3	
	5,3	9,5 H 1,75	2,6			0,5

Conclusões

Este hidrogel de polímero comestível intumescer cerca de 15 vezes em fluidos gástricos simulados (pH 1,5) e 85X em um fluido gástrico simulado / mistura de água (pH 3).

Isso indica que o hidrogel de polímero comestível tem uma correlação de pH / intumescência onde o pH abaixo de 3 (pKa da CMC é ~3,1), haverá um intumescência limitada do hidrogel de polímero comestível devido à ausência do efeito de Donnan. O polímero também pode intumescer no pH aumentado do suco entérico simulado.

Exemplo 4 - Método Preparativo Geral para Carboximetilcelulose Reticulada com Ácido Cítrico

A síntese alternada de um hidrogel de polímero comestível que consiste me carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico foi investigada. Estes métodos preparativos diferiram dos estabelecidos acima em relação à concentrações de polímero de partida, processo de reação de reticulação (mudando de 100°C sob vácuo para 80°C em

atmosfera de ar); procedimentos de lavagem e procedimentos secagem. Neste exemplo, o procedimento de síntese geral é descrito, seguido por uma série de exemplos.

Matérias-primas

5 Todos os materiais usados são de grau alimentício e estão atualmente em uso para uma ampla faixa de preparação de alimentos. Uma lista das aplicações mais comuns para as matérias-primas usadas na preparação é fornecida abaixo:

10 1. Celulose (CAS # 9004-32-4, E466):

 As principais áreas de aplicações para a celulose estão em produtos lácteos congelados, ração animal, produtos de panificação, bebidas, alimentos de baixa caloria, produtos instantâneos e molhos para salada. A
15 celulose é também usada na indústria farmacêutica e de cosméticos e produtos para cuidados pessoais. Permite o controle da viscosidade e reologia e é usada como um agente de suspensão e ligação. Devido às suas propriedades hidrofílicas, a celulose também é usada para retenção de
20 água nos alimentos. Além disso, inibe o crescimento de cristal, e na forma de filme é forte e resistente. Nos exemplos a seguir, o polímero de celulose usado é o sal de Carboximetilcelulose de sódio (CMCNa), que é um aditivo alimentar.

25 2. Ácido Cítrico (CAS # 77-92-9, E330):

 Como um aditivo alimentar, o ácido cítrico é usado como um aromatizante e conservante em alimentos e bebidas, principalmente em refrigerantes. O ácido cítrico é reconhecido como seguro para uso em alimentos por todas as
30 principais agências de regulamentação alimentar nacionais e internacionais. É naturalmente presente em quase todas as formas de vida, e o excesso de ácido cítrico é facilmente metabolizado e eliminado do corpo.

3. Sorbitol (CAS # 50-70-4, E420):

O sorbitol é um álcool poliídrico solúvel em água com um sabor doce e alta estabilidade (além de propriedades de umectação e plastificação). É usado na fabricação de pasta de dente, formulações farmacêuticas tônicas / líquidas, produtos cosméticos como cremes para o rosto e loções. Tem uma ampla faixa de aplicações. As principais utilizações são em creme dental, cosméticos, cremes, loções e colônias, que se tornaram produtos de consumo cotidiano da sociedade moderna. No setor farmacêutico é usado em xaropes de vitaminas, xaropes para tosse, componente de comprimido, entre outros. O sorbitol é também matéria-prima para a produção de vitamina C e também tem aplicações em produtos alimentares, de condicionamento de tabaco, papéis de alta qualidade, etc..

Preparação da Solução

A primeira etapa da síntese de hidrogel é a mistura das matérias-primas. As matérias-primas são carboximetilcelulose de sódio (CMCNa; polímero), ácido cítrico (reticulador) e sorbitol (espaçador molecular / físico). Embora a solubilidade do ácido cítrico e sorbitol seja muito alta em soluções aquosas, problemas ocorrem com carboximetilcelulose de sódio. Há muitos procedimentos que podem ser usados para acelerar a dissolução de CMCNa e alguns deles estão descritos abaixo.

1. Molhar as matérias-primas (em especial, CMCNa) com um álcool (etanol, metanol ou álcool isopropílico), antes da adição de água. Este procedimento reduz a taxa de hidratação na primeira etapa da mistura e evita a formação de coágulos). Quando uma solução homogênea (entre álcool e água) é alcançada dentro dos grãos, a CMCNa começa a absorver água e se dissolve rapidamente.

2. Molhar a CMCNa com água, misturando

rapidamente para evitar a formação de coágulos. A adição de uma pequena quantidade de ácido acético em água pode melhorar a taxa de dissolução da celulose (pH de 3,74 é alcançado pela adição de 25 ml de ácido acético glacial em 100 ml de água purificada).

3. Manter o tanque a 10°C em mistura constante permite rápida dissolução de CMCNa.

Apenas algumas horas (normalmente em torno de 6 h) são necessárias para dissolver completamente a CMCNa usando uma combinação das técnicas 1 e 4 acima (sem o uso de ácido acético).

Processo de Secagem da Solução

A solução preparada no estágio anterior foi seca em um filme úmido. O estágio de secagem é importante para controlar as propriedades finais dos hidrogéis. A reticulação de celulose ocorre por meio de uma reação de equilíbrio com uma produção de água como subproduto da reação. Isto significa que a reação só ocorre quando a umidade no interior do material está abaixo de um determinado valor. Por esta razão, a solução inicial é vertida em um recipiente plano para se transformar em um filme. A espessura do filme é outro parâmetro importante para controlar a modulação da velocidade de evaporação de água e material de cinética de reticulação. A temperatura de secagem deve ser inferior a 45 °C, e um condensador de água (para eliminar a umidade da câmara de secagem) pode ajudar a acelerar o processo.

Estágio de Reticulação

A reação de reticulação de filmes ocorre quando a temperatura do material se eleva acima da temperatura da formação de intra-lactona do ácido cítrico (em torno de 60°C). Parâmetros importantes são: espessura do filme, umidade do ar e material, tempo e temperatura.

Estágio de Lavagem

O estágio de lavagem, em combinação com a secagem do material, é uma parte importante do processo. O termo "lavagem" geralmente indica a ação de remover impurezas a partir de um material, mas assume um significado diferente no caso de um hidrogel. De fato, é neste estágio que as propriedades finais de um hidrogel são controladas. Quando um hidrogel reticulado é colocado em uma solução de água, o mesmo começa a intumescer até o equilíbrio com a solução ao redor. A rede de hidrogel é capaz de liberar todos os materiais de partida que não reagiram. Por esta razão, o meio de lavagem deve ser alterado várias vezes (aproximadamente 3). A lavagem do hidrogel em uma mistura de água e um álcool (etanol ou metanol) acelera a fase de lavagem e reduz significativamente o volume de solvente requerido. Isto afeta significativamente o custo de gerenciamento da segurança na linha de produção.

Estágio de Secagem

O estágio de secagem afeta significativamente as propriedades finais de hidrogel (rendimento e razão de intumescência). Uma série de métodos de secagem pode ser aplicada. Uma delas é a extração da água por meio de procedimento de inversão de fase em um não solvente (acetona, por exemplo) para a rede de hidrogel. Vários estudos confirmam que o método de inversão de fase é provavelmente o mais adequado para a produção de um hidrogel com melhores propriedades de intumescência. Por outro lado, este método é menos eficiente em termos de custos operacionais relacionados com o procedimento de controle de segurança. A evaporação da água é menos cara, mas a capacidade final de intumescência do material é, em geral, mais baixa. Este comportamento diferente foi atribuído a um efeito de retenção de água por capilaridade

diferente associado com uma microporosidade diferente, que no caso de inversão de fases é maior e interligada (material esponjoso), enquanto que com a secagem com ar é muito menor (material em volume).

5 Uma terceira possibilidade é a de lavagem parcial do filme reticulado com uma mistura de água e metanol, e posterior secagem por inversão de fases em acetona. Este procedimento tem a dupla vantagem de obter um hidrogel de alto desempenho (em termos de capacidade de intumescência) e um custo de processamento baixo, devido ao menor volume do hidrogel parcialmente intumescido a ser secado.

Exemplos 5 a 15 - Produção de Hidrogel

Os Exemplos 5 a 15 abaixo referem-se a vários grupos de hidrogéis, que diferem em termos de um ou mais concentrações de CMCNa de partida, concentração de sorbitol, tempo de reticulação, os procedimentos de lavagem e secagem. As sínteses de cada exemplo, referem-se à mesma síntese, em que apenas o tempo do reticulação é alterado.

Exemplo 5

20 **A:** CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 60 min a 80°C (pressão ambiente).
Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

25 Secados em acetona.

Razão de Intumescência no Fluido Gástrico Simulado (SGS), após 15 min = 33,16.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 30,46.

30 Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 49,38.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 33,98.

B: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a
5 noite.

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min =
32,38.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 29,5.

10 Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 28,4.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min =
26,2.

C: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

15 Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a
noite.

Secados em acetona.

20 Razão de Intumescência em SGF após 15 min =
23,14.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min =
24,46.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min =
25 18,94.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min =
17,7.

D: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

30 Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a
noite.

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min =
24,54.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min =
5 23,22.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min =
26,16.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min =
23,06.

10

Discussões

Pode-se observar que o aumento do tempo de reticulação e, portanto, a extensão da reticulação, diminui o razão de intumescência, em média, conforme o esperado. É interessante notar que quando a temperatura do reticulação é reduzida de 100°C sob vácuo para 80°C em atmosfera de ar, a sensibilidade da diferença de capacidade de intumescência entre as amostras reticuladas em tempos diferentes (60, 90, 120, 150 min) muda ligeiramente. É interessante notar que a água corrente foi usada para sintetizar e lavar todas as amostras de hidrogel neste exemplo. A água corrente de lavagem geralmente diminui a capacidade de intumescência do produto final em cerca de 20%, e a mesma síntese pode ser realizada usando água deionizada para um melhor desempenho em termos de capacidade de intumescência do produto final.

25

Exemplo 6

A: CMCNa 3%; sorbitol 9%; ácido cítrico 0,15%
(5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 60 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavada em água corrente (700 ms) durante a noite.

30

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 60,1.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min =
63,8.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 71,42.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 65,26.

5 **B:** CMCNa 3%; sorbitol 9%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).
Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

10 Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 73,5.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 81,62.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 64,6.

15 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 63,14.

C: CMCNa 3%; sorbitol 9%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa)

20 Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

Secados em acetona.

25 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 47,86.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 42,14.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 49,5.

30 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 42,58.

D: CMCNa 3%; sorbitol 9%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 150 min a 80°C (pressão

ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

Secados em acetona.

5 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 53,32.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 63,96.

10 Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 61,28.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 68,88.

Discussões

As sínteses neste exemplo são iguais às do Exemplo 5, exceto para a quantidade de espaçador (sorbitol) usada, a qual foi aumentada de duas a 3 vezes a quantidade de CMCNa (9%). Um aumento na capacidade de intumescência foi observado para todas as amostras para todos os tempos de reticulação, confirmando, assim, que um aumento na distância média entre as cadeias poliméricas durante a estabilização química diminui a resposta (entrópica) elástica para a intumescência da rede macromolecular. Os melhores resultados em termos de capacidade de intumescência foram obtidos através de amostras reticuladas para 60 e 90 min. Amostra 8, enquanto mostra uma capacidade de intumescência levemente menor, aparentou ser muito estável após um longo tempo na SGF (120 min), sempre aumentando a sua capacidade de intumescência no tempo. As propriedades reológicas aparentaram ser boas e não foi observada a lixiviação do gel.

Exemplo 7

A: CMCNa 3%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

- Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente)
- Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.
- 5 Secados em acetona.
- Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 98,3.
- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 98,68.
- Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 109,46.
- 10 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 91,42.
- B:** CMCNa 3%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).
- 15 Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).
- Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.
- Secados em acetona.
- 20 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 55,5.
- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 64,42.
- Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 70,12.
- 25 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 92,94.
- C:** CMCNa 3%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).
- Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).
- 30 Perada em secagem=7-10%
- Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 47,14.

5 Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 55,84.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 59,84.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 60,9.

10

Discussões

As sínteses deste exemplo foram caracterizadas pela concentração de espaçador aumentada (sorbitol 12%). Isso foi feito tendo avaliado uma sensibilidade significativa, em termos da capacidade de intumescência do produto final, para a concentração de espaçador na mistura reacional. Amostra A, reticulada por 90 minutos, mostrou o melhor desempenho, indo até quase uma razão de intumescência de 109 em SGF após 60 min. O aumento adicional do tempo de reticulação para 120 e 150 minutos, diminuiu significativamente a capacidade de intumescência dos produtos finais, mostrando, assim, uma maior sensibilidade para o tempo de reticulação para a síntese de neste exemplo, quando comparado com os Exemplos 5 e 6.

Exemplo 8

25

A: CMCNa 6%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,3% (5% p/p de CMCNa) + ácido acético glacial 25 mL / 100 mL de água (pH 3,76)

Reticulados por 60 min a 80°C (pressão ambiente).

30

Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 62,4.

- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 61,74.
- Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 72,92.
- 5 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 65,58.
- B:** CMCNa 6%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,3% (5% p/p de CMCNa) + ácido acético glacial 25 mL / 100 mL de água (pH 3,76).
- 10 Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).
Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.
Secados em acetona.
- 15 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 52,62.
Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 56,70.
Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 59,9.
Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 55,54.
- 20 **C:** CMCNa 6%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,3% (5% p/p de CMCNa) + ácido acético glacial 25 mL / 100 mL de água (pH 3,76).
- 25 Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).
Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.
Secados em acetona.
- 30 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 31,16.
Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 37,96.
Razão de Intumescência em SGF após 60 min =

39,72.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 35,54.

D: CMCNa 6%; sorbitol 12%; ácido cítrico 0,3% (5% p/p de CMCNa) + ácido acético glacial 25 mL / 100 mL de água (pH 3,76).

Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 ms) durante a noite.

Secados em acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 26,42.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 30,26.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 27,1.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 25,32.

Discussões

O ácido acético foi adicionado à mistura reacional de partida de síntese deste exemplo, para mudar o pH da solução para 3,76 e melhor dissolver em maior concentração de polímero (6% de celulose). A quantidade de sorbitol usada nesta síntese é sempre o dobro em relação a CMCNa (12%), e a concentração de ácido cítrico foi sempre de 5% do CMCNa para todas as amostras.

O primeiro resultado relevante foi que não apenas a dissolução do CMCNa completo e fácil de alcançar, mas também uma rede reticulada estável foi obtida. Além disso, o razão de intumescência do material foi significativa, com um máximo de aproximadamente 73 para a amostra reticulada por 60 minutos e mantida em SGF por 60 minutos. Notavelmente, o aumento do tempo de reticulação produz uma

diminuição concomitante na razão de intumescência; esta redução aparentou ser muito boa, portanto, não mostrando uma alta sensibilidade às variações do tempo de reticulação.

5

Exemplo 9

A: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15% reticulado por 60 min a 80°C (pressão ambiente).

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 22,66.

10

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 22,08.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 22,56.

15

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 20,74.

B: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 17,3 (± 5%).

20

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 16,38 (± 5%).

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 16,76 (± 5%).

25

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 15,8 (± 5%).

C: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).

30

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 13,06.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 13,4.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 14,26.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 12,94.

D: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.
Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 12,74.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 13,26.

Razão de Intumescência em SGF após 60 minutos = 13,8.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 13,02.

Discussões

Com o objetivo de avaliar a remoção dos estágios de secagem com acetona e água de lavagem, as amostras do Exemplo 9 foram produzidas com a mesma composição do Exemplo 5, mas eliminando essas duas etapas. Assim, as amostras foram reticuladas em tempos diferentes, e o pó seco resultante foi usado diretamente para os estudos de intumescência. O resultado não foi bom, com uma razão de intumescência não superior a 22 na melhor caso. Isso sugere que pelo menos um dos dois estágios, secagem com acetona e lavagem, é necessário obter um produto com propriedades de intumescência desejadas. Isto é provavelmente devido a uma combinação de efeitos, incluindo a microestrutura (de uma microporosidade conectada a um material volumoso), a presença de impurezas não reagidas (que também podem ter um efeito colateral adicional do aumento do reticulação durante o tempo de armazenamento, devido às reações de estado sólido), etc.

Exemplo 10

A: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

- Reticulados por 60 min a 80°C (pressão ambiente).
- Lavados em água corrente (700 s) durante a noite.
Secados em atmosfera de ar a 45 °C.
- 5 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 43,52.
- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 41,44.
- 10 Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 59,06.
- Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 58,36.
- B:** CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.
Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).
Lavados em água corrente (700 s) durante a noite.
Secados em atmosfera de ar a 45 °C.
- 15 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 57,45.
- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 45,72.
- 20 Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 50,7.
- Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 55,86.
- C:** CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.
Reticulados por 120 min a 80°C (pressão ambiente).
- Lavados em água corrente (700 s) durante a noite.
Secados em atmosfera de ar a 45 °C.
- 25 Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 51,94
- 30 (± 5%).
- Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 74,4 (± 5%).
- Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 74,76

($\pm$ 5%).

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 85,9

($\pm$ 5%).

D: CMCNa 3%, sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

5 Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente (700 s) durante a noite.

Secados em atmosfera de ar a 45 °C.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 91,5.

10 Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 96,54.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 98,24.

15 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 95,98.

Discussões

As amostras deste exemplo foram preparadas para avaliar a remoção apenas do estágio de secagem com acetona, uma vez que é o mais cara, tanto em termos de custos quanto em questões de segurança relacionadas à produção. As amostras foram preparadas de novo na mesma composição e com o mesmo procedimento do Exemplo 5, mas o estágio de secagem foi removido. As amostras foram lavadas em água após o reticulação e dessecadas em atmosfera de ar a 45 °C.

25 Os resultados parecem ser muito interessantes. Na verdade, a capacidade de intumescência é surpreendentemente mais alta, com uma taxa máxima de intumescência superior a 90 para o exemplo, 23, ainda obtido usando apenas água corrente para lavar e apenas uma concentração dupla de sorbitol em relação à CMCNa. Além disso, vale notar que o processo de secagem com ar vai acrescentar um custo de energia para todo o processo, relacionado à remoção de aquecimento e umidade, que na secagem com acetona não

30

estava presente, tendo sido substituído pela inversão de fases termodinâmica. O custo adicionais do consumo de energia é menor que o do controle com acetona, tanto em termos de custos quanto de procedimentos de segurança envolvidos, incluindo o controle de traços de solvente no produto final seco.

Exemplo 11

A: CMCNa 3%; Sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

10 Lavados em metanol/água destilada (70%/30%) três vezes (por aproximadamente 24 horas).

Secados durante a noite em estufa a 45 °C.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 19,12.

15 Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 23,96.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 23,12.

20 Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 24,30.

B: CMCNa 3%; Sorbitol 6%; ácido cítrico 0,15%.

Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

25 Lavados em metanol/água destilada (70%/30%) três vezes (por aproximadamente 24 horas).

Secados durante a noite em estufa a 45°C.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 21,06.

30 Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 20,28.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 19,09.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min =

21,76.

Discussões

Exemplos deste exemplo foram sintetizadas sem a secagem com acetona. O metanol também foi adicionado à água durante o estágio de lavagem, a fim de reduzir significativamente o volume de água usada durante o estágio de lavagem e ainda purificar o material antes do estágio de secagem final. A capacidade de intumescência em SGF foi verificada ser muito baixa. No entanto, ela pode ser melhorada pela mudança da mistura da composição. A questão relevante é o alcance de um hidrogel, com boas propriedades mecânicas e uma configuração de rede estável.

Exemplo 12

A: CMCNa 3%, sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15%.
Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em metanol/água destilada (70% / 30%) três vezes (~ 24h).

Secados durante a noite em estufa a 45°C.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 24,02.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 24,70.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 24,11.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 25,73.

B: CMCNa 3%, sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15%.
Reticulados por 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em metanol/água destilada (70%/30%) três vezes (~ 24h).

Secados durante a noite em estufa a 45°C.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min =
22,80.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min =
27,10.

5 Razão de Intumescência em SGF após 60 min =
26,50.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min =
28,11.

Discussões

10 Estas amostras a partir deste exemplo foram obtidas com o mesmo procedimento como no Exemplo 11, mas com uma concentração aumentada de espaçador. Um ligeiro aumento na capacidade de intumescência foi observado.

Exemplo 13

15 **A:** CMCNa 3%, sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em metanol/água destilada (70%/30%) três vezes (por ~ 24h).

20 Secados/lavados em acetona 100% por 2 vezes, em seguida, secados em estufa (45°C) por 3h para a remoção completa de acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min =
75,38.

25 Razão de Intumescência em SGF após 30 min =
76,67.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min =
124,20.

30 Razão de Intumescência em SGF após 120 min =
138,60.

B: CMCNa 3%, sorbitol 12%; ácido cítrico 0,15% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 150 min a 80°C (pressão

ambiente).

Lavados em metanol/água destilada (70%/30%) três vezes (por ~ 24h).

Secados/lavados em acetona 100% por 2 vezes, em seguida, secados em estufa (45°C) por 3h para a remoção completa de acetona.

Razão de Intumescência em SGF após 15 min = 61,73.

Razão de Intumescência em SGF após 30 min = 80,47.

Razão de Intumescência em SGF após 60 min = 99,86.

Razão de Intumescência em SGF após 120 min = 116,4.

15 **Discussões**

Aqui, o estágio de lavagem foi realizado em uma mistura de metanol e água. Após a lavagem, o material foi dessecado diretamente em acetona, sem qualquer estágio de lavagem em água. Como o material estava em um estado parcialmente intumescido antes do processo de dessecação com acetona, o volume de acetona necessário para a dessecação foi baixo e os custos associados às questões de segurança e gerenciamento do processo foram baixas. Por sua vez, o desempenho do produto, em termos de capacidade de intumescência final foi excelente.

Exemplo 14

CMCNa 3%; Sorbitol 6% e ácido cítrico 0%.

25ml de ácido acético para 100ml de água (pH ~ 3,74).

30 Reticulados por 30, 60, 90 ou 150 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água destilada por três vezes (cerca de 24h).

Razão de Intumescência após 15 min = na.
 Razão de Intumescência após 30 min = na.
 Razão de Intumescência após 60 min = na.
 Razão de Intumescência após 120 min = na.
 (na = não intumescceu).

Discussões

Essa amostra foi sintetizada sem o uso de ácido cítrico, e esta síntese foi realizada com o objetivo de demonstrar que nenhuma reticulação é conseguida sem o reticulador. Esta hipótese foi demonstrada pelo fato de que o material se dissolve quando imerso em água após a dessecação

Exemplo 15

A: CMCNa 6%; Sorbitol 18%, ácido cítrico 0,3% (5% p/p de CMCNa).

Reticulados por 90 min a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente seguidos pela dessecação em acetona e finalmente secados em atmosfera de ar a 45°C.

Razão de Intumescência em SGF/água 1/8 após 30 min = 94.

Razão de Intumescência em SGF / água 1/8 após 60 min = 98.

Módulo elástico de 1% de CMC / CA em SGF / água 1/8 a 10 rad / s = 1238 Pa.

Viscosidade de 1% de CMC / CA em SGF / água 1/8 a 0.5 s⁻¹ = 68.

B: CMCNa 6%; Sorbitol 18%, ácido cítrico 0,06% (1% p/p de CMCNa).

Reticulados por 18 h a 80°C (pressão ambiente).

Lavados em água corrente seguidos pela dessecação em acetona e finalmente secados em atmosfera de ar a 45°C.

Razão de Intumescência em SGF / água 1/8 após 30 min = 100.

Razão de Intumescência em SGF / água 1/8 após 60 min = 105.

Módulo elástico de 1% de CMC / CA em SGF / água 1/8 a 10 rad / s = 1300 Pa.

5 Viscosidade de 1% de CMC / CA em SGF / água 1/8 a 0.5 s^{-1} = 140.

Exemplo 16 - Teste de Estabilidade do hidrogel de polímero comestível

10 As amostras de hidrogéis de polímeros comestíveis preparadas pelo método do Exemplo 15B foram colocadas em frascos fechados a temperaturas elevadas e à temperatura ambiente. Para cada amostra, a intumescência do hidrogel em SGF:água (1:8) foi medida em pontos de tempo predeterminados. Os resultados mostrados abaixo indicam que
15 o hidrogel de polímero comestível é estável à temperatura ambiente e temperaturas elevadas.

6 dias a **25°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 102

12 dias a **25°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 107
20

20 dias a **25°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 104

25 dias a **25°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 99
25

3 dias a **70°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 87

6 dias a **70°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 75

10 dias a **70°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 82
30

20 dias a **70°C** - intumescência em SGF/água 1/8 = 81

25 dias a 70°C - intumescência em SGF/água 1/8 =
79

**Exemplos 17 a 23 - Alimentos Modificados e
Produtos Alimentícios**

5 A presente invenção abrange alimentos e produtos
alimentícios que são preferencialmente capazes de
proporcionar saciedade e/ou fornecer uma porção da dose
diária recomendada de vitaminas e minerais, conforme
estabelecido pelo Departamento de Agricultura dos EUA. Cada
10 um desses alimentos é composto por carboximetilcelulose
reticulada com ácido cítrico ("hidrogel de CMC/CA").

Exemplos de alimentos no âmbito dos cinco grupos
listados abaixo são apresentados para ilustrar as
diferentes aplicações da presente invenção.

15 Massas
Barras alimentícias
Cereais quentes e frio
Pães e bolos
Bebidas

20 Em um tipo de preparação, o hidrogel de polímero
comestível dentro do alimento intumesce, quer durante a
preparação dos alimentos (por exemplo, pastas, iogurtes,
sobremesas, bebidas) ou no estômago / trato
gastrointestinal (barras alimentícias, flocos de milho). Em
25 um segundo tipo de preparação, o hidrogel é formado durante
o processo de processamento de alimentos (massas, pães).

**Exemplo 17 - Barras Alimentícias Nutricionais
Modificadas**

30 Esta parte da presente invenção fornece um lanche
nutritivo que é capaz de proporcionar saciedade e inclui
uma porção da dose diária recomendada de todas as vitaminas
e minerais, conforme estabelecido pelo Departamento de
Agricultura dos EUA.

A barra nutricional contém um hidrogel de polímero comestível que não é degradado no estômago. Quando ela intumescce no estômago, ela fornece saciedade devido a meios mecânicos. Após a ingestão e contato com o fluido gástrico ou uma combinação de fluido gástrico e água, o hidrogel de polímero comestível vai intumescer. Assim, o volume do estômago ocupado pelo hidrogel pode ser significativamente maior do que o volume do hidrogel de polímero comestível ingerido pelo sujeito. Os hidrogéis de polímeros comestíveis da invenção também podem ter o volume e/ou exercer pressão sobre a parede do intestino delgado, pelo deslocamento do estômago para o intestino delgado e intumescência.

A. Barra Rica em Proteína

Ingredientes:

- 2 xícaras de aveia em flocos.
- 1 1/2 xícaras de leite desnatado em pó.
- 7 g de hidrogel de polímero comestível (preparado no Exemplo 10D).
- 4 colheres de chocolate de baixo carboidrato ou pó de proteína de baunilha.
- 1 xícara de xarope extraído da seiva do bordo sem açúcar.
- 2 claras de ovos batidas.
- 1 / 4 xícara de suco de laranja.
- 1 colher de chá de baunilha.
- 1 / 4 c. compota de maçã natural.
- 1. Preaquecer o forno a 325°F e pulverizar uma forma de assar ou assadeira de 9x12 com spray antiaderente.
- 2. Misturar a aveia, leite em pó e proteína em pó em uma tigela e misturar bem.
- 3. Em outra tigela, misturar as claras de ovo, suco de laranja, maçã compota, e o xarope sem açúcar e

misturar bem.

4. Agitar a mistura líquida nos ingredientes secos até misturar bem. A consistência será espessa e semelhante à massa de biscoito.

5 5. Adicionar o hidrogel de polímero comestível e homogeneizar durante 5 min.

6. Espalhar a massa em forma e assar até que as bordas estejam nítidas e douradas.

7. Cortar em 10 barras e guardar em recipiente
10 hermético ou congelar.

B. Barra Magra

Ingredientes:

1 xícara de amêndoas ou manteiga de amendoim.

3/4 xícara de mel.

15 1/2 colher de chá de extrato de baunilha.

1/4 colher de chá de canela.

2 xícaras aveia tradicional.

1 xícara de amêndoas em pedaços torradas.

5 g de hidrogel de polímero comestível (preparado
20 no Exemplo)10D.

1/4 a 1/2 xícara de passas ou outra fruta seca.

1. Preaquecer o forno a 350°F. Pulverizar uma forma de 9 polegadas quadradas com spray de cozinhar de canola.

25 2. Combinar a manteiga de amêndoa, o mel em uma panela de fundo grosso em fogo médio-alto. Misturar bem até derreter - três a cinco minutos.

3. Mexer a baunilha e canela.

4. Adicionar aveia, amêndoas e passas.

30 5. Adicionar o hidrogel de polímero comestível e misturar por 5 minutos.

6. Assar por 15 minutos. Deixe esfriar completamente e cortar em nove quadrados iguais.

C. Hidrogel de Polímero Comestível Revestido

1. 100 g de hidrogel de polímero comestível como preparado no Exemplo 10D foram colocados em um leito fluidizado Worcester e uma solução de acetoglicerídeo é pulverizada sobre as partículas poliméricas e deixa-se secar.

2. Partículas de hidrogel de polímero comestível (200 a 600 μm), açúcar, sólidos de leite desnatado e caseinato de sódio são misturados em um misturador Hobart de 3 quartos mantido a 120°F. Gordura, preaquecida a aproximadamente 140°F é adicionada à mistura seca e a mistura foi mantida por 15 minutos, usando um agitador de massa em baixa velocidade.

D. Barras de Granola sem assar

15 Ingredientes:

1 / 2 c. de açúcar mascavo firmemente embalado.

1 / 2 c. xarope de milho light.

1c. de manteiga de amendoim.

1 colher de chá baunilha.

20 1 1/2 c. aveia em flocos de cozimento rápido.

1 1/2 c. cereal de arroz crocante.

10 g de hidrogel de polímero comestível revestido (preparado no Exemplo 10D) com faixa de tamanho de partícula de 200 a 1000 μm .

25 1 c. Passas.

1/2 c. de coco.

1/2c. nozes de girassol.

2 colheres de sopa de sementes de gergelim.

30 1. Em uma panela média, misturar o açúcar mascavo e xarope de milho. Levar ao fogo até ferver, mexendo constantemente.

2. Retirar do fogo, misturar a manteiga de amendoim e a baunilha, misturar bem.

3. Adicionar a aveia, cereais, hidrogel de polímero comestível, passas, coco, nozes de girassol e gergelim. Misturar bem.

4. Pressionar em forma de 9 polegadas quadradas sem untar. Resfriar. Cortar em 20 barras.

As partículas foram cobertas com o xarope de milho e gorduras e não intumesceram. Depois de uma semana à temperatura ambiente, a barra foi analisada, e parecia que o hidrogel de polímero comestível não intumescceu. A barra com o hidrogel de polímero comestível e uma barrra sem o hidrogel de polímero comestível foram colocadas em um copo de água (150 ml). A barra sem o hidrogel de polímero comestível desintegrou após 1 h, a água estava fluindo livre. Por outro lado, a barra com as partículas de hidrogel de polímero comestível desintegrou, as partículas de hidrogel de polímero comestível intumesceram para mais de 200 vezes e a água tornou-se viscosa.

E. Barras de Cereal Preenchidas com Morango

Prepare o recheio de morango;

20 2 1/2 xícaras de morangos com casca
grosseiramente picados.

1/2 xícara de açúcar.

2 1/2 colheres de sopa de amido de milho.

3/4 c. de manteiga amolecida.

25 1 c. de açúcar mascavo.

2 c. de farinha para qualquer finalidade.

1/2 colher de chá bicarbonato de sódio para assar.

1 1/2 c. cereal de granola.

30 10 g de hidrogel de polímero comestível revestido
(preparado no Exemplo 10D).

Instruções

1. Levar todos os ingredientes para ferver em uma

panela pequena pesada, mexer constantemente e esmagar as bagas ligeiramente com as costas da colher

2. Ferver 2 minutos para engrossar, mexendo constantemente (mistura vai ser um pouco volumosa).

5 3. Creme de manteiga e açúcar. Misture a farinha e o bicarbonato de sódio. Adicione à mistura cremosa granola e polímero, misturar bem.

4. Bater levemente metade em forma de assar untada e enfarinhada 13 x 9 x 2 polegadas. Espalhar com
10 enchimento.

5. Adicionar 1 colher de sopa de água para a mistura do miolo de pão restante, polvilhar sobre o enchimento. Pressionar levemente com a mão fria e cortar em barras a quente. As sementes de morango mascararam a
15 sensação granular na boca do hidrogel de polímero comestível.

F. Barra de Granola com Pedacos de Chocolate contendo Hidrogel de Polímero Comestível

3 g de hidrogel de polímero comestível (tal como
20 preparado no Exemplo 10D) com tamanho de partícula 200 - 1000 µm.

5 g de chocolate (chocolate escuro, Hershey, PA).

O chocolate foi derretido em fogo baixo com um banho-maria e o hidrogel de polímero comestível com tamanho
25 de partícula de 200 a 600 µm foi misturado lentamente. Os óleos no chocolate revestiram as partículas e impediram a intumescência. Depois de criar uma mistura homogênea, o chocolate derretido contendo as partículas de hidrogel de polímero comestível foi vertido sobre um balcão de mármore
30 frio e formado em um cubo (2x1x1 cm). O cubo de chocolate foi colocado na geladeira durante a noite. Na manhã seguinte, o cubo foi cortado em pequenos pedaços de 2 a 3 mm de tamanho para preparar a barra alimentícia do

exemplo16D.

Depois de uma semana à temperatura ambiente, as partículas de chocolate foram analisadas, o hidrogel de polímero comestível não intumescceu. No entanto, após
5 esmigalhar os pedaços de chocolate e colocá-los na água, o hidrogel de polímero comestível intumescceu ~200 vezes.

Exemplo 18 - Barra Alimentícia Revestida

A barra alimentícia KelloggTM Special KTM (Kellogg NA Co., Battle Creek, Michigan) foi esmigalhada em pequenos
10 pedaços e os pedaços foram amaciados por aquecimento durante 10 minutos a 50°C. O hidrogel de polímero comestível preparado como no Exemplo 15B foi adicionado aos pedaços amaciados (3g de hidrogel de polímero comestível foram adicionado em 21g de pedaços de barra alimentícia). A
15 mistura foi amassada com a mão e moldada em uma barra. Depois que a barra resfriou, 10 g da barra foram colocados em um copo de água (200 ml). 10 g de uma barra original inalterada também foram colocados em um copo de água. A barra contendo hidrogel desintegrou dentro de um minuto e
20 após 8 min absorveu toda a água para formar um gel semissólido. A barra original ainda estava intacta depois de 10 min.

Exemplo 19 - Cereais Modificados

Flocos de Milho

25 Flocos de milho sem açúcar ou adoçados (farinha de milho, suco de frutas concentrado, sal do mar) são misturados com CMC / CA e a mistura é pulverizada com uma solução de açúcares, minerais, vitaminas, proteínas, aromatizantes e corantes para criar um revestimento sobre
30 os flocos de milho para permitir a ligação do hidrogel de polímero comestível com a superfície dos flocos.

As partículas de hidrogel de polímero comestível revestido quando colocadas no leite intumesceram

ligeiramente também devido às proteínas do leite, mas continuará a intumescer após exposição aos fluidos gástricos.

Cereal Granola

5 A CMC/CA é granulada para formar formas granulares ou predeterminadas, tais como formas de frutas secas, como passas, nozes ou qualquer outra forma. Os grânulos de CMC/CA são adicionados com açúcares, mel, xarope de bordo e outros adoçantes semissólidos são
10 misturados sob aquecimento leve com os grupos de cereais secos para formar grupos com o resfriamento à temperatura ambiente.

Os grupos de cereais típicos são feitos a partir de: trigo integral, açúcar, arroz, grãos integrais de
15 aveia, xarope de milho, flocos de trigo, farinha de arroz, mel, sal, xarope de açúcar mascavo, pedaços de trigo (farinha de trigo integral, amido de milho, farinha de milho, açúcar, sal fosfato trissódico, bicarbonato de sódio, corante), farinha de aveia, aromatizantes naturais e
20 artificiais, fosfato trissódico, corante, zinco e ferro (nutrientes minerais), Vitamina C (ascorbato de sódio), Vitamina B (niacinamida), Vitamina B6 (piridoxina), Vitamina B2 (riboflavina), Vitamina B1 (mononitrato de tiamina), Vitamina A (palmitato), Vitamina B (ácido
25 fólico), Vitamina B 12, Vitamina D, leite desnatado, sabor de amêndoa natural, farinha de nozes. Vitamina E (tocoferóis mistos) e BHT para preservar o frescor.

Os grupos de granola formados quando colocada no leite vai intumescer apenas lentamente devido às proteínas
30 do leite, mas continuará a intumescer após exposição a fluidos gástricos.

Cereal de Aveia

O cereal de aveia é misturado com CMC/CA não

revestida ou revestida antes de servir. As aveias em grãos são embebidas algumas horas em água fria, sal e xarope de bordo, noz moscada, canela do solo e gengibre do solo. A mistura é aquecida e cozida por até 90 minutos, e à mistura
5 quente os grânulos de CMC / CA são adicionados e deixados intumescer parcialmente antes de ser servir com creme, leite ou água adicional.

Exemplo 20 - Massa Modificada

Esta parte da presente invenção descreve um novo
10 tipo de macarrão composto de ingredientes de macarrões tradicionais e do hidrogel descrito acima, em concentrações que podem variar em função do conteúdo calórico do produto. Devido ao hidrogel não ser absorvido no trato gástrico, sua função será apenas a de aumentar o volume do produto. Esta
15 função de aumentar o volume será limitada em uma forma seca e mais acentuada no estado intumescido. O hidrogel vai apresentar este estado intumescido em dois casos: primeiro, quando em contato com líquidos (principalmente água e soluções de água) durante o cozimento e segundo, quando no
20 estômago e no intestino delgado (fluidos gástrico e intestinal).

Para esta aplicação particular, a capacidade de intumescência necessária do componente de hidrogel no produto final é menor quando comparada à mesma aplicação de
25 volume em cápsulas. Além disso, a quantidade de produto ingerido nesta aplicação pode ser significativamente maior. As propriedades reológicas do hidrogel (por exemplo, alta viscosidade, alta módulo G' , etc) são fatores-chave para a produção de um bom sabor e homogeneidade durante o
30 desenvolvimento do produto final.

A massa é geralmente associada à produção de diferentes tipos de massa, com diversas formas, tamanhos, tipos de aditivos e concentrações (por exemplo, de sêmola,

legumes, aromatizantes, etc.) O produto pode ser classificado em produção artesanal (em pequena escala, plantas e processos tradicionais, baixas pressões e tempos de produção elevados) ou em produção de larga escala (alta
5 pressão, baixo tempo de produção).

A produção de massa na forma seca requer equipamento adequado. O equipamento é constituído dos seguintes componentes: 1. um sistema específico para a dosagem volumétrica específica para esta aplicação e 2. um
10 banho cóclea para a mistura de todos os componentes do processo. A mistura de banho cóclea será realizada sob vácuo para a fabricação do produto sem ar e bolhas de ar em seu interior. Isto levará a um produto mais compacto e mais transparente e principalmente, um produto com uma cor mais
15 brilhante do que as misturas tradicionais.

A mistura de partida irá conter o CMCNa e ácido cítrico com a adição de farinha em uma concentração que pode ser controlada como uma função do conteúdo calórico desejado do produto final. O Sorbital não será adicionado
20 na mistura de partida, pois a farinha em si atua como um espessador molecular. Outros componentes, como legumes, temperos, azeite e outros alimentos também podem ser adicionados à mistura.

Uma vez que a farinha de sêmola é adicionada, a
25 massa amarelada coloidal de âmbar (mistura) é transferida em um cilindro com uma secção variável para moldar a mistura transferida. Depois da moldagem no formato desejado (por exemplo, espaguete, talharim, etc.), a próxima etapa é a dessecação, onde a quantidade total de umidade no produto
30 é reduzida para valores ligeiramente abaixo de 12,5% (umidade máxima permitida por lei). No caso de outros componentes alimentares serem adicionados, a cor e a umidade da massa resultante pode mudar de acordo com a cor

e a umidade dos alimentos adicionados.

A etapa de dessecação é a parte mais sensível de todo o processo. Ela permite o armazenamento prolongado do produto, estabiliza a qualidade do material, aumenta as características de sabor do produto, e cria um equilíbrio entre os componentes do produto de ótima qualidade. O processo de dessecação será realizado usando fornos tradicionais

Uma segunda abordagem para a produção de macarrão é semelhante à descrita acima, exceto pelo fato de que o hidrogel não é formado diretamente durante o processo de produção de macarrão, mas é sintetizada antes, de acordo com os Exemplos 4-13, e é então adicionada ao processo normal de produção de macarrão em uma concentração que pode ser modulada em função do conteúdo calórico desejado do produto final.

Dois exemplos, relacionados com estas duas abordagens diferentes, são descritos abaixo.

A. Espaguete - Formação de Hidrogel Durante o Cozimento

Ingredientes:

2 partes de farinha de sêmola.

1 parte de CMCNa.

Água (33% da mistura de farinha-CMC).

Ácido cítrico (5% da mistura CMC-farinha-água).

1. Inserir os componentes na extrusora, excluindo a água.

2. Adicionar água lentamente, nas diferentes etapas do processo de extrusão.

3. Extrudar a mistura em todo o molde.

4. Desidratar o produto extrudado a 45°C durante a noite.

B. Espaguete - Adição de Hidrogel Durante

o Processo

Ingredientes:

2 partes de hidrogel CMC CA (como o exemplo 12).

5 1 parte de farinha de sêmola.

Água (33% do conteúdo inicial da farinha).

1. Colocar a farinha na extrusora.

10 2. Adicionar água lentamente nas diferentes etapas do processo de extrusão.

3. Adicionar o hidrogel de polímero comestível na parte final do processo de extrusão.

4. Extrudar a mistura através do molde.

15 5. Desidratar o produto a 45°C durante a noite.

Exemplo 21 - Pão Modificado

Esta parte da presente invenção descreve um novo tipo de pão, e de dois tipos: pão leve e tipo "grissini". Aqui, o conceito de trabalho é semelhante
20 ao que foi descrito para o macarrão e aplicações barras alimentícias descritas acima. Um hidrogel absorvente é adicionado aos produtos do pão em diferentes concentrações para alcançar uma estrutura de compósito que será capaz de se assemelhar a estrutura e sabor de
25 pão normal, mas com a adição de um hidrogel capaz de intumescer uma vez no estômago.

A concentração de hidrogel no produto de pão será variável em função do conteúdo calórico desejado do produto final, e do efeito de saciedade a ser gerado. Opcionalmente, legumes, azeite, temperos e
30 outros alimentos podem ser adicionados para melhorar o sabor do produto final

A. Pão Leve

Ingredientes:

2 partes de farinha.

1 parte de CMC

Ácido cítrico (5% do CMC em peso).

5 Sal de sódio (5% da farinha em peso).

Água (40% da farinha em peso).

Azeite (5% da farinha em peso).

1. Misturar todos os ingredientes em condições ambientes sem água.

10 2. Adicionar água quente (37°C), enquanto se mistura.

3. Moldar a mistura coloidal na forma desejada.

15 4. Parar de misturar e manter em 37°C por 3 horas.

5. Cozinhar em forno a 250 °F por um tempo, dependendo das dimensões (1Kg de formato cilíndrico requer aprox. 1 hora).

B. Pão Grissini

20 Ingredientes:

400 g de farinha.

20g de fermento em pó.

1/2 colher de chá de extrato de baunilha.

200 ml de leite (37°C).

25 2 colheres de azeite.

1 colher de sal.

1. Misturar a farinha, CMC, ácido cítrico e sal.

30 2. Colocar a farinha e o sal em uma forma que forma um círculo.

3. Dissolver o fermento em pó no leite e colocá-lo no meio do círculo, juntamente com o azeite.

4. Misturar tudo até uma massa coloidal ser obtida.

5. Parar de mistura e deixar a massa coloidal durante 40 minutos a 37 °C.

5 6. Cortar e moldá-la em finas peças cilíndricas.

7. Cozinhar em forno a 200°C por 20 minutos.

Exemplo 22 - Bebidas Modificadas

10 Esta parte da presente invenção descreve um novo tipo de bebida capaz de fornecer água de longa duração e liberar mineral para o intestino delgado para a hidratação prolongada. Esse resultado é conseguido pela adição de microesferas de hidrogéis de polímero comestíveis intumescidos para a bebida. O hidrogel de
15 polímero comestível é ingerido junto com a bebida. Uma vez no intestino delgado, o líquido e o excesso de sais são liberados mediante um gradiente de concentração e eventualmente sendo expulsos com as fezes.

20 Para fornecer esse produto, a microesferas de hidrogel devem permanecer em uma forma seca no interior da garrafa, possivelmente armazenada sob a tampa. As microesferas de hidrogel são, opcionalmente, carregadas com aditivos, tais como proteínas, sais e/ou moléculas
25 destinadas a serem administradas por via oral. Um minuto antes de beber, o recipiente sob a tampa é quebrado, liberando o hidrogel de polímero comestível no líquido onde ele começa a intumescer. Os aditivos começarão a ser liberados, primeiro na massa líquida e,
30 em seguida, durante toda a passagem através do trato gastrointestinal).

A quantidade de hidrogel de polímero comestível armazenada muda em função do tempo de

hidratação e sal desejado e das concentrações de nutrientes. No entanto, a quantidade máxima de hidrogel de polímero comestível armazenado em garrafa será modulada de modo que não será capaz de absorver toda a fase líquida. A intenção é criar uma suspensão de microesferas ao invés de um gel volumoso.

Uma segunda abordagem para este campo específico de aplicação consiste no uso da bebida como a carreadora do material de hidrogel de polímero comestível, criando um efeito de agente de volume. Para este objetivo, o hidrogel de polímero comestível, em forma seca, é revestido por uma película de proteínas ou de macromoléculas ou outra barreira de proteção adequada que não se dissolve em água ou soluções de água, evitando assim que o hidrogel intumesça no líquido antes da ingestão. Uma vez que o hidrogel de polímero comestível chega ao estômago, o revestimento se dissolve ou é digerido, e o hidrogel de polímero comestível começa a intumescer, aumentando a viscosidade do líquido presente no estômago. Além disso, por meio dessa proteção de revestimento, o material pode ser ingerido em quantidades elevadas, eliminando a necessidade de ingerir grande número de cápsulas preenchidas com xerogel.

A. Água de Hidratação de Longa Duração

Ingredientes:

400ml de água mineral.

3g de hidrogel CMC/CA a partir exemplo

10D.

Conforme representado na Figura 1, o hidrogel de polímero comestível é armazenado em um recipiente sob a tampa da garrafa, em uma membrana que não é

permeável à água. Antes de beber, ao exercer uma pressão sobre a tampa, quebra-se a membrana e ocorre a liberação do hidrogel na água (Figura 2). O hidrogel intumescce na água, criando uma suspensão de microesferas flutuando na água. O produto já está pronto para consumo.

B. Agentes de Volume em Bebidas

Ingredientes:

400ml de água mineral.

3g de hidrogel CMC/CA a partir do Exemplo 10D.

0,25 g de Eudragit (da Degussa).

O hidrogel de polímero comestível é colocado em leite fluidizado e uma solução de Eudragit é pulverizada sobre as partículas de hidrogel de polímero comestível. Em seguida, é deixada secar antes da remoção do leite fluidizado.

Conforme apresentado na Figura 3, o hidrogel de polímero comestível revestido é armazenado em uma forma seca sob a tampa da garrafa antes de usar. Imediatamente antes do uso, ele é liberado no líquido, permanecendo em suspensão seca até que o líquido seja ingerido e chegue ao estômago. Depois que ele chega no estômago, o revestimento desaparece e o hidrogel é livre para intumescer. Quantidades significativas de matéria seca podem ser ingeridas sem nenhum problema para o paciente, por meio desta técnica.

C. Shake de Proteína

As partículas de CMC / CA (10 a 250 um) são usadas como estão ou revestidas com proteínas e/ou gorduras são adicionadas a um shake de proteína (8 oz de leite baunilha sem açúcar, 1 colher de proteína em pó, uma pitada de limão, uma colher com porção de

iogurte e morangos, mirtilos, framboesas e amoras) misturada e o shake é servido.

O shake contendo partículas de CMC/CA será convertido em semissólido no estômago e, portanto, vai ficar no estômago por um período de tempo maior e melhorará a sensação de saciedade quando comparado com o shake de proteína regular.

Exemplo 23 - Bolos e Doces Modificados

Esta parte da presente invenção descreve um novo tipo de bolos que é capaz de proporcionar saciedade de longa duração com baixas calorias e ainda preservar uma aparência de bolo e bom gosto. Isto inclui bolos e um tipo particular de sorvetes: o ghiaccioli.

Para a produção do bolo, o hidrogel superabsorvente acima descritas será usado no já estado parcialmente ou totalmente intumescido, com a adição potencial de aromatizantes ou corantes.

A. Cannoli Modificado

Ingredientes.

500 g de farinha 00.

2 gemas.

25 g de álcool

20 g de banha (gordura).

Vinho tinto.

Hidrogel CMC / CA (Exemplo 15 A).

Corante.

Sabor de limão.

1) Casca de Cannoli:

a) Colocar a farinha em uma vasilha grande, adicionar as gemas, o álcool e o vinho para o meio da farinha e misturar até que toda a massa tenha uma viscosidade forte.

b) Cobrir a massa com uma toalha por 1/2 h.

c) Abrir a massa para a forma de uma folha (2 / 3 mm de espessura) e cortar a mesma em pedaços circulares (10cm de diâmetro).

5 d) Envolver as folhas circulares em torno de moldes cilíndricos e fritar os mesmos em uma panela com banha.

e) Uma vez que as peças são fritas, deixe esfriar e retire os moldes.

10 2) Recheio de Cannoli:

a) Colocar o pó de hidrogel seco em uma solução de água com o aroma de limão e o corante. O hidrogel absorve a solução, passando de um estado seco tipo vítreo para um estado intumescido tipo gel.

15 b) Colocar o hidrogel intumescido dentro da porção cilíndrica externa e servir frio.

B. Pão de Ló de Chocolate 1

Ingredientes.

20 4 ovos, inteiros.

1 xícara de açúcar granulado.

1 1/2 colher de sopa de margarina derretida.

1/4 xícara de cacau, peneirado.

25 4 colheres de sopa de água fervente.

1 1/8 colher de chá de farinha com fermento.

1/3 xícara de amido resistente Hi-maize®.

Preparação:

30 1. Preaquecer o forno a 350°F.

2. Untar levemente uma fôrma de bolo de 9 polegadas e revestir a base com papel manteiga.

3. Bater os ovos com uma batedeira até

ficar fofo, e gradualmente adicionar o açúcar e bater por 15 minutos.

4. Combinar a manteiga de cacau e água fervente, e dobrar na mistura de ovos.

5 5. Peneirar a farinha e peneirar novamente a mistura de ovos.

6. Adicionar o amido de milho de alta resistência e dobrar os mesmos levemente em conjunto.

10 7. Colocar a mistura na fôrma de bolo preparada.

8. Assar por aproximadamente 50 minutos ou até ficarem firmes ao toque.

9. Resfriar.

15 O bolo ficou saboroso e denso.

C. Pão de Ló de Chocolate 2

Ingredientes

4 ovos inteiros.

1 xícara de açúcar granulado.

20 1 1/2 colher de sopa de margarina derretida.

1/4 xícara de cacau peneirado.

4 colheres de sopa de água fervente.

25 1 1/8 colher de chá de farinha com fermento.

1/6 de xícara Hi-milho® 260 amido resistente.

1 colher de sopa de hidrogel CMC/CA (Exemplo 15A)

30 Preparação:

1. Preaquecer o forno a 350°F.

2. Untar levemente uma fôrma de bolo de 9 polegadas e revestir a base com papel manteiga.

3. Bater os ovos com uma batedeira até ficar fofo, e gradualmente adicionar o açúcar e bater por 15 minutos.

5 4. Combinar a manteiga de cacau e água fervente, e juntar a mistura de ovos.

5. Peneirar a farinha e peneirar novamente a mistura de ovos.

10 6. intumescer a carboximetilcelulose reticulada com polímero de ácido cítrico em 1/6 xícara de água morna.

7. Adicionar o amido de milho de alta resistência e misturar levemente.

15 8. Dobrar o amido de milho de alta resistente / carboximetilcelulose reticulada com mistura de polímero de ácido cítrico com os ingredientes acima lentamente.

9. Colocar a mistura na fôrma preparada.

10. Assar por aproximadamente 50 minutos ou até ficar firme ao toque.

20 11. Resfriar.

O bolo de chocolate ficou saboroso e tinha uma boa textura.

D. Confeção de Congelados:

Ingredientes

25 Hidrogel de CMC/CA;

Corante;

Aromatizante;

30 Coloque o pó de hidrogel seco em uma tigela com uma solução de água contendo o aromatizante e o corante. O hidrogel absorve a solução, passando de um estado seco tipo vítreo para um estado intumescido tipo gel. Verter o hidrogel intumescido em um molde e colocar o molde em um freezer a uma temperatura entre -

4 e -10°C. Retirar o produto do molde e servir gelado.

Esta confecção congelada não vai escorrer quando atingir a temperatura ambiente na medida em que o hidrogel capta a água.

5 **Exemplo 24. Comparação entre Hidrogel de CMC/CA e Fibras Alimentícias Comuns**

Um hidrogel de CMC/CA foi feito, conforme descrito no Exemplo 15B (CMCNa 6%; sorbitol 18%; ácido cítrico 0,06% reticulada por 210 min a 80°C pressão ambiente). As propriedades reológicas do hidrogel foram comparadas usando métodos padrões com os de psyllium, goma guar e glucomanana.

10 A Figura 4 demonstra que o hidrogel superabsorvente intumescido cria viscosidade significativamente maior no SGF (e SIF - dados não mostrados) em comparação com as fibras alimentares: Psyllium, goma guar e glucomanana.

15 A Figuras 5 e 6 descreve o efeito de concentração na SGF, onde ao contrário das fibras alimentares, o hidrogel teve um efeito significativo na viscosidade, mesmo em pequenas concentrações (dados semelhantes foram obtidos no SIF - dados não mostrados). Isto é significativo na medida em que o consumo de fibras comercializadas é limitado pelos efeitos adversos gastrointestinais que limitam a sua dose diária de ~ 10 g (que é 1% de um estômago completo), enquanto na concentração semelhante ao hidrogel tem uma viscosidade substancial.

20 O aumento da viscosidade juntamente com maior elasticidade do hidrogel de polímero comestível criará saciedade devido ao estiramento mecânico, baixa taxa de esvaziamento gástrico, baixa taxa de absorção de glicose e gordura e aumentará a saciedade, reduzirá a

25

30

ingestão de alimentos e levaria a um melhor gerenciamento do peso e controle de glicemia.

Exemplo 25 - Reometria de CMC/CA e Glucomanana em água

5 A reometria (G' and G'') de 2 tipos de CMC/CA (curtos e longos tempos de reticulação: 15 h - CMC/CA-A005 e 36 h - CMC/CA-A001) e glucomanana foi medido em água destilada.

10 O hidrogel CMC/CA foi preparado usando um método semelhante ao do Exemplo 15B.

Material	G' 10 rad/s (Pa)	G'' 10 rad/s (Pa)
Glucomanan a 1% em água	39,75	35,50
Glucomanan a 2% em água	218,57	157,7 7
CMC/CA-A005 em água (15 h de reticulação)	1307,1 8	184,3 1
CMC/CA-A005 em água (15 h de reticulação)	2222,5 4	323,1 9
CMC/CA-A001 em água (36 h de reticulação)	2095,6 4	814,0 9
CMC/CA-A001 em água (36 h de reticulação)	2970,9 2	983,8 2

Os resultados indicaram que também na condição padrão (em água) e em concentrações

semelhantes a reologia de CMC / CA foi superior a de glucamanana.

Exemplos 26 a 29 - Estudos In Vivo

5 Todos os estudos realizados em animais nos
exemplos foram aprovados por Institutional Animal Care
and Use Committee (IACUC) e pela Comissão de Proteção
Animal. Os procedimentos usados nos estudos foram
concebidos de acordo com as práticas aceitas e para
minimizar ou evitar causar dor, angústia ou desconforto
10 aos animais. Nestas circunstâncias em que são exigidos
procedimentos de estudo provavelmente causaram mais do
que dor momentânea ou leve ou a angústia, os animais
receberam analgésicos ou anestésicos adequados a menos
que a retenção destes agentes tenha sido justificada
15 por escrito pelo Diretor de Estudo e aprovada pelo
Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

Exemplo 26 - Diminuição da Ingestão Alimentar de Ratos, quando administrados com SAP com Diferentes Grupos de Ratos

20 O hidrogel CMC/CA foi preparado e as
condições experimentais foram as mesmas descritas no
exemplo dois. No entanto, três grupos de ratos foram
usados em comparação com o exemplo um. O primeiro grupo
de ratos foi alimentado com uma dieta rica em gordura
25 (por exemplo, 20% da ração era gorda, em peso), a fim
de promover ganho de peso dos animais. O segundo grupo
consistiu de animais mais velhos que também tinham
ganhado peso ao longo do tempo. O terceiro grupo de
ratos consistia em ratos com a mesma faixa etária do
30 primeiro grupo eram mais jovens em comparação com o
segundo grupo, mas foram alimentados com uma dieta
normal.

Como foi observado no segundo exemplo, o hidrogel de CMC / CA produziu uma redução significativa na ingestão de alimentos em relação ao controle da água em um projeto dentro do objetivo.

5

Exemplo 27 - Diminuição do Consumo Alimentar em Ratos após Administração de Hidrogel de CMC/CA

Um total de 21 ratos machos tipo Sprague-Dawley foram randomizados em dois grupos pareados por peso (10-11 por grupo) antes da administração de hidrogel ou veículo (o hidrogel foi pré-intumescido em água, 100 mg em 10 mL de água). Os ratos pesando aproximadamente 400 gramas foram alojados em gaiolas padrões e alimentados com uma dieta padrão de ração para trato. Os animais foram mantidos em um ciclo de luz e escuridão por 12 horas. Quatro horas antes das luzes serem desligadas, o alimento era retirado da ratos (Figura 7). Nos dias em que os ratos foram submetidos a um tratamento experimental, os animais foram tratados por alimentação com sonda oral com um hidrogel que estava intumescido com água antes da alimentação com sonda ou um volume similar de água (por exemplo, 8 mL de polímero ou 8 mL de água foram usados) antes de as luzes serem desligadas. Três dias depois, em um clássico do projeto dentro do objetivo, os animais que receberam água receberam polímero e vice-versa. O consumo de alimentos e água (balança digital), bem como a atividade locomotora (freios feixes consecutivos) foram monitorados on-line a cada 5 minutos durante 40 horas após a administração. Os dados de consumo de comida e de água foram coletadas usando Mani FeedWin, um sistema de alimentação informatizada on-line usando células de pesagem digital. Dois tipos de ingestão de alimentos no início do estudo (balança

digital) e contagens de lambidas foram monitorados. Todos os dados foram digitados em planilhas do Excel e, posteriormente, submetidos a análises estatísticas pertinentes. Os resultados na Figura 6 são apresentados como média $\pm$ SEM, salvo indicação contrária. A avaliação estatística dos dados foi realizada através de uma análise de uma forma ou duas formas da variância (ANOVA).

A Figura 8 representa um resultado de estudo típico. A ingestão cumulativa de alimentos é representada graficamente ao longo do tempo. Não houve diferença entre os grupos no início do estudo (tempo = 0). A alimentação com sonda (gavagem) de 8 mL de hidrogel levou a uma diminuição significativa na ingestão de alimentos. Como mostrado, o hidrogel induziu uma acentuada diminuição na ingestão de alimentos que persistiu durante 18 horas. Estes dados sugerem que a administração de hidrogel leva a uma diminuição na ingestão de alimentos devido a um efeito de enchimento do estômago, tempo de esvaziamento gástrico mais lento, e um pequeno efeito intestinal, todos esses efeitos combinados podem induzir saciedade em mamíferos durante um longo período de tempo do que um enchimento do estômago irá proporcionar individualmente. Além disso, a partir do experimento anterior (Exemplo 20), foi observado que o estômago dos ratos estava vazio após 60 - 120 minutos (ver também, por exemplo, Tomlin et al. em que metade do tempo de esvaziamento foi relatado como menos de 20 min; Tomlin J.. Gut et al 1993, 34 (9): 1177-1181). O efeito prorrogado foi conseguido por tempo de esvaziamento mais lento e uma saciedade causada pela reintumescência do polímero no intestino delgado.

Exemplo 28 - Redução da Ingestão Alimentar de Ratos, quando Administrados com hidrogel CMC/CA com Diferentes Grupos de Ratos

5 O hidrogel de CMC/CA foi preparado e as condições experimentais foram as mesmas descritas no Exemplo 26. No entanto, três grupos diferentes de ratos foram usados em comparação com o Exemplo 26. Três diferentes grupos de ratos foram usados neste experimento. O primeiro grupo de ratos foi alimentado com uma dieta rica em gordura (por exemplo, 20% da ração era gorda, em peso), a fim de promover ganho de peso dos animais. O segundo grupo consistiu de animais mais velhos que também tinham ganhado peso ao longo do tempo. O terceiro grupo de ratos consistia da mesma faixa etária que o primeiro grupo e eram mais jovens em comparação com o segundo grupo, mas que foram alimentados com uma dieta normal.

15 O hidrogel de CMC / CA produziu uma redução significativa na ingestão de alimentos em relação ao controle da água em um projeto dentro do objetivo.

Exemplo 29 - Efeitos Agudos de Hidrogel de CMC/CA no Consumo de Energia, Produção de Urina, e Produção de Fezes

25 A especificidade do comportamento de hidrogel foi avaliada pelo exame simultâneo do consumo de energia, produção de urina e produção de fezes. O estudo foi realizado em ratos machos tipo Sprague-Dawley, por administração oral sub-crônica de hidrogel (10 mL, por via oral, uma vez por dia).

30 A administração subcrônica de hidrogel durante quatro dias não influenciou a produção de urina ou fezes ou a percentagem do teor de água fecal. Esses dados indicam que o hidrogel adminstrado está sendo

degradado no trato gastrointestinal e não está sendo expulso intacto.

Os ratos consumiram menos alimento (Figura 8). Esse resultado indica que a administração deste hidrogel deve conduzir à perda de peso durante o período de tempo suficiente.

Exemplo 30 - Modelagem In Vitro do trânsito GI de Hidrogel de CMC/CA

A Figura 9 ilustra o ciclo de intumescência - colapso - re-intumescência - degradação que foi observado em experimentos de laboratório, *in vitro*. O polímero usado foi hidrogel de CMC/CA.

O fluido gástrico simulado (SGS) foi preparado pela dissolução de 2,0 g de cloreto de sódio, 3,2 g de pepsina e 7,0 ml de HCl concentrado (37%) em água destilada para obter uma solução com um volume total de 1 L. (Método de Solução e Teste USP)

A solução SGF acima foi misturada com água na proporção de SGF: Água 1:8, respectivamente, para imitar uma pessoa que toma o material em um estômago vazio (50 ml de líquido gástrico), com dois copos de água (400 ml).

O fluido intestinal simulado (SIF) foi preparado pela adição de 190 ml de NaOH 0,2 N, 400 ml de água destilada e 10 g de pancreatina a uma solução aquosa de fosfato de hidrogênio potássio, o ajuste do pH da solução resultante para 7,5 e adição de água destilada para obter uma solução com um volume total de 1 L. (Método de Solução e Teste USP). O fluido colônico simulado (SCF) é preparado substituindo pectinase por pancreatina na preparação de fluido intestinal simulado acima.

A Figura 9 demonstra as únicas propriedades

do hidrogel de resposta ao pH ambiente. O hidrogel intumescce no estômago e, em seguida, colapsa em resposta a excreção de fluidos gástricos; o hidrogel que entrou em colapso re-intumescer no intestino delgado e degrada apenas no cólon. As fibras não intumescem (embora elas afetem a viscosidade ver Exemplo 20), enquanto o hidrogel intumescce entre 50 e 150 vezes no ambiente do trato GI (e entre 500 a 3000 em água).

Exemplo 31 - Estudo da Saciedade Humana com Hidrogel de CMC/CA

Para medir a eficácia do hidrogel CMC/CA, um estudo em humanos foi realizado. O estudo envolveu um total de 97 pacientes, que foram cegamente divididos em três grupos. Em cada refeição, um grupo foi administrado com uma dose de 2 g de hidrogel com o estudo, enquanto o resto recebeu um placebo (açúcar de cana), do mesmo peso, textura e cor, como o hidrogel.

Como mostra a Tabela 9, seguindo o método usado, os sujeitos de cada um dos três grupos foram administrados com hidrogel de CMC/CA em apenas uma das três refeições diárias (café, almoço ou jantar) e receberam placebo com as duas outras refeições. Para cada refeição o grupo que recebeu o hidrogel é indicado na Tabela 9, com um asterisco. O estudo foi realizado em três dias da semana, ou mais precisamente uma vez a cada quatro dias (dia 1, dia 4, dia 7), de modo que cada grupo recebeu o hidrogel em cada refeição.

Tabela 9. Modelo de Estudo

	Di a 1	Di a 4	Di a 7
Caf	Gr	Gr	Gr

é da Manhã	upo A* Gr upo B Gr upo C	upo B* Gr upo A Gr upo C	upo C* Gr upo A Gr upo B
Alm oço	Gr upo B* Gr upo A Gr upo C	Gr upo C* Gr upo A Gr upo B	Gr upo A* Gr upo B Gr upo C
Jan ta	Gr upo C Gr upo A Gr upo B	Gr upo A* Gr upo B Gr upo C	Gr upo B* Gr upo C Gr upo A

Os sujeitos foram voluntários saudáveis (estudantes, médicos, pessoal interno do hospital) e pacientes não afetados pela obesidade severa. O estudo foi realizado na Itália. Em geral, os indivíduos tinham um pequeno café da manhã e um pequeno almoço. O jantar era a principal refeição do dia.

i) Resumo do Projeto de Estudo:

(1) 97 sujeitos com IMC médio de cerca de 31,

(2) hidrogel CMC/CA - 2 g,

(3) Duplo cego, placebo controlado, modelo cruzado.

A fim de examinar os resultados do estudo, uma análise estatística descritiva foi realizada. Esta análise revelou que, em alguns casos, a presença de estranhos distorceu os resultados. Para isolar o efeito

de estranhos e trazer ordem para os resultados da análise descritiva, uma análise inferencial foi realizada.

5 Em particular, uma regressão linear foi realizada para estudar a dependência entre a eficácia incremental de hidrogel em relação ao placebo e variáveis independente, tais como: IMC, sexo, idade, grau de obesidade, tempo de administração (café da manhã, almoço ou jantar) e grau de fome antes de cada refeição.

10 O modelo de regressão, portanto, assumiu a forma:

$$\Delta E = \alpha + \beta_1 \text{BMI} + \beta_2 \text{GEN} + \beta_3 \text{ETA}' + \beta_4 \text{OBE} + \beta_5 \text{PASTO} + \beta_6 \text{FAME} + \varepsilon$$

15 Onde:

- ΔE = eficácia incremental de hidrogel em comparação ao placebo, calculada como a diferença entre a sensação de saciedade imediatamente, 30 minutos e 60 minutos após a administração de hidrogel, e em
20 comparação com a sensação de saciedade após a administração de placebo;

- α = interceptação do modelo;

- $\beta_1 \text{BMI}$ = efeito do IMC sobre a eficácia incremental;

25 - $\beta_2 \text{GEN}$ = efeito do gene do sexo feminino em relação à eficácia incremental. A variável GEN foi criada como uma "dummy" que assume o valor 0 para indivíduos do sexo masculino e 1 para indivíduos do sexo feminino;

30 - $\beta_3 \text{AGE}$ = efeito da idade sobre a eficácia incremental;

- $\beta_4 \text{OBE}$ = efeito do grau de obesidade na eficácia incremental;

- $\beta 5MEAL$ = efeito do tempo de administração de hidrogel em relação à eficácia incremental. Esta variável assume o valor 1 se for administrado antes do café, 2, se antes do almoço, e 3, se antes do jantar;

5 - $\beta 6HUNGER$ = efeito da sensação de fome no tempo da administração sobre a eficácia incremental, e

- ε = parte residual inexplicável do modelo.

ii) Resultados:

(1) excelente perfil de segurança

10 (2) Com base em um questionário de autoavaliação em que cada paciente foi orientado a indicar a sua sensação de fome antes de cada refeição e, posteriormente, a sua sensação de saciedade imediatamente, 30 minutos e 60 minutos após cada refeição, foi observado
15 um aumento da saciedade estatisticamente significativa após a hora da refeição por ~16% em comparação com placebo como medido pela escala visual analógica (VAS).

Exemplo 32 - Determinação do Módulo de Elasticidade, Viscosidade e Razão de Intumescência

A. Determinação do módulo de elasticidade

20 O módulo de elasticidade é determinado pelo método descrito abaixo. O meio de intumescência padrão é água destilada, salvo indicação em contrário. O meio
25 de intumescência também pode ser mistura de água com fluido gástrico simulado (SGF)

1: 8 ou fluido intestinal simulado (SIF).

30 Salvo disposição em contrário, a concentração do material polimérico testado no meio, é de 0,67%. Em um béquer de 150 ml, 300mg do material polimérico testado é adicionado seguido pelo meio de intumescência (45 mL). O béquer foi coberto com um Parafilme e a solução foi agitada com um agitador magnético à

temperatura ambiente (25°C) por 60 min em uma taxa de cisalhamento alta (600 RPM).

Os testes são realizados em temperatura ambiente por meio de placas paralelas (25mm de diâmetro) reômetro (ARES 509953791T, Rheometrics Scientific, Inc.). Uma lixa é fixada na superfície de cada placa, a fim de evitar qualquer deslizamento entre o material e as placas durante o teste.

As amostras intumescidas são colocadas entre as placas do reômetro de forma cilíndrica conduzidas por meio de um anel de aço inoxidável de diâmetro interno de 25 mm (em seguida, o anel é removido).

Os testes de varredura de frequência são realizados a 1% da tensão em uma faixa entre 0,1 e 50 rad/s.

O software (RST Orchestrator por Rheometrics Scientific Inc.) $G'(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos \delta$ e armazenar no disco rígido do computador os dados convenientes do transdutor do reômetro. $G''(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin \delta$ dados através do software pelas seguintes equações

25

Onde ω é a frequência aplicada, τ_0 é o torque adquiridos, γ_0 é a tensão aplicada e δ é o deslocamento.

B. Determinação da Viscosidade

A viscosidade é determinada pelo método descrito abaixo.

O meio de intumescência padrão é água destilada, salvo indicação em contrário. O meio de

intumescência também pode ser mistura de água com fluido gástrico simulado (SGF) 1:8 ou fluido intestinal simulado (SIF). Salvo disposição em contrário, a concentração do material polimérico testado no meio, é de 0,67%. Em um béquer de 150 ml, 300mg do material polimérico testado é adicionado seguido pelo meio de intumescência (45 mL). O béquer foi coberto com um Parafilme e a solução foi agitada com um agitador magnético à temperatura ambiente (25 °C) por 60 min em uma taxa de cisalhamento alta (600 RPM).

Os testes são realizados em temperatura ambiente (25°C) por meio de placas paralelas (25mm de diâmetro) reômetro (ARES 509953791T, Rheometrics Scientific, Inc.). Uma lixa é fixada na superfície de cada placa, a fim de evitar qualquer deslizamento entre o material e as placas durante o teste.

As amostras intumescidas são colocadas entre as placas do reômetro de forma cilíndrica conduzidas por meio de um anel de aço inoxidável de diâmetro interno de 25 mm (em seguida, o anel é removido).

As medições de viscosidade são realizadas na faixa de frequência de varredura de 0,05% a 10% de deformação. Salvo disposição em contrário, os valores de viscosidade apresentados são os resultados medidos na tensão de 0,5%.

C. Determinação da Razão de Intumescência

O meio de intumescência padrão é água destilada, salvo indicação em contrário. O meio de intumescência também pode ser mistura de água com fluido gástrico simulado (SGF) 1:8 ou fluido intestinal simulado (SIF).

Salvo disposição em contrário, a concentração do material polimérico testado no meio, é de 0,67%. Em

um béquer de 150 ml, 300mg do material polimérico testado é adicionado seguido pelo meio de intumescência (45 mL). O béquer foi coberto com um Parafilme e a solução foi agitada com um agitador magnético à temperatura ambiente (25 °C) por 60 min em uma taxa de cisalhamento alta (600 RPM). O conteúdo do béquer é transferido para um funil de filtração e vácuo por 3 minutos a cerca de 300 mBar é aplicado.

Referências

- [1] Sannino A. et al, polimer 2005; 46:4676
- [2] Silverstein R.M., et al. Spectrometric Identification of Organic Compounds, Wiley, 1991, pp 120-130.
- [3] Peppas NA, edible polymer hydrogels in Medicine and Pharmacy; CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987, p.29
- [4] Coma V et al., Carbohydrate polymers 2003;51:265-271
- [5] Xie XS and Liu Q, Amido 2004, 56:364
- [5] Xie XS and Liu Q, Starch 2004, 56:364

REIVINDICAÇÕES

1. Alimento ou produto alimentício modificado **caracterizado** pelo fato de que compreende um hidrogel de polímero comestível, em que o referido hidrogel compreende
5 carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico e está na forma de particulados desidratados individualmente revestidos com uma barreira contra umidade.

2. Alimento ou produto alimentício modificado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de
10 que o alimento ou produto alimentício compreende carboidrato e o hidrogel de polímero comestível substitui pelo menos uma parte do conteúdo de carboidrato em relação ao alimento ou produto alimentício convencional correspondente.

15 3. Alimento ou produto alimentício modificado, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o alimento ou produto alimentício compreende carboidrato de um grão, um cereal ou um vegetal com amido.

4. Produto alimentício modificado, de acordo
20 com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o produto alimentício modificado é uma farinha modificada.

5. Farinha modificada, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que a farinha é selecionada do grupo que consiste em farinha de trigo,
25 farinha de arroz, farinha de milho, farinha de aveia, farinha de batata, farinha de sorgo, farinha de painço, farinha de centeio, farinha de cevada, farinha de semolina, farinha Atta, farinha de trigo sarraceno, farinha de tapioca, farinha de arroz integral, farinha de arroz
30 glutinoso, farinha de macarrão, farinha de massa, farinha de castanha, farinha de nozes, farinha de grão-de-bico, farinha de feijão, farinha de ervilha, farinha de espelta e farinha de fécula de batata.

6. Alimento ou produto alimentício modificado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o alimento ou produto alimentício é selecionado do grupo que consiste em cereais quentes e frios, barras alimentícias, produtos assados, misturas de produtos assados, massas para produtos assados, massas, laticínios, carne processada, bebidas, bebidas substitutas de refeição, shakes e alimento de animal de estimação úmido ou seco.

7. Alimento modificado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o alimento é uma bebida.

8. Bebida, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de compreender ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico ou fosfato monopotássico.

9. Bebida, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizada** pelo fato de que a referida bebida é efervescente.

10. Alimento modificado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o alimento modificado é uma bebida, um shake de proteínas, sorvete, iogurte, iogurte congelado, creme congelado ou sopa.

11. Alimento modificado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que a referida barreira contra umidade compreende gordura, proteína, açúcar ou uma combinação destes.

12. Alimento ou produto alimentício modificado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que a razão em peso de ácido cítrico para carboximetilcelulose é de cerca de 0,5% a cerca de 5%.

13. Alimento ou produto alimentício modificado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12,

caracterizado pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível possui:

- a. uma razão de intumescência de 40 ou mais;
- b. um módulo elástico de pelo menos 200 Pa.

5 14. Hidrogel de polímero comestível compreendendo carboximetilcelulose reticulada com ácido cítrico para uso na intensificação do controle glicêmico em um indivíduo, em que o referido indivíduo é diabético, resistente à insulina ou tem risco de desenvolver resistência à insulina ou
10 diabetes **caracterizado** pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível é administrado oralmente ao indivíduo.

15 15. Hidrogel de polímero comestível, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível é administrado com um
15 revestimento entérico.

20 16. Hidrogel de polímero comestível, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível é administrado em uma quantidade suficiente para aumentar a viscosidade e o
20 módulo elástico do conteúdo gastrointestinal e reduzir o esvaziamento gástrico e a absorção de carboidratos e gorduras no intestino delgado do indivíduo.

25 17. Hidrogel de polímero comestível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, **caracterizado**
25 pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível é administrado em um comprimido, uma cápsula, um sachê ou como um componente de um alimento.

30 18. Hidrogel de polímero comestível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, **caracterizado**
30 pelo fato de que a razão em peso de ácido cítrico para carboximetilcelulose é de cerca de 0,5% a cerca de 5%.

 19. Hidrogel de polímero comestível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, **caracterizado**

pelo fato de que o hidrogel de polímero comestível possui:

- a. uma razão de intumescência de 40 ou mais;
- b. um módulo elástico de pelo menos 200 Pa.

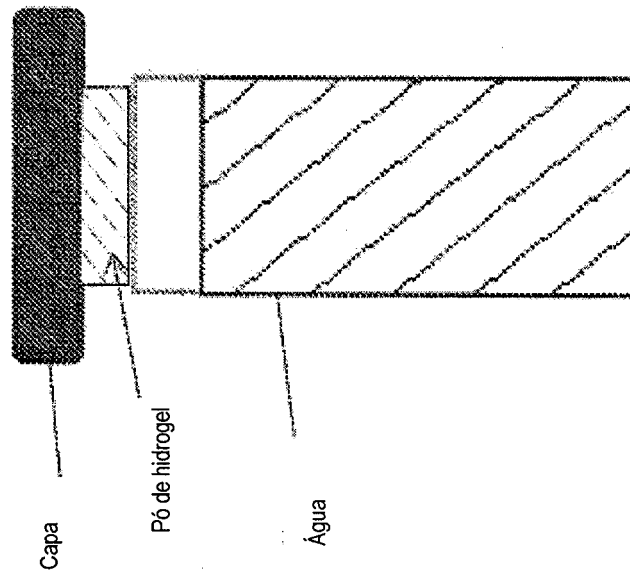


FIG. 1

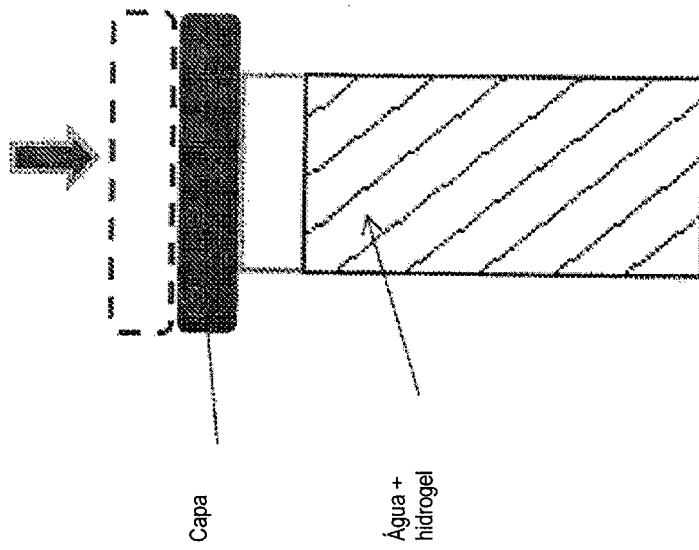


FIG. 2

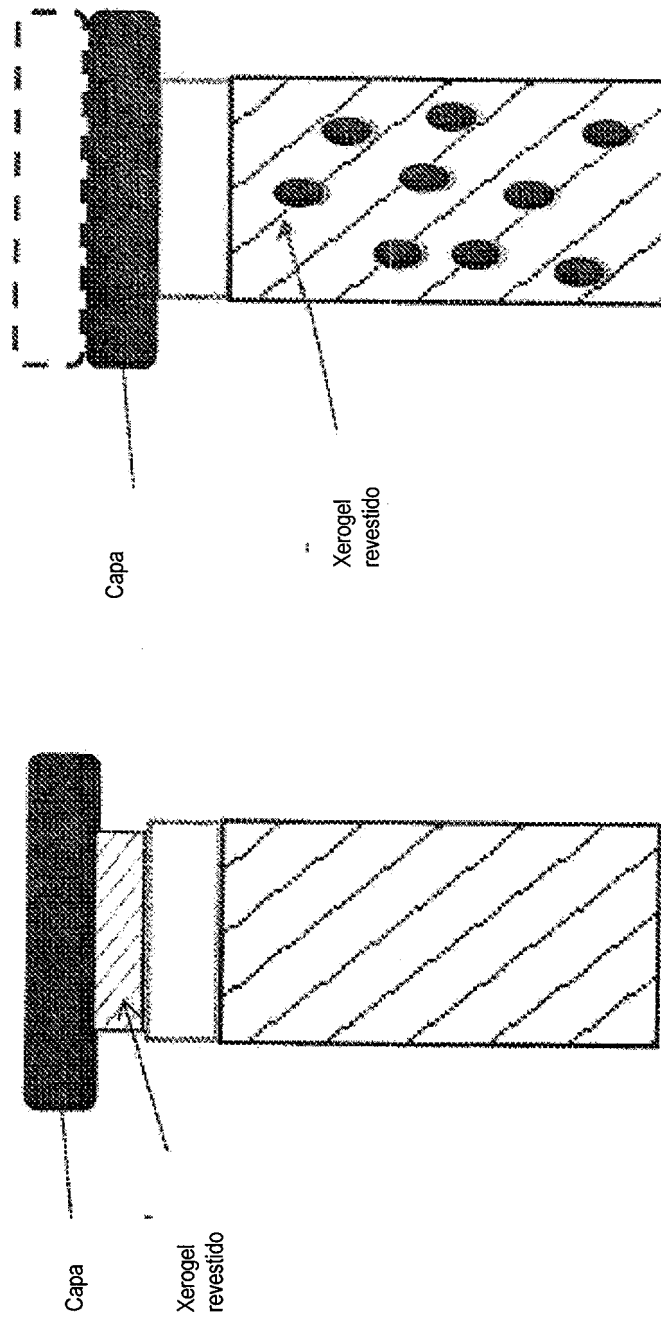


FIG. 3

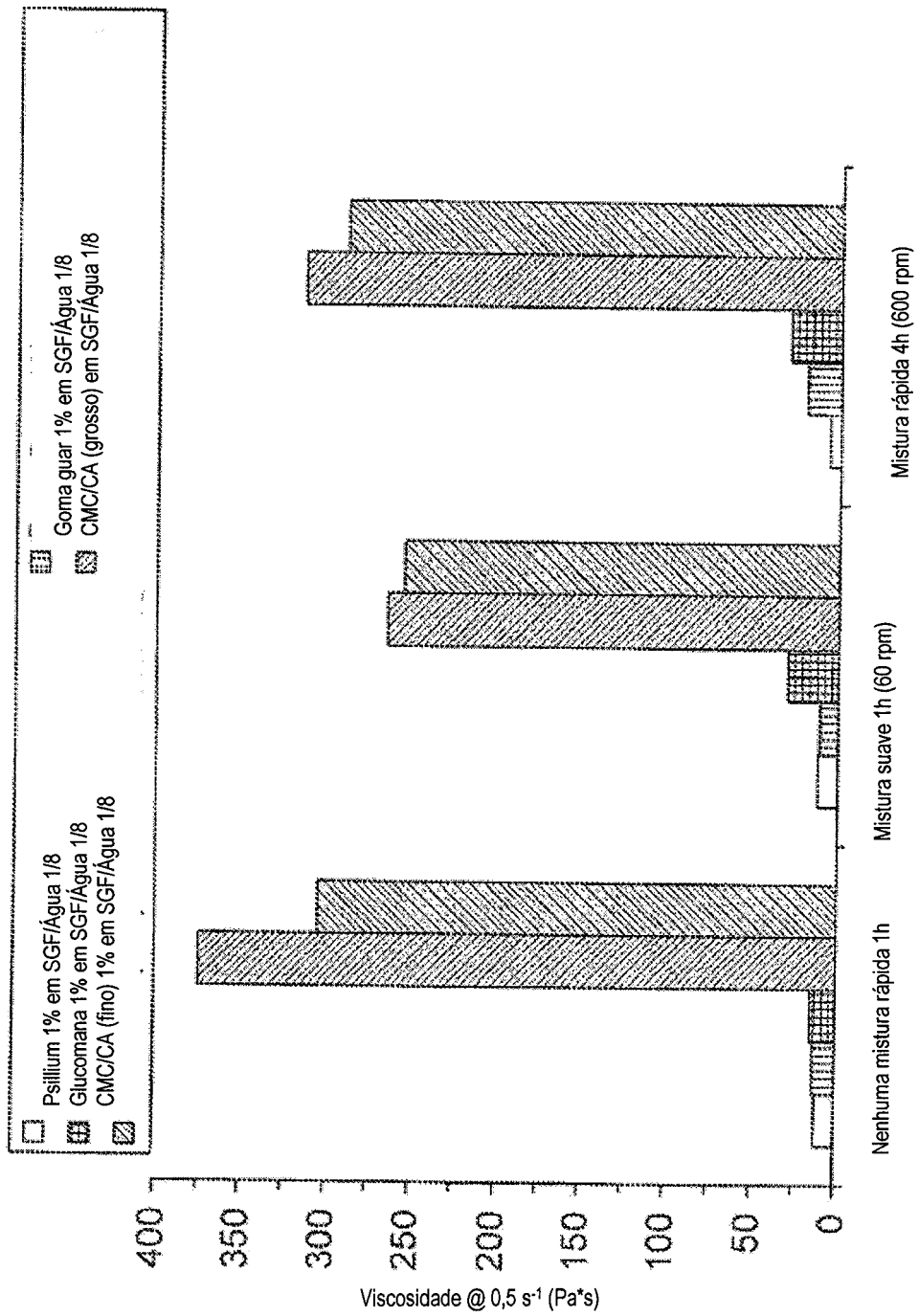


FIG. 4

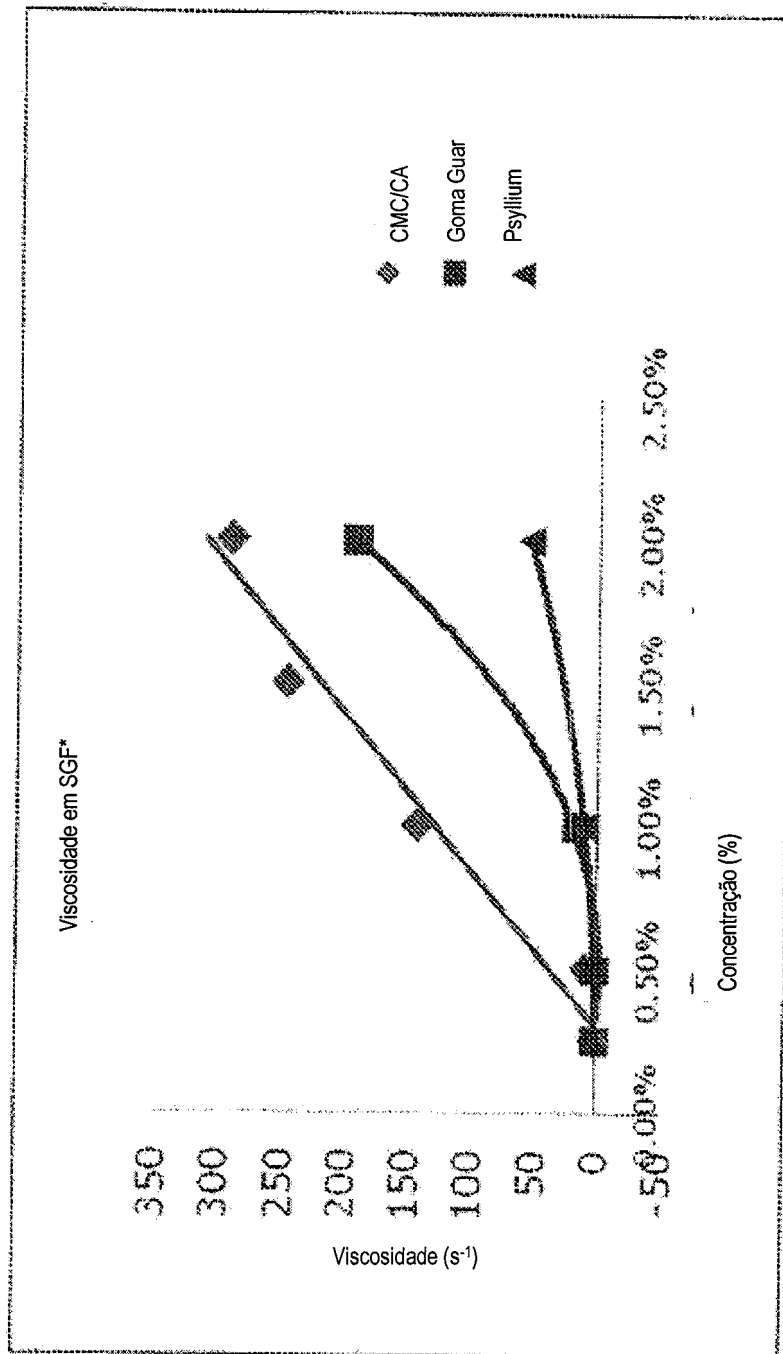


FIG. 5

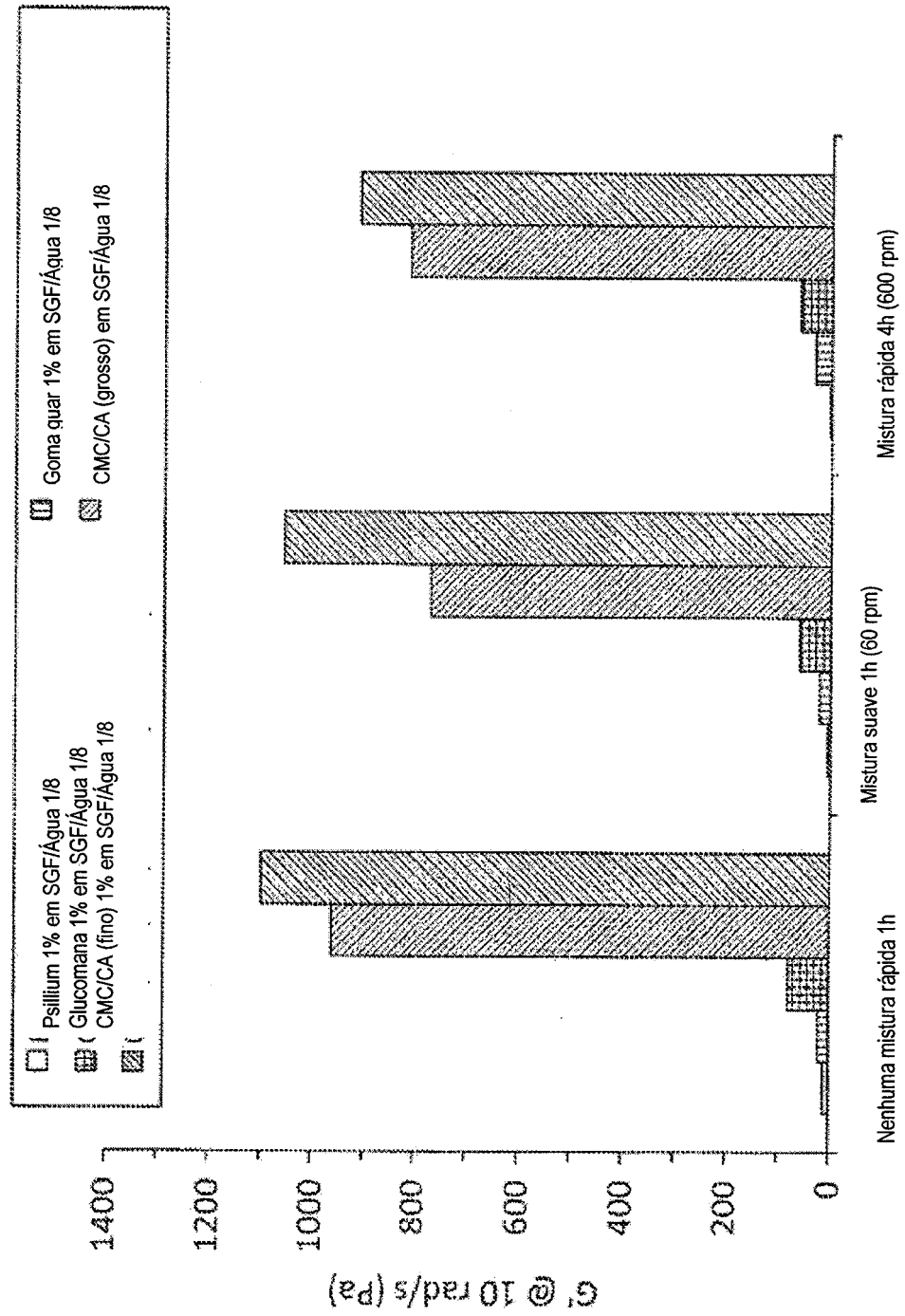


FIG. 6

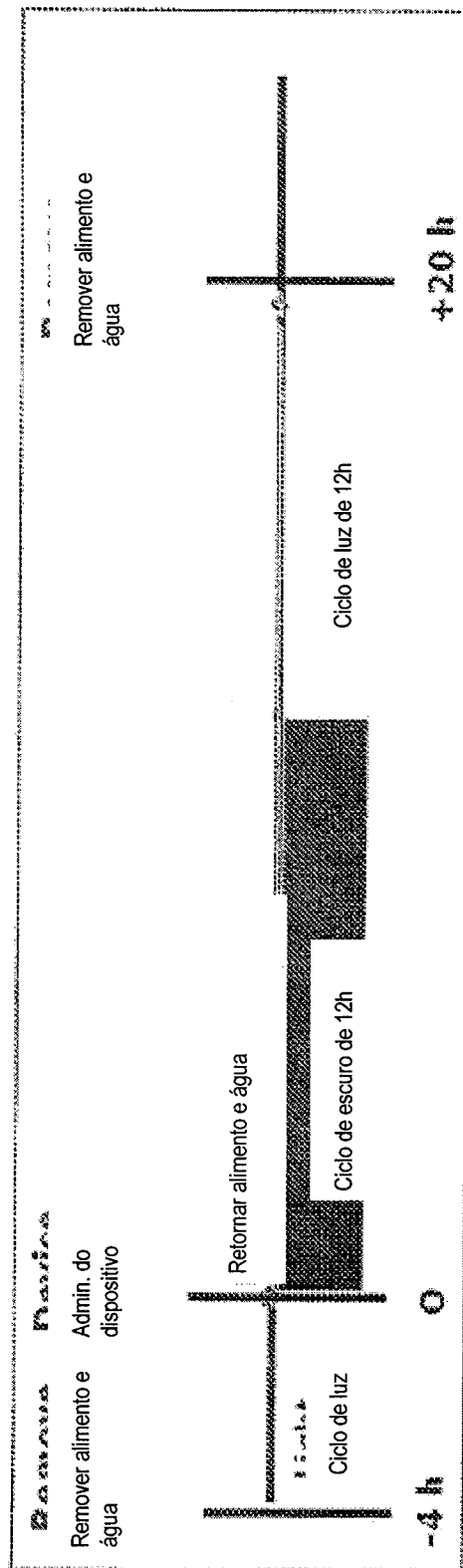


FIG. 7

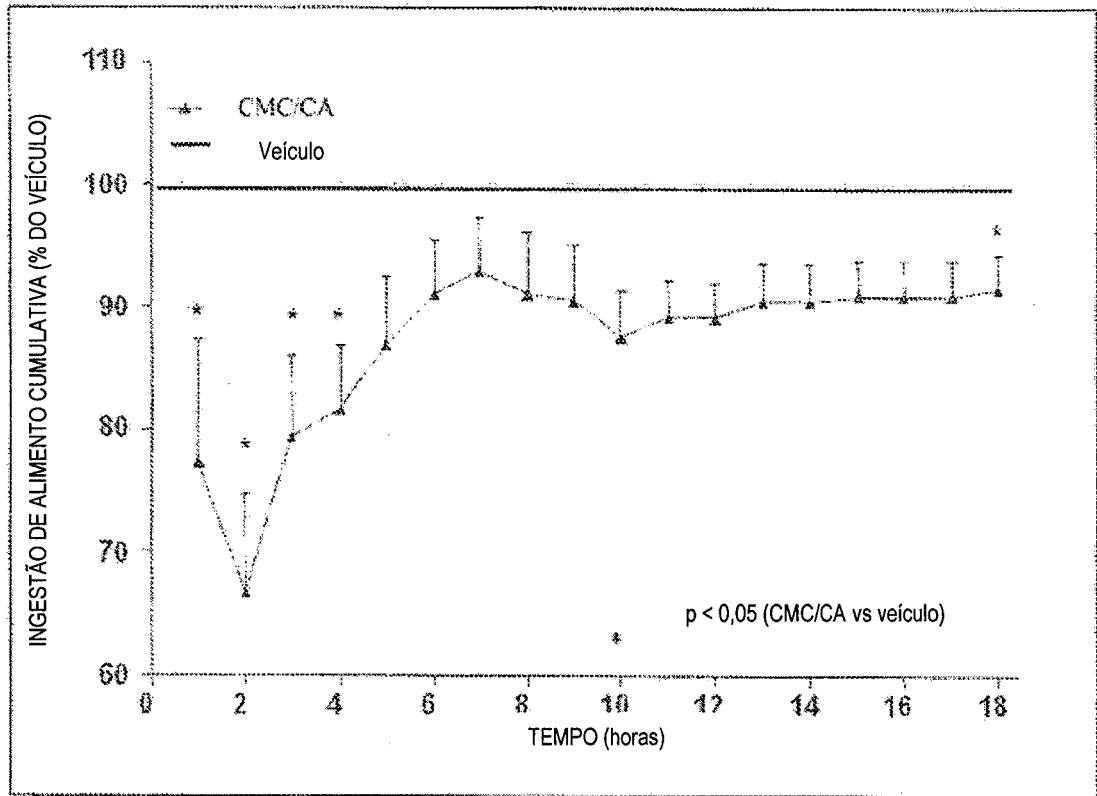


FIG. 8

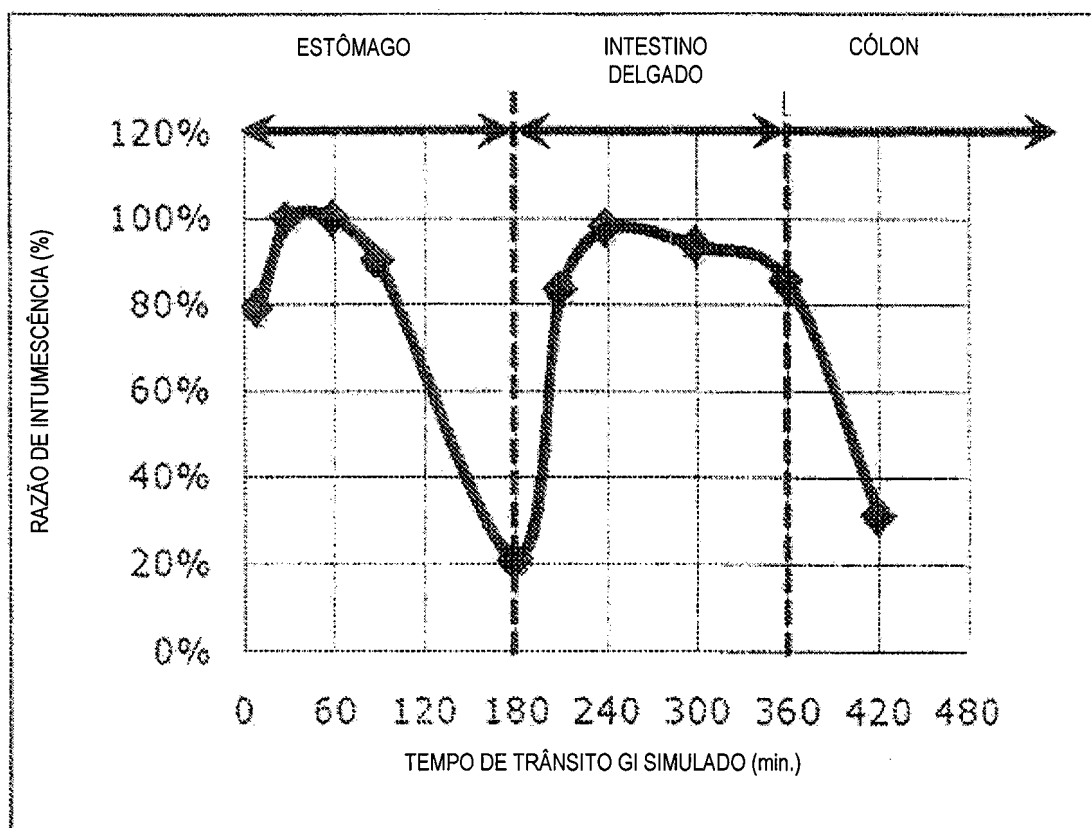


FIG. 9