



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 715**

51 Int. Cl.:
A23L 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **02731922 .7**

96 Fecha de presentación : **23.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1395128**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Un sistema de fibras de viscosidad inducida controlada por ácido y utilización de este sistema.**

30 Prioridad: **31.05.2001 US 294817 P**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.05.2007**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **23.11.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **23.11.2011**

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/Ap6D-2 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

72 Inventor/es: **Wolf, Bryan, W.;**
Blidner, Bruce, B.;
Garleb, Keith, A. y
Lai, Chron-Si

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 272 715 T5

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

5 La presente invención tiene que ver, en general, con el empleo de un producto para sustitución alimenticia para atenuar la respuesta glucémica postprandial a una comida. La invención también se refiere a un sistema de fibras de viscosidad inducida y a los productos líquidos que incorporan el sistema de fibras de viscosidad inducida. Además, la invención tiene que ver con un método para incorporar fibra soluble en un producto líquido sin las típicas consecuencias organolépticas o de estabilidad física negativas. La invención también se refiere a un método para
10 inducir la sensación de plenitud y saciedad, alimentando el sistema de fibras de viscosidad inducida.

Antecedentes de la invención

15 La diabetes es la séptima causa principal de muerte en los Estados Unidos, y la sexta causa principal de muerte por enfermedad entre los estadounidenses. Se estima que 15'7 millones de personas, o el 7'8% de la población de EE.UU., padecen de diabetes. Por consiguiente, es grande la carga económica de la diabetes, con un coste económico total anual estimado de 98 billones de \$ en 1997. Este incluye 44 billones de \$ para costes directos médicos y de tratamiento, y 54 billones de \$ para costes indirectos debido a la discapacidad y mortalidad.

20 Se desconoce la causa de la diabetes, sin embargo, los factores de riesgo conocidos para esta enfermedad son multifactoriales. Factores genéticos y ambientales, tales como la obesidad y el estilo de vida sedentario, parecen contribuir a la incidencia de la diabetes. La diabetes tipo 2, un trastorno resultante de la incapacidad del cuerpo para fabricar suficiente insulina o utilizarla correctamente, justifica el 90 al 95% de toda la diabetes. Este tipo de diabetes está alcanzando proporciones epidémicas en América debido a la creciente edad de la población, además de una
25 mayor frecuencia de los estilos de vida de obesidad y sedentario.

El tratamiento estándar de la diabetes implica el mantenimiento de niveles de glucosa en sangre tan próximos a los normales como sea posible, equilibrando la ingesta de alimentos con medicaciones de insulina o de reducción de glucosa orales, y niveles de actividad física. Las dietas bajas en calorías y la pérdida de peso mejoran, por regla
30 general, los niveles glucémicos a corto plazo, y tienen el potencial de mejorar el control metabólico a largo plazo. Sin embargo, las estrategias dietéticas tradicionales, e incluso las dietas muy bajas en calorías, no han sido eficaces, por lo general, para lograr pérdida de peso a largo plazo.

35 La obesidad está asociada con numerosas enfermedades crónicas, tales como la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiaca, la hipertensión, el ictus, la dislipidemia, la osteoartritis, la apnea del sueño, los trastornos de la vesícula biliar, los problemas respiratorios, y la malignidad. Una pérdida de solamente el 5% al 10% del peso de la línea de base, en un paciente obeso con diabetes tipo 2, hipertensión, o dislipidemia puede mejorar el control glucémico, disminuir la presión sanguínea, y mejorar el perfil de lípidos, respectivamente. La modificación del estilo de vida mediante cambios en la dieta o el aumento de ejercicio es, por regla general, la primera etapa para tratar el
40 sobrepeso, o a las personas obesas. Sin embargo, la modificación del comportamiento no tiene a menudo mucho éxito, y el mantenimiento a largo plazo de cambios en la dieta o ejercicio es conseguido por menos del 15% de las personas que inician estos cambios. Además, las dietas restringidas en calorías no pueden ser prolongadas durante un largo periodo de tiempo, y se vuelve a recuperar la mayor parte del peso perdido.

45 Un enfoque para iniciar y mantener la pérdida de peso en individuos con sobrepeso es induciendo la saciedad (sensación de plenitud durante una comida) y hartura (sensación de plenitud después de una comida). Diversos mecanismos gastrointestinales activan el inicio y terminación del comer en personas individuales. Aunque la distensión gástrica es una señal normal de "plenitud", y juega el papel de controlar la ingesta de alimentos, sus efectos son temporales y diferentes de las sensaciones de hartura asociadas con una comida. La saciedad está
50 asociada con sensaciones postprandiales relacionadas con la activación de quimiorreceptores intestinales tales como la colecistoquinina, la leptina, la insulina, el neuropéptido Y hipotalámico, y las hormonas glucocorticoides. Estas sensaciones postprandiales, que son en su mayor parte responsables del fenómeno de saciedad después de que se consume una comida, tienen un efecto más duradero en hartura o hambre que la distensión gástrica.

55 El concepto de que la fibra dietética puede ayudar en el tratamiento de la hiperglucemia ha sido sugerido a partir de la década de 1970. Se ha demostrado que el suplemento con fibra soluble viscosa (por ejemplo, la goma guar, el psilio, el β -glucano de avena), para comidas a prueba, atenúa eficazmente la glucemia postprandial. A pesar de la existencia de una evidencia *in vivo*, sin embargo, existe una considerable duda acerca de la eficacia de la fibra dietética en el tratamiento de la hiperglucemia. Esta duda puede existir porque diferentes tipos de fibras dietéticas
60 tienen diferentes efectos fisiológicos. A medida que se perfeccionan los métodos analíticos para las fibras dietéticas, así lo hace nuestro entendimiento de los efectos fisiológicos de las fibras. Por ejemplo, las fibras solubles viscosas

5 tienen, por lo general, un gran efecto en el metabolismo de los carbohidratos en el intestino delgado, reduciendo la velocidad de absorción, aunque también puede jugar un papel el vaciamiento gástrico retardado. Estos fenómenos deberían disminuir la velocidad a la que la glucosa entra en la circulación sistémica y retrasar la subida postprandial de glucosa en sangre. Aunque es evidente la aplicabilidad de este concepto, su uso clínico es limitado. Desafortunadamente, los comestibles que contienen fibras viscosas (por ejemplo, goma guar) exhiben, por regla general, tacto limoso en la boca, atestamiento en los dientes, y escasa apetitosidad. La calidad hedónica global de los alimentos que contienen guar puede ser mejorada reduciendo el peso molecular medio (por ejemplo, mediante hidrólisis química) del galactomanano en la goma guar, sin embargo, esto produce una pérdida concurrente de la eficacia clínica.

10 Están disponibles comercialmente productos diseñados como única fuente de nutrición y como suplementos nutricionales para la persona con diabetes. Los productos comerciales son típicamente líquidos, e incluyen <cantidades más elevadas de grasa. En un líquido nutricional se desea más grasa, ya que la grasa retarda la velocidad de vaciamiento del estómago, retrasando de ese modo la entrega de nutrientes al intestino delgado, lo que atenúa la curva de absorción de carbohidratos después de una comida.

15 Glucema[®] (Ross Products Division of Abbott Laboratories, Columbus Ohio) es un producto nutricional líquido con fibra para pacientes con tolerancia anormal a la glucosa. Los caseinatos sódico y cálcico constituyen el 16'7% de las calorías totales como proteína; la maltodextrina, el polisacárido de soja y la fructosa constituyen el 34'3% de las calorías totales como carbohidrato; y el aceite de cártamo y el aceite de colza altos en oleico constituyen el 49% de las calorías totales como grasa. El polisacárido de soja aporta 14'1 g/1.000 ml de la fibra dietética total. La CDR para vitaminas y minerales está entregada en 1.422 kcal. El producto también contiene los minerales ultratraza selenio, cromo y molibdeno, y los nutrientes esenciales, con reservas, carnitina y taurina.

20 Choice DM[®] (Mead Johnson & Company, Evansville, Indiana) es una bebida nutricionalmente completa para personas con intolerancia a la glucosa. El concentrado de proteínas lácteas constituye el 17% de las calorías totales como proteína; la maltodextrina y la sacarosa constituyen el 40% de las calorías totales como carbohidrato; y el aceite de girasol y el aceite de colza altos en oleico constituyen el 43% de las calorías totales como grasa. La celulosa microcristalina, la fibra de soja y la goma de acacia aportan 14'4 g/1.000 ml de la fibra dietética total. La CDR para vitaminas y minerales está entregada en 1.060 kcal. El producto también contiene los minerales ultratraza selenio, cromo y molibdeno, y los nutrientes esenciales, con reservas, carnitina y taurina.

25 Resource[®] Diabetic (Sandoz Nutrition Corporation, Berna, Suiza) es una fórmula líquida completa con fibra, diseñada específicamente para personas con diabetes tipo 1 y tipo 2, y para personas con hiperglucemia inducida por estrés. Los caseinatos sódico y cálcico, y el aislado de proteína de soja, constituyen el 24% de las calorías totales como proteína; el almidón de maíz hidrolizado y la fructosa constituyen el 36% de las calorías totales como carbohidrato; y el aceite de girasol y el aceite de soja altos en oleico constituyen el 40% de las calorías totales como grasa. La goma guar parcialmente hidrolizada aporta 3'0 g/8 onzas líquidas de la fibra dietética total. La CDR para vitaminas y minerales está entregada en 2.000 kcal. El producto también contiene los minerales ultratraza selenio, cromo y molibdeno, y los nutrientes esenciales, con reservas, carnitina y taurina.

30 Ensure[®] Glucema[®] Shake (Ross Products Division of Abbott Laboratories, Columbus Ohio) es un suplemento oral diseñado específicamente para gente con diabetes. Los caseinatos sódico y cálcico, y el aislado de proteína de soja, constituyen el 18% de las calorías totales como proteína; la maltodextrina, la fructosa, el maltitol, el polisacárido de soja y los FOS constituyen el 47% de las calorías totales como carbohidrato; y el aceite de cártamo y el aceite de colza altos en oleico constituyen el 35% de las calorías totales como grasa. El polisacárido de soja y los fructooligosacáridos (FOS) aportan 3'0 g/8 onzas líquidas de la fibra dietética total. Como mínimo, el 25% del VD para 24 vitaminas y minerales clave son entregados en 8 onzas líquidas. El producto también contiene los minerales ultratraza selenio, cromo y molibdeno.

35 La Patente US 4.921.877, según Cashmere y col., describe una fórmula líquida nutricionalmente completa, con 20 al 37% del valor energético total a partir de una mezcla de carbohidratos que consta de almidón de maíz, fructosa y polisacárido de soja; el 40 al 60% del valor energético total a partir de una mezcla de grasas con menos del 10% de las calorías totales derivadas de ácidos grasos saturados, hasta el 10% de las calorías totales a partir de ácidos grasos poliinsaturados y el resto de calorías por grasas a partir de ácidos grasos monoinsaturados; 8 al 25% del valor energético total es proteína; al menos la CDR mínima de EE.UU. para vitaminas y minerales; cantidades eficaces de los minerales ultratraza cromo, selenio y molibdeno; y cantidades eficaces de carnitina, taurina e inositol para la gestión dietética de personas con intolerancia a la glucosa.

40 La Patente US 5.776.887, según Wibert y col., describe una composición nutricional para la gestión dietética de diabéticos, conteniendo el 1 al 50% de las calorías totales como proteína; 0 al 45% de las calorías totales como grasa; el 5 al 90% de las calorías totales como sistema de carbohidratos y fibra. El sistema de carbohidratos

requiere una fracción rápidamente absorbible tal como glucosa o sacarosa, una fracción moderadamente absorbible tal como algunos almidones procesados o fructosa, y una fracción lentamente absorbible tal como almidón de maíz sin procesar.

5 La Patente US 5.292.723, según Audry y col., describe una composición nutricional líquida conteniendo una fracción lipídica, una fracción proteica y una combinación específica de glúcidos útiles como dietéticos. La fracción glucídica consta de polímeros de glucosa y glúcidos lentamente absorbibles.

10 La Patente US 5.470.839, según Laughlin y col., describe una composición y método para proporcionar nutrición a un paciente diabético. La composición entérica baja en carbohidrato, alta en grasa, contiene una fuente de proteína, una fuente de carbohidrato que incluye un almidón alto en amilosa, lentamente digerible, y fibra dietética soluble, y una fuente de grasa que incluye un alto porcentaje de grasas monoinsaturadas.

15 La Patente US 5.085.883, según Garleb y col., describe una mezcla de fibra dietética que incluye en peso: 5% a 50% de una fibra dietética que es soluble y fermentable; 5% a 20% de una fibra dietética que es soluble y no fermentable; y 45% a 80% de una fibra dietética que es insoluble y no fermentable. Preferentemente, la fibra dietética que es soluble y fermentable es goma arábica; la fibra dietética que es soluble y no fermentable es carboximetilcelulosa sódica; y la fibra dietética que es insoluble y no fermentable es fibra de cáscara de avena.

20 La Patente US 5.104.677, según Behr y col., describe un producto nutricional líquido que contiene una fuente de grasa y un sistema de fibras dietéticas. El sistema de fibras dietéticas, en conjunto, incluye en peso: (a) 5% a 50% de una fibra dietética que es soluble y fermentable, 5% a 20% de una fibra dietética que es soluble y no fermentable, y 45% a 80% de una fibra dietética que es insoluble y no fermentable. Menos del 10% de las calorías totales del producto abarcan ácidos grasos insaturados, no más del 10% de las calorías totales en el producto son ácidos grasos poliinsaturados, y la relación de ácidos grasos n-6 a n-3 en el producto estando en el intervalo de 2 a 10. Preferentemente, la fibra dietética que es soluble y fermentable es goma arábica; la fibra que es soluble y no fermentable es carboximetilcelulosa sódica, y la fibra que es insoluble y no fermentable es fibra de cáscara de avena.

30 WO 96/25054 revela una composición alimentaria en polvo constando de proteína, grasa, carbohidratos, pectina y calcio. El polvo también incluye 0'1-8% en peso de un acidulante, y cuando se mezcla con agua se forma una bebida con una viscosidad de unos 250 centipoises y un pH de 2-6'5. Es crítico un pH ácido para una caducidad prolongada de la composición alimentaria en polvo. Esta referencia revela y ejemplifica únicamente el uso de pectina, y guarda silencio completamente en el empleo de pectina baja en metoxi o de cualquier otra fibra aniónica. Además, esta referencia necesita un acidulante para la estabilidad del producto, y narra un pH ácido de la bebida de 2'0-6'5, que también menciona como "crítico" para el desempeño del producto. De hecho, todas las composiciones D1 ejemplificadas tienen un pH de 3'0-4'9, esto es, las composiciones reveladas en esto son ya ácidas y no neutras como se formulan.

40 EP 0768043 revela composiciones nutricionales constando de una combinación de carbohidratos rápida, moderada y lentamente absorbibles. Las composiciones proporcionan una absorción de carbohidratos controlada, con el subsiguiente control de la glucosa en sangre en los diabéticos. Sin embargo, ninguna de las composiciones reveladas allí comprende el 0'4-3'0% de una fibra aniónica soluble en bebida.

45 US 6.221.836 revela composiciones proteicas anabólicas teniendo un perfil definido de aminoácidos. Revela una composición en polvo conteniendo carragenina, goma xantana, óxido de magnesio, y fosfato tricálcico. Sin embargo, esta referencia no revela una bebida que contenga el 0'4-3'0% en peso de un polímero aniónico soluble.

50 US 6.020.017 revela sustitutos lácteos en polvo que pueden ser reconstituidos y pasterizados para formar un líquido autoestable. Esta referencia revela un sustituto lácteo en polvo conteniendo 0'345% de carragenina y 1'0% de carbonato cálcico. Sin embargo, cuando se reconstituye con incluso cantidades mínimas de agua para formar una bebida, contiene mucho menos del 0'4% en peso de fibra aniónica soluble.

55 La técnica anterior describe sistemas carbohidrato multicomponentes que atenúan la respuesta glucémica, necesitando fuentes de carbohidrato que sean absorbidas a diferentes velocidades. Estos sistemas carbohidrato multicomponentes poseen características físicas que hacen difícil la incorporación de los sistemas carbohidrato en fórmulas nutricionales. Adicionalmente, se descubre a menudo que estos sistemas carbohidrato multicomponentes poseen características organoléptica inaceptables. Por ejemplo, la goma guar funciona para proporcionar viscosidad en el estómago, ralentizando de ese modo la liberación de nutrientes al intestino delgado. Desafortunadamente, los comestibles que contienen goma guar exhiben, típicamente, tacto limoso en la boca, atestamiento en los dientes, y escasa apetitividad. Adicionalmente, las cantidades eficaces de goma guar aumentan la viscosidad de productos líquidos de tal forma que los productos líquidos gelifican en el recipiente. La calidad hedónica global de los alimentos

60

que contienen guar puede ser mejorada reduciendo el peso molecular medio (por ejemplo, mediante hidrólisis) del galactomanano en la goma guar, sin embargo, esto produce una pérdida concurrente de la eficacia clínica. Además del desafío de fabricar un producto apetitoso, el suplemento dietético con niveles eficaces de goma guar también está asociado con efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, flatulencia y diarrea) por su fermentación colónica, debido a que la goma guar es un carbohidrato rápidamente fermentable.

Además, añadir un nivel alto de fibra soluble desestabiliza los productos nutricionales. Esta inestabilidad puede ser vista como un incremento en las muescas de los granos de producto, o en la separación de fases al tratamiento térmico. No se sabe porqué la fibra soluble desestabiliza los productos listos para alimentar (LPA). La bibliografía sugiere que la fibra aniónica interactúa con la proteína, y el complejo resultante fibra-proteína puede ser insoluble bajo ciertas condiciones, causando grandes muescas en los granos. Otra posibilidad es que, en general, polímeros tales como la fibra y la proteína no sean compatibles espacialmente. Por encima de una cierta concentración, estos polímeros se separarán en dos fases distintas, una rica en polisacárido y otra rica en proteína. La adición de fibra soluble podría también causar la separación de fases debido a un concepto conocido como floculación por depleción. La floculación por depleción produciría una fase rica en grasa y una fase relativamente pobre en grasa. Disminuyendo el nivel de proteína soluble, optimizando el tipo de proteína, o seleccionando cuidadosamente las fuentes de fibra, se podría mejorar la estabilidad del producto.

De este modo, en la técnica se ha fomentado la necesidad de un sistema de fibras que actúe para atenuar la curva de absorción de carbohidratos después de una comida, siendo mientras bien tolerado, organolépticamente aceptable y fácilmente incorporado dentro de matrices nutricionales.

El estado de enfermedad de muchos diabéticos es complicado por su situación de sobrepeso. Como se describió antes, la viscosidad incrementada en el estómago produce la liberación lenta de los nutrientes al intestino delgado. Esta liberación lenta también induce la sensación de plenitud y saciedad después de una comida. Por ejemplo, se ha demostrado que 9 a 20 g/día de goma guar complementaria, durante 4 a 8 semanas, reduce significativamente el peso corporal y las sensaciones de hambre comparadas con el control (Bruttomesso, D.; Briani, G.; Bilardo, G.; Vitale, E.; Lavagnini, T.; Marescotti, C.; Duner, E.; Giorato, C.; Tiengo, A. El efecto a medio plazo de las fibras dietéticas naturales o extractivas en aminoácidos y lípidos plasmáticos en diabéticos tipo 1. Diabetes-Research and Clinical Practice. 1989, 6, 149-155; (Rotkiewski, M., Effect of guar gum on body-weight, hunger ratings and metabolism in obese subjects, Br. J. Nutr. 1984, 52, 97-105). Sin embargo, los mismos resultados descritos antes en tolerancia y desarrollo del producto se aplican al empleo de fibra soluble para inducir la sensación de plenitud y saciedad. El mercado comercial respondió con cápsulas de goma guar, que estudiaban los problemas de estabilidad del producto y de tacto en la boca descritos anteriormente. Sin embargo, se empezaron a tener problemas de seguridad cuando se descubrió que las cápsulas se hinchaban en la garganta, aumentando el riesgo de ahogo. Las cápsulas de goma guar han sido, pues, eliminadas del mercado.

De este modo, en la técnica de la pérdida de peso se ha fomentado la necesidad de un sistema de fibras que induzca la sensación de plenitud y saciedad, siendo mientras bien tolerado, organolépticamente aceptable y fácilmente incorporado dentro de matrices nutricionales.

Resumen de la invención

Según un primer aspecto de la invención, la invención consiste en un uso de acuerdo con lo descrito en la reivindicación 1. Según un segundo aspecto de la invención, la invención consiste en una bebida para sustitución alimenticia como se describe en la reivindicación 3.

Los inventores han descubierto un nuevo sistema de fibras que permite la incorporación de fibras solubles viscosas dentro de productos líquidos estables. Estos productos nutricionales son clínicamente eficaces al atenuar la respuesta glucémica a una comida, estudiando mientras los temas negativos organolépticos, de tolerancia y de estabilidad física asociados con las fibras solubles viscosas. Este nuevo sistema será mencionado como el sistema de fibras de viscosidad inducida. Está basado en desarrollar viscosidad *in vivo* mediante la acción indirecta de ácido. El sistema de fibras de viscosidad inducida utiliza fibras dietéticas solubles aniónicas que no formen soluciones muy viscosas a concentraciones relativamente modestas, y contienen niveles altos de grupos ácido urónico. Estos grupos reaccionan con sales cargadas positivamente para reticular moléculas individuales de fibra, produciendo una solución sumamente viscosa (o gel a altas concentraciones de fibra). Utilizando este sistema de fibras de viscosidad inducida, se puede formular un producto líquido que no sea viscoso a pH neutro, pero que llegue a ser viscoso en la acidificación. Por ejemplo, cuando el ácido clorhídrico en el quimo gástrico reacciona con sales cálcicas insolubles en agua para producir calcio ionizado, el ion calcio libre resultante se reticula con los grupos ácido urónico dentro del polímero aniónico, y aumenta la viscosidad del quimo. Un producto formulado con el tipo adecuado de fibra y una fuente de cationes soluble en ácido, insoluble en agua, tiene una viscosidad baja a un pH neutro, es bebible, y llega a ser muy viscosa después de la ingestión. Los inventores descubrieron que el sistema de fibras de viscosidad

inducida, controlada por ácido, produce la misma respuesta glucémica que un producto nutricional diseñado específicamente para el soporte nutricional de un diabético. Además, el sistema de fibras de viscosidad inducida utiliza fibra soluble que es menos fermentable y menos viscosa que la técnica anterior, minimizando de ese modo los temas de tolerancia y desarrollo del producto asociados típicamente con la fibra soluble fermentable. Como se discutió antes, este sistema de fibras inducido de la presente invención sería aplicable a gente con diabetes, para gente con resistencia a la insulina, así como terapia preventiva para poblaciones de alto riesgo (por ejemplo, familiares obesos y de primer grado de gente con diabetes mellitus tipo 2), y para aquellos individuos que necesiten perder peso.

La primera forma de realización de la presente invención tiene que ver con un producto nutricional que comprende el sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido. El primer componente del sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, es fibra aniónica soluble. El segundo componente del sistema de fibras de viscosidad inducida es carbonato cálcico. El sistema de fibras será incorporado, típicamente, en una bebida para sustitución alimenticia.

La presente invención también se refiere a un método para entregar fibra soluble a diabéticos y a personas que necesitan perder peso. La presente invención también tiene que ver con el empleo de una bebida para sustitución alimenticia, para la fabricación de un medicamento para atenuar la respuesta glucémica postprandial de un humano, alimentando un producto nutricional líquido conteniendo el sistema de fibras de viscosidad inducida. Adicionalmente, la invención se refiere al empleo de una bebida para sustitución alimenticia para promover la sensación de plenitud y saciedad, alimentando un producto nutricional que contiene el sistema de fibras de viscosidad inducida.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto de la fuente de proteína en la necesidad de ácido (comparativo)
 Figura 2: Efecto de la fuente de sales en la necesidad de ácido
 Figura 3: Efecto de la fuente de carbohidrato en las necesidades de ácido (comparativo)
 Figura 4: Efecto del perfil salino en las necesidades de ácido
 Figura 5: Respuestas de los prototipos de viscosidad inducida, controlada por ácido, a la adición de CIH 0'1N.
 Figura 6: Cambio incremental, a partir de la línea de base, en la glucosa sérica después de la ingestión de una bebida de glucosa (Control - -) y una bebida de glucosa conteniendo un complejo experimental con viscosidad inducida por ácido (IV -•-) por sujetos adultos no diabéticos sanos (comparativo).
 Figura 7: Cambio incremental, a partir de la línea de base, en la insulina sérica después de la ingestión de una bebida de glucosa (Control - -) y una bebida de glucosa conteniendo un complejo experimental con viscosidad inducida por ácido (IV -•-) por sujetos adultos no diabéticos sanos (comparativo).

Descripción detallada de la invención

Como se usa en esta aplicación:

a. El "índice glucémico" (IG) se calcula dividiendo el área incremental de la glucosa en sangre bajo la curva (ABC), del alimento de ensayo, por el ABC de la glucosa en sangre del alimento de referencia y multiplicando por 100, donde el contenido de carbohidrato disponible de los alimentos de ensayo y de referencia es el mismo. El alimento de referencia es típicamente glucosa o pan blanco, el cual tiene el IG estándar de 100.

b. "Fibra aniónica soluble" se refiere a fibras hidrosolubles que portan cargas negativas después de ser disueltas en agua.

c. "Cationes multivalentes solubles en ácido, insolubles en agua" se refiere a sales que no son solubles en agua a pH neutro, y reaccionarán con ácido liberando el catión. Los cationes multivalentes listados en el Merck Index, décima edición, como insolubles o prácticamente insolubles en agua y solubles en ácido, son ejemplos de sales apropiadas.

d. "Saciedad" se refiere a la sensación de plenitud durante una comida. Diversos mecanismos gastrointestinales activan la terminación del comer en individuos. Aunque la distensión gástrica es una señal normal de "plenitud" y juega el papel de controlar la ingesta de alimentos, sus efectos son temporales y distintos de las sensaciones de saciedad asociadas con una comida.

e. "Hartura" se refiere a la sensación de plenitud después de una comida. La saciedad esta asociada con las sensaciones postprandiales relacionadas con la activación de los quimiorreceptores intestinales tales como la colecistoquinina, la leptina, la insulina, el neuropéptido Y hipotalámico, y las hormonas glucocorticoides. Estas sensaciones postprandiales, que son en gran parte responsables del fenómeno de saciedad después de que se consume una comida, tienen un efecto más duradero en hartura o hambre que la distensión gástrica.

f. El término “necesidad de ácido” se refiere a la cantidad de ácido necesaria para ionizar carbonato cálcico que después se reticula con las moléculas de fibra aniónica soluble, desarrollando de ese modo una digesta viscosa.

5 g. El término “equivalente de dextrosa (ED)” se refiere a una medida cuantitativa del grado de hidrólisis del polímero almidón. Es una medida del poder reductor comparado con el estándar de dextrosa (glucosa) de 100. Cuanto mayor es el ED, mayor será la amplitud de la hidrólisis del almidón. A medida que el almidón es más hidrolizado (mayor ED), disminuye el peso molecular medio y, por consiguiente, cambia el perfil de carbohidratos. Las maltodextrinas tienen un ED menor de 20. Los sólidos de jarabe de maíz tienen un ED de 20 o superior, y son más rápidamente
10 absorbidos.

h. La fibra dietética “soluble” e “insoluble” se determina utilizando el método 32-07 de la American Association of Cereal Chemists (AACC). Una fuente de fibra dietética “soluble” se refiere a una fuente de fibra en la que al menos el 60% de la fibra dietética es fibra dietética soluble como se determina mediante el método 32-07 de la AACC, y una
15 fuente de fibra dietética “insoluble” se refiere a una fuente de fibra en la que al menos el 60% de la fibra dietética total es fibra dietética insoluble como se determina mediante el método 32-07 de la AACC.

i. La fibra dietética “fermentable” y “no fermentable” se determina mediante el procedimiento descrito en “Fermentability of Various Fiber Sources by Human Fecal Bacteria *In Vitro*”, en AMERICAN JOURNAL CLINICAL NUTRITION, 1991; 53:1.418-1.424. Este procedimiento está también descrito en la Patente US 5.085.883 según Garleb y col. La fibra dietética “no fermentable” se refiere a fibras dietéticas que tienen una fermentabilidad relativamente baja, menor del 40% en peso, preferentemente menor del 30% en peso, y el término “fibra dietética “fermentable” se refiere a fibras dietéticas que tienen una fermentabilidad relativamente alta, mayor del 60% en peso, preferentemente mayor del 70% en peso.
20

j. El término “calorías totales” se refiere al contenido calórico total de un peso definido del producto nutricional acabado.
25

k. El término “Ingesta Diaria de Referencia o IDR” se refiere a un conjunto de referencias dietéticas basadas en las Raciones Dietéticas Recomendadas, o RDR, para vitaminas y minerales esenciales. Las Raciones Dietéticas Recomendadas son un conjunto de raciones de nutrientes estimadas, establecidas por la National Academy of Sciences, que son actualizadas periódicamente para reflejar el conocimiento científico actual.
30

l. El término “viscosidad *in vivo*” se refiere a la máxima viscosidad medida después de que las muestras hayan sido valoradas con CIH 0'1N. Se añadieron alícuotas de CIH 0'1N a 250 g del sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, seguido por cizallamiento utilizando un mezclador Glass-Col durante 30 minutos. La viscosidad siguiente al cizallamiento es medida utilizando un viscosímetro Brookfield (modelo DVII+) con un huso 62 a temperatura ambiente. La viscosidad inducida de productos nutricionales, que contienen el sistema de fibras de viscosidad inducida, se mide después de la adición de CIH 0'1N a 250 g del producto nutricional, seguido por
35 cizallamiento utilizando un mezclador Glass-Col durante 30 minutos. La viscosidad siguiente al cizallamiento es medida utilizando un viscosímetro Brookfield (modelo DVII+) con un huso 62 a temperatura ambiente.
40

m. El término “viscosidad” es la relación del esfuerzo cortante a la velocidad de cizalla, expresada en dinas-segundo/cm² o poise. Un centipoise (cps) es una centésima de un poise. Un poise es una unidad del coeficiente de viscosidad, definido como la fuerza tangencial por unidad de área, necesaria para mantener una unidad de diferencia en velocidad entre dos planos paralelos separados por un centímetro de fluido. Cualquier determinación de viscosidad debería ser llevada a cabo utilizando un viscosímetro Brookfield (modelo DVII+) con un huso 62 a temperatura ambiente. La viscosidad se mide manejando el viscosímetro a una velocidad del huso que sea la mayor velocidad posible para obtener una lectura que esté en la escala.
45
50

n. En esta aplicación se debería construir alguna referencia a un intervalo numérico, como revelación expresa de cada número contenido específicamente dentro de ese intervalo, y de cada subconjunto de números contenidos dentro del intervalo. Además, este intervalo debería ser construido para proporcionar soporte para una reivindicación dirigida a cualquier número o subconjunto de números en ese intervalo. Por ejemplo, se debería construir una
55 revelación de 1-10 para sostener un intervalo de 2-8, 3-7, 5, 6, 1-9, 3'6-4'6, 3'5-9'9, 1'1-9'9, etc.

o. Los términos “sistema de fibras de viscosidad inducida”, “sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido”, “sistema de fibras de viscosidad inducida por ácido”, “sistema de viscosidad inducida por ácido” y “sistema de viscosidad inducida” son utilizados intercambiamente y se refieren a la presente invención.
60

El sistema de fibras de viscosidad inducida por ácido de la presente invención funciona debido al tipo de fibra soluble utilizada. Las fibras solubles conteniendo niveles altos de grupos ácido carboxílico reaccionan con carbonato cálcico,

produciendo una viscosidad incrementada. Este aumento en la viscosidad es una consecuencia de la ionización de, por ejemplo, el calcio y la posterior reticulación de, por ejemplo, el alginato.

5 Típicamente, para un impacto clínico máximo, el sistema de fibras de viscosidad inducida será incorporado dentro de bebidas para sustitución alimenticia tales como Glucema[®], Ensure[®], Choice DM[®], Slim Fast[®], Pediasure[®], Glytrol[®], Resource[®] Diabetic, etc. Los métodos para producir tales productos alimenticios son conocidos por aquellos especializados en la técnica. La discusión siguiente pretende ilustrar tales productos para sustitución alimenticia, diabéticos y para pérdida de peso, y su preparación.

10 Las fórmulas nutricionales de esta invención están diseñadas para ser utilizadas como sustituto alimenticio o como suplemento. Debido a que el producto puede ser utilizado como sustituto alimenticio, contendrá una fuente de proteína, una fuente de lípido, una fuente de carbohidrato, y vitaminas y minerales. Tales cantidades son bien conocidas por aquellos especializados en la técnica y pueden ser fácilmente calculadas cuando se preparen tales productos. Aunque estos productos para sustitución alimenticia pueden servir como única fuente de nutrición, 15 típicamente no lo son. Los individuos consumen estos productos para sustituir una o más comidas al día, o para proporcionar un tentempié sano. Los productos nutricionales de esta invención deberían ser interpretados para que incluyan cualquiera de estas formas de realización.

20 La cantidad de estos ingredientes nutricionales pueden variar ampliamente, dependiendo de la población de pacientes elegida como diana (esto es, diabéticos frente a no diabéticos, consideraciones organolépticas, preferencias culturales, edad, empleo, etc.). Las fórmulas nutricionales de esta invención proporcionarán, la siguiente distribución calórica. El sistema proteico proporcionará, desde un 10% hasta un 35% de las calorías 25 totales, más preferentemente desde un 15% hasta un 25% de las calorías totales. El sistema lipídico proporcionará menos de un 37% de las calorías totales, más preferentemente un 10% a un 30% de las calorías totales. El sistema de carbohidratos proporcionará, desde un 25% hasta un 75% de las calorías totales, más preferentemente desde un 35% hasta un 70% de las calorías totales.

30 La novedad de estos productos para sustitución alimenticia es la incorporación exitosa del sistema de fibras de viscosidad inducida que genera una digesta viscosa inducida por ácido.

35 El primer componente de los productos para sustitución alimenticia de la presente invención es carbohidrato. La fibra soluble del sistema de fibras de viscosidad inducida está considerada parte del sistema de carbohidratos. Para uno que practique la técnica son conocidos, y disponibles, numerosos tipos de fibras dietéticas. Las fibras se diferencian significativamente en su composición química y estructura física y, por lo tanto, en sus funciones fisiológicas. Las fuentes de fibra dietética utilizadas en esta invención pueden ser caracterizadas por el término solubilidad. La fibra puede ser dividida en los tipos soluble e insoluble, y las fuentes de fibra difieren en la cantidad de fibra soluble e insoluble que contienen.

40 Representativas de las fuentes de fibra dietética soluble son la goma arábica, la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la goma guar, la goma gellan, la goma de algarrobo, la harina de conjac, la hidroxipropilmetilcelulosa, la goma tragacanto, la goma de karaya, la goma de acacia, el quitosano, las arabinogalactanas, el glucomanano, la goma xantana, el alginato, la pectina, la pectina baja y alta en metoxi, los β -glucanos, la carragenina y el psilio. Están disponibles fácilmente numerosas fuentes comerciales de fibras dietéticas solubles, y son conocidas por uno que practique la técnica. Por ejemplo, la goma arábica, la carboximetilcelulosa hidrolizada, la goma guar, la goma 45 xantana, los alginatos, la pectina y las pectinas bajas y altas en metoxi están disponibles por TIC Gums Inc., de Belcamp, Maryland. Los glucanos de avena y de cebada están disponibles por Mountain Lake Specialty Ingredients Inc. de Omaha, Nebraska. El psilio está disponible por la Meer Corporation de North Bergen, New Jersey, mientras que la carragenina y la harina de conjac están disponibles por FMC Corporation de Filadelfia, Pensilvania.

50 Es fundamental que parte de las fibras solubles de la presente invención son también aniónicas. Representativas de fuentes de fibra dietética soluble aniónica son el alginato, la pectina baja en metoxi, la carragenina, la xantana y la goma gellan.

55 Los practicantes se refieren, típicamente, a la cantidad total (o porcentaje) de fibra en una ración. La cantidad de fibra aniónica soluble necesaria para el sistema de fibras de viscosidad inducida es de un 0'4% p/p hasta el 3'0% p/p del producto para sustitución alimenticia, preferentemente desde un 1'0% p/p hasta el 3'0% p/p del producto para sustitución alimenticia, más preferentemente desde un 2'0% p/p hasta un 3'0% p/p del producto para sustitución alimenticia. Una sola ración para sustitución alimenticia es de, típicamente, unos 250 g.

60 En el sistema de fibras de viscosidad inducida de la presente invención se puede utilizar cualquier fibra aniónica individual listada arriba, o cualquier combinación de las mismas. La fuente preferida de fibra soluble aniónica es el alginato porque es menos viscoso y menos fermentable que otras fibras solubles. El alginato es la sal del ácido

algínico, y se aísla de un alga marrón de la familia Phaeophyceae. Está compuesto de ácidos manurónico (pKa – 3'38) y gularónico (pKa – 3'65). El alginato, en ausencia de cationes polivalentes libres, es una fibra soluble relativamente no viscosa. Las soluciones de alginato gelifican con la adición de iones calcio libres, los cuales rellenan las cavidades formadas entre cadenas paralelas de ácido gularónico. Estas cavidades contienen dos grupos carboxilato y dos hidroxilo, uno de cada cadena.

La porción restante del sistema de carbohidratos puede ser proporcionada mediante cualquier sistema de carbohidratos apropiado para humanos, teniendo en cuenta cualquier restricción dietética relevante (esto es, si está pensado para un diabético). Como se indicó arriba, el carbohidrato aporta, desde un 25% hasta un 75% de las calorías totales. Ejemplos de carbohidratos adecuados que se pueden utilizar abarcan maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, maltitol, miel, alcoholes de azúcar, sólidos de jarabe de maíz, glucosa, fructosa, lactosa, y jarabe de maíz rico en fructosa.

Además de los carbohidratos descritos arriba, los productos nutricionales pueden contener también oligosacáridos indigeribles tales como fructooligosacáridos (FOS). Los oligosacáridos indigeribles son rápida y extensamente fermentados, en ácidos grasos de cadena corta, mediante microorganismos anaeróbicos que habitan el intestino grueso. Estos oligosacáridos son fuentes de energía preferenciales para la mayor parte de las especies *Bifidobacterium*, pero no son utilizados por organismos potencialmente patogénicos tales como *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, o *E. coli*. El término "oligosacárido indigerible" se refiere a una pequeña porción carbohidrato con un grado de polimerización menor de, o igual a, aproximadamente 20 y/o un peso molecular menor de, o igual a, aproximadamente 3.600, que es resistente a la digestión endógena en el tracto digestivo superior humano.

Un especializado en la técnica es consciente de que los carbohidratos seleccionados para completar la porción restante del sistema de carbohidratos afectarán a la viscosidad inicial, lista para alimentar, del producto nutricional. Por ejemplo, en el Ejemplo 3, almidones menos hidrolizados (esto es, un ED de 10 frente a un ED de 20) aumentarán la viscosidad lista para alimentar.

El sistema de carbohidratos preferido comprende, típicamente, el 10% p/p de alginato, el 23% p/p de fructosa, el 20% p/p de maltitol, el 4% p/p de FOS, y el 43% p/p de maltodextrina de un ED de 10.

Los productos para sustitución alimenticia también contienen, típicamente, una fuente de proteína. Las proteínas que se pueden utilizar en los productos nutricionales de la invención incluyen cualquier proteína apropiada para consumo humano. Tales proteínas son bien conocidas por aquellos especializados en la técnica, y se pueden seleccionar fácilmente cuando se preparan tales productos. Ejemplos de proteínas apropiadas que se pueden utilizar típicamente incluyen caseína, suero, proteína láctea, soja, guisante, arroz, maíz, proteína hidrolizada, proteínas enriquecidas con minerales y mezclas de las mismas. Las fuentes de proteína comerciales están fácilmente disponibles y conocidas por uno que practique la técnica. Por ejemplo, caseinatos, suero, caseinatos hidrolizados, suero hidrolizado y proteínas lácteas están disponibles por New Zealand Milk Products de Santa Rosa, California. Las proteínas de soja y de soja hidrolizada están disponibles por Protein Technologies International de Saint Louis, Missouri. La proteína de guisante está disponible por Feinkost Ingredients Company de Lodi, Ohio. La proteína de arroz está disponible por California Natural Products de Lathrop, California. La proteína de maíz está disponible por EnerGenetics Inc., de Keokuk, Iowa.

Cuando se selecciona una fuente apropiada de proteína, un especializado en la técnica es consciente de que la proteína nativa puede atrapar la fibra soluble en glóbulos, evitando que se reticule con las sales ionizadas. Adicionalmente, la proteína puede portar grupos carboxi que competirán con la fibra soluble por el calcio ionizado, produciendo un aumento en la necesidad de ácido.

Los Experimentos de abajo demuestran que la selección del sistema proteico puede influir en la necesidad de ácido y en la velocidad de desarrollo de la viscosidad. Por ejemplo, como se describe en el Experimento 1, algunas proteínas, tales como el caseinato cálcico y el aislado de proteínas lácteas, reaccionan con el alginato, lo que afecta negativamente a la viscosidad inducida *in vivo*. Otras proteínas, tal como la proteína de soja, compiten con el alginato por el calcio libre, lo que afecta negativamente a la viscosidad inducida *in vivo*.

El sistema proteico preferido comprende, típicamente, un 47% p/p de proteína de suero desnaturalizada por calor, un 29% p/p de aislado de proteína de suero, y un 24% p/p de caseinato sódico.

El tercer componente de los productos nutricionales de esta invención es la grasa. La fuente de grasa para la presente invención puede ser cualquier fuente de grasa o mezcla de fuentes de grasa apropiadas para consumo humano. Como se indicó antes, la fuente de grasa de esta invención proporcionará, menos del 37% de las calorías totales. La fuente de grasa para la presente invención puede ser cualquier fuente de grasa o mezcla de fuentes de grasa que proporcione los niveles deseados de ácidos grasos saturados (menos del 10% de las kcal.),

poliinsaturados (hasta el 10% de las kcal.) y monoinsaturados (10% al 15% de las kcal.). Un especialista en la técnica puede calcular fácilmente cuanta fuente de grasa debería ser añadida al producto nutricional para entregar los niveles deseados de ácidos grasos saturados, poliinsaturados y monoinsaturados. En la técnica son bien conocidos ejemplos de grasas de calidad alimentaria, y típicamente incluyen aceite de soja, aceite de oliva, aceite marino, aceite de girasol, aceite de girasol alto en oleico, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto en oleico, aceite de coco fraccionado, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de palma, aceite de almendra de palma y mezclas de los mismos.

Están disponibles, y conocidas por uno que practique la invención, numerosas fuentes comerciales para las grasas listadas arriba. Por ejemplo, los aceites de soja y de colza están disponibles por Archer Daniels Midland de Decatur, Illinois. Los aceites de maíz, coco, palma y almendra de palma están disponibles por Premier Edible Oils Corporation de Portland, Oregón. El aceite de coco fraccionado está disponible por Henkel Corporation de LaGrange, Illinois. Los aceites de cártamo alto en oleico y de girasol alto en oleico están disponibles por SVO Specialty Products de Eastlake, Ohio. El aceite marino está disponible por Mochida International de Tokio, Japón. El aceite de oliva está disponible por Anglia Oils de North Humberstone, Reino Unido. Los aceites de girasol y de algodón están disponibles por Cargil de Minneápolis, Minnesota. El aceite de cártamo está disponible por California Oils Corporation de Richmond, California.

Las composiciones nutricionales de la invención contienen, deseablemente, vitaminas y minerales. Se comprende que las vitaminas y minerales sean esenciales en la dieta diaria. Aquellos especializados en la técnica aprecian que las necesidades mínimas han sido establecidas para algunas vitaminas y minerales que son conocidos por ser necesarios para la normal función fisiológica. Los practicantes también entienden que se necesite suministrar cantidades adicionales adecuadas de los ingredientes vitaminas y minerales a las composiciones nutricionales para compensar algunas pérdidas durante el proceso de fabricación y almacenamiento de tales composiciones. Adicionalmente, el practicante entiende que algunos micronutrientes puedan tener un beneficio potencial para gente con diabetes, tales como el cromo, carnitina, taurina y vitamina E, y que puedan existir requerimientos dietéticos superiores para algunos micronutrientes tales como ácido ascórbico, debido a al superior recambio en gente con diabetes.

El segundo componente del sistema de fibras de viscosidad inducida es carbonato cálcico que es ionizado bajo condiciones ácidas.

El carbonato cálcico está disponible por Specialty Minerals Inc. en Bethlehem, PA.

El Experimento 2 describe cuántos cationes multivalentes diferentes afectan a la necesidad de ácido de un sistema de fibras modelo. El carbonato cálcico tuvo una necesidad de ácido significativamente inferior a la del fosfato tricálcico (FTC) o el autofabricado fosfato cálcico (FCAF).

La fuente fundamental de cationes multivalentes preferida es el carbonato cálcico. Las cantidades necesarias de carbonato cálcico para reticularse con la fibra aniónica soluble es de unas 200 ppm hasta unas 4.000 ppm, más preferentemente desde unas 300 ppm hasta unas 1.000 ppm.

Como se discutió antes, la inducción de la viscosidad del sistema depende de la ionización de los cationes libres para reticular las moléculas de fibra aniónica soluble. Sin embargo, otros minerales presentes en el producto nutricional pueden afectar negativamente a la viscosidad inducida. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 4, la necesidad de ácido del modelo nutricional fue significativamente superior que la de una mezcla de carbohidrato/alginato/fosfato tricálcico. Este incremento en la necesidad de ácido fue debido a la presencia de PO_4HMg y PO_4HK_2 , que compitieron con las sales cálcicas por el ácido añadido. Por consiguiente, en un producto nutricional conteniendo el sistema de fibras de viscosidad inducida de la presente invención se pueden incluir niveles mínimos de sales básicas, sales con una acción tamponadora y sales con cationes multivalentes que son, en el peor de los casos, solo escasamente solubles. Adicionalmente, el sistema de viscosidad inducida puede ser "aprovechado" más allá, mediante un exceso de cationes, para formar un gel rígido que se descomponga bajo la cizalla del estómago, produciendo una pérdida de viscosidad. Típicamente, los cationes multivalentes son mantenidos por debajo de un nivel de unas 15.000 ppm.

Un ejemplo del sistema de vitaminas y minerales para una formulación nutricional utilizada como sustituto alimenticio consta, típicamente, de al menos el 20% de la CDR para las vitaminas A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E, K, beta-caroteno, biotina, ácido fólico, ácido pantoténico, niacina, y colina; los minerales calcio, magnesio, potasio, sodio, fósforo, y cloruro; los minerales traza hierro, zinc, manganeso, cobre, y yodo; los minerales ultratrazas cromo, molibdeno, selenio; y los nutrientes condicionalmente esenciales m-inositol, carnitina y taurina, en una única ración o de unas 50 Kcal. hasta unas 1.000 Kcal. Este nivel de minerales suministra, típicamente, suficientes cationes multivalentes para mantener el sistema de fibras de viscosidad inducida.

También se pueden añadir edulcorantes artificiales a la formulación nutricional para perfeccionar la calidad organoléptica de la fórmula. Ejemplos de edulcorantes artificiales incluyen la sacarina, aspartamo, acesulfame K y la sucralosa. Los productos nutricionales de la presente invención también incluirán, convenientemente, un saborizante y/o un colorante para suministrar los productos nutricionales con una apariencia atractiva y un gusto aceptable para su consumo oral. Los ejemplos de saborizantes útiles incluyen típicamente fresa, melocotón, pacana, chocolate, plátano, frambuesa, naranja, arándano y vainilla.

En la digestión, el sistema de fibras de viscosidad inducida se expone a ácido, el cual ioniza el catión multivalente que reticula la fibra soluble aniónica, aumentando la viscosidad. El sistema de fibras de viscosidad inducida de la presente invención genera una digesta viscosa, produciendo la lenta liberación de los nutrientes en el intestino delgado. La liberación lenta de los nutrientes en el intestino delgado produce la absorción prolongada de nutrientes, atenuando de ese modo la respuesta glucémica a la comida. La viscosidad generada *in vivo* por el sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, es mayor de unos 300 cps, preferentemente unos 1.000 cps como mínimo, más preferentemente 3.000 cps como mínimo.

El sistema de fibras de viscosidad inducida ha sido diseñado para generar una viscosidad óptima *in vivo*, minimizando mientras la viscosidad lista para alimentar. Como se discutió anteriormente, cuando se comparan a otras fibras solubles, las fibras solubles aniónicas preferidas generan, típicamente, menor viscosidad en solución, produciendo de ese modo un producto bebible aceptable. La viscosidad lista para alimentar del sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, es menor de unos 3.000 cps, preferentemente menor de unos 200 cps, más preferentemente de unos 50 cps a unos 150 cps.

Preferentemente, el sistema de fibras de viscosidad inducida es formulado para producir la máxima viscosidad con la mínima necesidad de ácido. El sistema de fibras de viscosidad inducida es formulado para necesitar menos de unos 120 ml de ácido por 250 g de producto, preferentemente menos de unos 60 ml de ácido por 250 g de producto.

Los productos nutricionales de esta invención pueden ser fabricados utilizando técnicas bien conocidas por aquellos especializados en la técnica. Aunque las variaciones en la fabricación son por supuesto conocidas por aquellos especializados en las técnicas de formulación nutricional, en los Ejemplos se describen detalladamente unas pocas técnicas de fabricación. En términos generales, se prepara una fibra en una mezcla oleosa conteniendo todos los aceites, fibra soluble, cualquier emulsificante, estabilizante y las vitaminas liposolubles. Por separado, se preparan dos compuestos líquidos más (de proteína y de carbohidrato). El carbohidrato y los minerales son mezclados juntos, y la proteína se mezcla en agua. Después, se mezclan juntos los compuestos líquidos de proteína en agua y de carbohidrato/minerales con la mezcla oleosa. La mezcla resultante es homogeneizada, procesada térmicamente, normalizada con vitaminas hidrosolubles y aroma. La mezcla final es homogeneizada y llenada asépticamente en recipientes apropiados. Alternativamente, la fórmula homogeneizada puede ser mantenida sin diluir y desecada para formar un polvo. Después se empaquetan los productos, típicamente, el envase proporcionará el modo de empleo para el consumidor final (esto es, para ser consumido por un diabético, para favorecer la pérdida de peso, etc.).

Una segunda forma de realización es un método para atenuar la respuesta glucémica postprandial en un humano, alimentando el sistema de fibras de viscosidad inducida descrito antes. Los inventores descubrieron, en el Experimento 5, que el sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, mejoró la respuesta glucémica sin disminuir la respuesta a la insulina en humanos no diabéticos sanos.

Una tercera forma de realización es un método para favorecer la sensación de plenitud en un humano, alimentando el sistema de fibras de viscosidad inducida descrito antes. Los inventores descubrieron, en el Experimento 6, que los productos nutricionales que contienen el sistema de fibras de viscosidad inducida retardaban el vaciamiento gástrico, aumentando de ese modo la sensación de plenitud.

Las formas de realización de la presente invención pueden, por supuesto, ser realizadas de otras maneras a las expuestas aquí, sin apartarse del espíritu y campo de aplicación de la invención. Las presentes formas de realización son consideradas en todos los aspectos, por lo tanto, como ilustrativas y no restrictivas, y que todos los cambios y equivalentes también entran dentro de la descripción de la presente invención. Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustrarán más la presente invención.

Experimento 1 (comparativo)

La experimentación inicial evaluó el efecto que diferentes fuentes de proteína tenían en la necesidad de ácido del sistema de viscosidad inducida.

Se prepararon soluciones madre de alginato añadiendo 1% de alginato sódico de baja viscosidad (Kelton LVCR de

Kelco Company en San Diego, CA) a agua bajo agitación vigorosa. Después, se dejó reposar la solución madre de alginato durante 4 horas antes de su uso. Se añadieron lentamente dieciséis gramos de varias fuentes de proteína a 184 g de agua bajo agitación, y se ajustó a 6'8 el pH de la solución de proteína antes de que se añadiese 0'2% de fosfato tricálcico (FTC) y 200 g de solución de alginato. La muestra fue valorada con CIH 0'1N, y se midió la viscosidad de los sistemas modelo utilizando el viscosímetro Brookfield (modelo DVII+) con un huso 62 a temperatura ambiente.

Los inventores habían previamente demostrado que el caseinato cálcico y el aislado de proteínas lácteas reaccionan con el alginato, y eran menos apropiados para esta aplicación. Asimismo, se había descubierto que las proteínas de suero solubles (proteína globular nativa) era menos apropiada para esta aplicación porque, cuando se utiliza como única fuente de proteína, se encontró que el suero atrapaba el alginato y hacía no funcional el sistema de viscosidad inducida después del proceso de fabricación. Por consiguiente, estas fuentes de proteína no fueron incluidas en este estudio.

La Figura 1 muestra el efecto que la proteína de suero desnaturalizada (Alatal de New Zealand Products en Santa Rosa, CA), el caseinato sódico, y dos fuentes de proteína de soja (Supro 1610 de PTI en St. Louis, MO) tuvieron en la necesidad de ácido del sistema de viscosidad inducida. Mientras que las proteínas de soja y la proteína caseinato sódico necesitaron significativamente más ácido antes de que se midiera un aumento en la viscosidad, la proteína de soja necesitó menos ácido y logró una viscosidad importante. La proteína de soja, aunque no es muy soluble, fue muy eficaz en competir con el alginato por el calcio libre, y fue menos apropiada para esta aplicación. La proteína de suero desnaturalizada por calor fue la fuente de proteína más apropiada para el sistema de viscosidad inducida controlada por ácido. La proteína de suero desnaturalizada por calor fue la proteína más funcional para esta aplicación, debido a que tiene un nivel menor de ácido glutámico/aspártico comparada con la proteína de soja, y un nivel menor de fosfoserina comparada con la proteína caseinato.

Experimento 2

La experimentación inicial evaluó el efecto que diferentes fuentes de calcio tenían en la necesidad de ácido del sistema de viscosidad inducida.

Se prepararon soluciones conteniendo diversas sales cálcicas [0'1% de fosfato tricálcico (FTC), carbonato cálcico (CO_3Ca) o fosfato cálcico autofabricado (FCAF), 4% de proteína de suero (Alatal 825 de New Zealand Products en Santa Rosa, CA) o proteína de soja rica en calcio (de Protein Technologies International en St. Louis, MO), 0'5% de alginato potásico de baja viscosidad (Kelmar de Kelco Co. en San Diego, CA), 0'5% de alginato sódico de baja viscosidad (Kelton LVCR de Kelco Co. en San Diego, CA), y 0'5% de azida sódica (que actúa como conservante), y se monitorizó su viscosidad durante 8 semanas. Las mezclas conteniendo la proteína rica en calcio gelificaron en 2 días, incluso en ausencia de cualquier sal cálcica añadida. El aislado de proteína de soja rica en calcio liberó calcio en presencia del alginato, induciendo de ese modo viscosidad en el bote. Las mezclas conteniendo la proteína de suero (Alatal de New Zealand Products en Santa Rosa, CA) más sales cálcicas insolubles fueron estables. Las viscosidades de estos sistemas modelo permanecieron sin cambios durante el estudio de almacenamiento de 8 semanas.

Los sistemas modelo fueron valorados con ácido y, como se ve en la Figura 2, aumentó significativamente la viscosidad una vez que se añadió el nivel umbral de ácido. Los inventores se sorprendieron al descubrir que el carbonato cálcico tenía una necesidad de ácido significativamente menor que el fosfato tricálcico (FTC) y el fosfato cálcico autofabricado (FCAF).

Experimento 3 (comparativo)

La experimentación inicial evaluó el efecto que diferentes fuentes de carbohidrato tenían en la necesidad de ácido del sistema de viscosidad inducida.

Se añadieron cuarenta gramos de diversos tipos de carbohidratos, y 0'4 g de fosfato tricálcico (FTC), a 360 g de solución de proteína/alginato conteniendo 0'5% de alginato potásico de baja viscosidad (Kelmar de Kelco Co. en San Diego, CA), 0'5% de alginato sódico de baja viscosidad (Kelton LVCR de Kelco Co. en San Diego, CA), 4% de proteína de suero (Alatal de New Zealand Products en Santa Rosa, CA), después de que se ajustara a 6'8 el pH de la solución de proteína/alginato. Los carbohidratos evaluados incluían maltodextrina de ED 10 (Maltrin 100 de Grain Processing Corp. en Muscatine, IA), sólidos de jarabe de maíz de ED 20 (Maltrin 200 de Grain Processing Corp. en Muscatine, IA) y fructosa. Las mezclas resultantes fueron valoradas con ácido CIH 0'1N. Como se ve en la Figura 3, el tipo de carbohidrato afectó a la viscosidad inicial, pero produjo un pequeño impacto en las necesidades de ácido.

Experimento 4

Se evaluaron dos sistemas modelo de carbohidrato/minerales para determinar cómo afectaba el perfil de sales a las necesidades de ácido.

5

Tabla 1

Conjunto de factores de las sales y carbohidratos de los sistemas modelo de viscosidad inducida controlada por ácido

Ingrediente	Conjuntos de factores de las sales del Producto Modelo 1 (g/g)	Conjuntos de factores de las sales del Producto Modelo 2 (g/g)
PO ₄ HK ₂	0'00150	0'0013
CO ₃ Ca	0'00030	0
ClK	0'00115	0'00082
Fosfato tricálcico	0'0036	0'0038
PO ₄ HMg	0'00315	0'003
Premezcla* (MUT/MT)	0'00034	0'00034
Maltodextrina ED 1	0'084	0'084
ClNa	0'0004	0'00068
* por gramo de premezcla MUT/MT: 83 mg de zinc, 65 mg de hierro, 18 mg de manganeso, 7'8 mg de cobre, 0'262 mg de selenio, 0'365 mg de cromo, 0'585 mg de molibdeno		

10 La viscosidad inicial de estos sistemas fue sustancialmente mayor que las de las mezclas de Alatal/alginato/carbohidrato, lo que puede ser debido al superior peso molecular de la maltodextrina utilizada en el estudio de modelos. La inclusión de un 0'03% de carbonato cálcico (Modelo 1) redujo significativamente la necesidad de ácido (Figura 4). Aumentando más el nivel de CO₃Ca no se redujo más la necesidad de ácido, pero produjo un aumento significativo en la viscosidad inicial.

15 La necesidad de ácido del modelo es significativamente mayor que la de una mezcla de carbohidrato/alginato/FTC. Presumiblemente, este aumento en la necesidad de ácido es debido a la presencia de PO₄HMg y PO₄HK₂, los cuales pueden competir con las sales cálcicas por el ácido añadido.

20 El modelo sugirió que se puede fabricar un producto completo, de viscosidad inducida controlada por ácido, utilizando suero desnaturalizado por calor como fuente de proteína, CO₃Ca como activador cálcico, y niveles mínimos de sales básicas y/o sales con cationes divalentes que sean, en el peor de los casos, solo escasamente solubles.

25 **Ejemplo 1**

A continuación se describe la fabricación de 454 kg de un producto nutricional que contiene el sistema de fibras de viscosidad inducida, controla por ácido, de la presente invención. Se combinaron y guardaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 2) para el compuesto líquido lipídico de fibra.

30

Tabla 2

Compuesto líquido lipídico de fibra

Aceite de cártamo alto en oleico	8'17 kg
----------------------------------	---------

Aceite de colza	0'96 kg
Lecitina de soja	0'47 kg
Premezcla* de vitaminas DEK	30'87 g
Beta-caroteno 30%	3'63 g
Vitamina A palmitato	3'41 g
Alginato sódico	3'3 kg
Alginato potásico	0'8 kg
* por g de premezcla de vitaminas DEK: 8.130 UI de vitamina D ₃ , 838 UI de vitamina E, 1'42 mg de vitamina K ₁	

Se combinaron y guardaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 3) para el compuesto líquido acuoso de proteína.

5 **Tabla 3**

Compuesto líquido acuoso de proteína

Agua	173 kg
Alatal	17'4 kg

10 Se combinaron y guardaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 4) para el compuesto líquido de carbohidrato/minerales.

Tabla 4

Compuesto líquido de carbohidrato/minerales

Agua	54'6 kg
Maltrin 200	25 kg
Sacarosa	6'8 kg
Fructosa	6'8 kg
Fosfato tricálcico	1'8 kg
Fosfato magnésico dibásico	1'8 kg
Cloruro magnésico	363 g
Cloruro potásico	317 g
Premezcla* MUT/MT	204 g
Carbonato cálcico	136 g
Cloruro sódico	90 g
Yoduro potásico	0'11 g
* por g de premezcla MUT/MT: 83 mg de zinc, 65 mg de hierro, 18 mg de manganeso, 7'8 mg de cobre, 0'262 mg de selenio, 0'365 mg de cromo, 0'585 mg de molibdeno	

Después de que se preparase cada compuesto líquido, el compuesto líquido de carbohidrato/minerales fue añadido al compuesto líquido acuoso de proteína. Se ajustó el pH de la mezcla a 6'6-6'8. A la mezcla se añadió después el compuesto líquido lipídico. La mezcla fue procesada a temperaturas UHT (295°F durante 5 segundos) y homogeneizada a 4.000 psi.

Para la solución de vitaminas se combinaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 5), y se ajustó el pH a 7'0-10'0 utilizando KOH al 45%. Se guardó la solución con el pH ajustado.

Tabla 5

Solución de vitaminas

Agua	13'4 kg
Ácido ascórbico	227 g
Cloruro de colina	181 g
L-carnitina	50 g
Premezcla* de VHS	36 g
Taurina	45 g
Aroma de vainilla	1'7 kg
* por g de premezcla de VHS: 375 mg de niacinamida, 242 mg de pantotenato cálcico, 8'4 mg de ácido fólico, 62 mg de cloruro de tiamina, 48 mg de riboflavina, 59 mg de clorhidrato de piridoxina, 165 mcg de cianocobalamina, y 7.305 mcg de biotina	

Se añadió la solución de vitaminas a la mezcla procesada en normalización. La mezcla final fue calentada a UHT, a 295°F durante 5 segundos, homogeneizada a 4.000 psi, y llenada asépticamente en botellas estériles de 32 onzas.

El producto fabricado como se describió arriba tenía una viscosidad inicial de 84 cps, y desarrolló una viscosidad inducida de unos 3.000 cps a la adición de 50 ml de CIH 0'1N. Sin embargo, una verificación de la calidad sensorial de las muestras de esta serie de fabricación descubrió que el producto tenía un tacto arenoso en la boca. Se pensó que el Alatal (proteína de suero insoluble de New Zealand Milk Products en Santa Rosa, CA) era la causa del tacto arenoso en la boca (ver la serie 1 en la Figura 5).

Ejemplo II

Basado en los resultados del Ejemplo I, una reducción del tamaño de partícula del Alatal y una reducción en el nivel de la proteína de suero termotratada fueron los factores identificados en los que aplicar el tacto arenoso en la boca.

El Alatal fue sustituido con Alacen (proteína de suero desnaturalizada por calor, secada por pulverización, de New Zealand Milk Products en Santa Rosa, CA). El Alacen tiene un tamaño de partícula menor. Adicionalmente, se incluyó un caseinato sódico de baja viscosidad como 25% de la fuente de proteína, y se incluyó una proteína de suero nativa, como 30% de la fuente de proteína, para reducir la fracción de Alacen. El producto fue fabricado como los 454 kg del producto descrito antes, utilizando el compuesto líquido acuoso de proteína y el compuesto líquido de carbohidrato listados abajo.

Se combinaron y guardaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 7) para el compuesto líquido acuoso de proteína.

Tabla 6

Compuesto líquido acuoso de proteína

Agua	150 kg
------	--------

Caseinato sódico	4 kg
Aislado de proteína de suero	4'8 kg
Alacen	7'8 kg

Se combinaron y guardaron las cantidades necesarias de ingredientes (Tabla 7) para el compuesto líquido de carbohidrato/minerales.

5

Tabla 7

Compuesto líquido de carbohidrato/minerales

Agua	44 kg
Maltrin 200	25 kg
Sacarosa	6'8 kg
Fructosa	6'8 kg
Fosfato tricálcico	1'9 kg
Fosfato magnésico dibásico	1'4 kg
Cloruro potásico	1'1 kg
Cloruro magnésico	363 g
Premezcla* MUT/MT	204 g
Carbonato cálcico	136 g
Cloruro sódico	90 g
Yoduro potásico	50 g
* por g de premezcla MUT/MT: 83 mg de zinc, 65 mg de hierro, 18 mg de manganeso, 7'8 mg de cobre, 0'262 mg de selenio, 0'365 mg de cromo, 0'585 mg de molibdeno	

10 El tacto en la boca del producto mejoró significativamente con la adición del sistema proteico modificado. La viscosidad del producto fabricado arriba fue de 65 cps. Cuando se trató con 70 ml de CIH 0'1N, 250 g de la muestra de viscosidad inducida, controlada con ácido, desarrolló una viscosidad de 4.200 cps (ver la serie 2 en la Figura 5).

Experimento 5 (comparativo)

15

El presente experimento evaluó la eficacia clínica de un sistema de fibras de viscosidad inducida por ácido (IV), en una matriz de producto basado en glucosa. El objetivo primario de este estudio fue valorar la capacidad del sistema de fibras de viscosidad inducida para atenuar la glucosa sérica postprandial y la respuesta a la insulina en adultos sanos no diabéticos.

20

El sistema de fibras de viscosidad inducida por ácido fue incorporado en una bebida basada en glucosa, y comparada a una bebida basada en glucosa de control que tenía un nivel de fibra dietética total (FDT) y viscosidad inicial similares. La composición de ingredientes de los tratamientos experimentales está descrita en la Tabla 8.

Tabla 8

Composición de ingredientes de los tratamientos experimentales^a

	Tratamiento
--	-------------

Ingrediente	Control (g/100 g)	IV (g/100 g)
Agua	66'6	66'6
Glucosa	30	30
Alginato sódico	0'0	1'5
Goma arábica	1'2	0'0
Goma guar	0'3	0'0
Citrato potásico	1'2	1'2
Celulosa microcristalina	0'2	0'2
Fosfato tricálcico	0'15	0'15
Aroma de limón	0'2	0'2
^a los pesos de llenado del producto fueron de 250 g		

Los ingredientes fueron elaborados en soluciones al 31% con agua, llenados en botellas de vidrio de 250 ml, y esterilizados terminalmente (Ross Products Division of Abbott Laboratories, Columbus, OH). Los productos experimentales fueron suministrados como ración líquida única de 250 g.

5 Se determinó la composición química de los tratamientos experimentales para verificar el nivel de adición de los ingredientes. Los sólidos totales fueron determinados conforme a los métodos de la Association of Official Analytical Chemists (AOAC, 1984). La composición de minerales se fue determinada mediante un método de espectrometría con plasma acoplado inductivamente (Ross Products Division). Los monosacáridos fueron cuantificados mediante un método cromatográfico de iones, utilizando un cromatógrafo Dionex DX-300 equipado con una columna CarboPac PA1 (Dionex, Sunnyvale, CA), como se describió por Hogart y col. (2000). La fibra dietética total fue determinada utilizando el método de Prosky y col. (1984). La viscosidad del producto fue medida utilizando un viscosímetro de tipo rotacional (Brookfield modelo DVII+, huso nº 3 a 60 rpm; Brookfield Instruments, Stoughton, MA) a 23°C.

15 Se reclutó un total de 30 sujetos adultos sanos no diabéticos (19 hembras y 11 machos). Los sujetos tenían una edad media (\pm DE) de 36 ± 2 años, un peso de 66 ± 2 kg, y un índice de masa corporal entre 21 y 28 ($24'2 \pm 0'4$ kg/m²). Ninguno de los sujetos estaba tomando medicación, tenían una historia familiar de diabetes (parientes de primer grado), o padecían de un trastorno gastrointestinal. Utilizando procedimientos estándar, se realizó un examen médico completo (esto es, química sérica, hematología, urinalisis, examen físico, e historia médica) para documentar la salud de los sujetos antes del alistamiento en el estudio.

25 El experimento fue conducido como un estudio cruzado doble ciego, y se ensayaron productos experimentales como ensayo oral de tolerancia a la glucosa. Para asegurar que los sujetos tenían reservas de glucógeno similares en los dos días del ensayo, se mandó a los sujetos consumir una dieta rica en carbohidrato (mínimo 200 g/día) durante 3 días, antes de cada ensayo de tolerancia a la comida, y también se les pidió evitar el ejercicio 24 horas antes del experimento. Los sujetos cumplieron las historias dietéticas durante los 3 días antes de cada ensayo, para calcular la ingesta de carbohidrato. Los sujetos ayunaron durante la noche (al menos 12 horas) antes de cada ensayo, durante las cuales se les dejó consumir únicamente agua. Se prohibió fumar. Los sujetos volvieron antes de los 12 días (media de $7 \pm 0'3$ días, intervalo de 4 a 12 días) para repetir el análisis con el tratamiento cruzado adecuado. A los sujetos se les permitió agua (250 ml) durante cada ensayo de 3 horas.

35 Después del ayuno nocturno, se puso un catéter implantado en una vena periférica. Se dejó que los sujetos se relajasen durante 30 minutos, y se tomó una muestra sanguínea como línea de base. Después, los sujetos consumieron el producto apropiado antes de 10 minutos, y se tomaron muestras de sangre adicionales a los 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos postprandiales. Se midió la glucosa sérica mediante el método de la glucosa oxidasa, utilizando el Analizador de Glucosa Beckman II (Beckman Instruments, Fullerton, CA), y se analizó la insulina sérica inmunorreactiva por los Coming Clinical Laboratories (Irving, TX).

40 Utilizando un cuestionario, se les pidió a los sujetos que informasen de la intensidad de los síntomas siguientes: náuseas, calambres, distensión, vómitos, eructos, y reflujo después de cada ensayo oral de tolerancia a la glucosa.

La intensidad fue establecida en la escala siguiente: 0 = ausencia, 1 = suave, 2 = moderada, 3 = grave.

5 La variable primaria para el estudio fue la respuesta a la glucosa sérica máxima incremental (esto es, ajustada a la línea de base). Las variables secundarias para este estudio fueron: la respuesta a la insulina sérica máxima incremental, el área incremental neto bajo la curva (ABC) para la glucosa e insulina séricas, la respuesta glucémica relativa, el cambio incremental medio a partir de la línea de base en glucosa e insulina séricas a los 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos postprandiales, y los factores de tolerancia gastrointestinal subjetivos.

Resultados

10

Abajo, en la Tabla 9, se presenta la composición química de los tratamientos dietéticos.

Tabla 9

15 Composición química de los tratamientos experimentales

Artículo	Tratamiento	
	Control (unidades/100 g de producto)	IV (unidades/100 g de producto)
Sólidos totales, g	31'5	30'8
Potasio, mg	466	462
Calcio, mg	67'4	60'8
Fósforo, mg	27'6	27'7
Fibra dietética total, g	1'88	1'77
Glucosa, g	24'5	24'7
Fructosa ^a , g	4'8	4'7
Galactosa ^a , g	0'2	0'2
Viscosidad, mPa.seg	289	249
^a la fructosa y galactosa se formaron durante el procesamiento térmico, a partir de la isomerización de la glucosa		

20 Los tratamientos dietéticos fueron formulados para repartir 75 g de glucosa para el ensayo oral de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, la isomerización de la glucosa sucedió durante el procesamiento térmico (esterilización) de ambos productos. Basado en el análisis de los productos, en cada ración de 250 g estaban presentes 61 g de glucosa (12 g de fructosa y 0'5 g de galactosa). Se decidió que era aceptable un desafío con 61 g de glucosa porque en estudios de respuesta glucémica se utilizan típicamente cargas de 50 g de carbohidrato. La composición de fibra dietética total era similar para los tratamientos de Control y IV (4'7 y 4'4 g de FDT por ración, respectivamente). Además, la viscosidad inicial del producto era similar para los tratamientos de Control y IV (289 y 249 mPa.seg., respectivamente). El valor de la línea de base de glucosa sérica no difirió ($P > 0'10$) entre los grupos ($82'6 \pm 1'3$ y $84'6 \pm 1'5$ mg/dl para el Control y IV, respectivamente).

30 La Tabla 10 presenta datos para el cambio incremental máximo medio a partir de la línea de base, y el ABC incremental neto para la glucosa e insulina séricas. Los valores de la línea de base para la glucosa sérica fueron $82'6 \pm 1'3$ y $84'6 \pm 1'5$ mg/dl para el Control y IV, respectivamente. Los valores de la línea de base para la insulina sérica fueron $5'2 \pm 0'8$ y $5'4 \pm 0'8$ mUI/l para el Control y IV, respectivamente.

Tabla 10

35 Respuestas glucémica e insulinémica, de sujetos sanos no diabéticos, a un complejo (I-V) experimental de viscosidad inducida por ácido

Artículo	Glucosa (mg/dl)		Insulina (mUI/l)	
	Control	IV	Control	IV
Valor máximo ^a	40'4 ± 3'3	32'8 ± 3'4 ^c	32'6 ± 3'7	59'8 ± 11'9 ^e
ABC (unidades.min) ^b	1.717 ± 433	429 ± 276 ^d	2.723 ± 326	3.366 ± 560

Para transformar mg/dl de glucosa en mmol/l, multiplicar los mg/dl por 0'0555.
 Glucosa de 90 mg/dl = 5'0 mmol/l

^a los valores máximos medios de insulina sérica representan únicamente datos de un periodo
^b área incremental neta bajo la curva a 180 minutos postprandiales
^c IV diferente del Control (P<0'06)
^d IV diferente del Control (P<0'01)
^e IV diferente del Control (P<0'05)

Había una tendencia (P<0'06) hacia un cambio incremental máximo medio reducido en la glucosa sérica para el producto IV. Además, el ABC incremental neto fue inferior (P<0'01) para el producto IV. Se calculó que la respuesta glucémica relativa, por encima de los 180 minutos del ensayo, era 23'3 ± 84'9, mientras que se calculó que el índice glucémico, por encima de los 180 minutos del ensayo, era 91'2 ± 14'7. La respuesta glucémica postprandial al desafío con glucosa está representada gráficamente en la Figura 6. Los datos están presentados como cambio incremental de la línea de base. El cambio postprandial en la glucosa sérica no fue diferente (P>0'20) entre los dos productos a 15 y 30 minutos. Sin embargo, había una tendencia hacia la atenuación de la glucemia a los 60, 90 y 150 minutos postprandiales para el producto IV (P<0'05, P=0'06, y P<0'05 respectivamente). La glucosa sérica cayó por debajo de los valores de la línea de base, a unos 120 minutos postprandiales, para ambos productos. El tiempo para la glucosa máxima no difirió entre los productos.

El cambio incremental máximo medio, a partir de la línea de base, en insulina sérica fue superior (P>0'05) para el producto IV (Figura 7). El ABC incremental neto para la insulina sérica, por encima de los 180 minutos del ensayo, no difirió (P>0'20) entre productos. En la Figura 7 se representan las respuestas a la insulina sérica postprandiales. El valor de la insulina sérica de la línea de base no difirió (P>0'20) entre grupos (5'2 ± 0'8 y 5'4 ± 0'8 mUI/l para el Control y IV, respectivamente). El cambio incremental a partir de la línea de base para la insulina no difirió (P>0'10) a través de todos los puntos temporales, excepto a los 90 minutos postprandiales en los que el producto de Control tuvo una respuesta inferior a la insulina (P<0'01). El tiempo para el máximo para la insulina no difirió entre productos.

Los síntomas gastrointestinales fueron mínimamente afectados por los productos alimentados en este ensayo de tolerancia a la glucosa. No se observaron diferencias entre productos. Los síntomas más frecuentemente relatados fueron eructos y náuseas, la mayor parte de los cuales fueron de naturaleza suave. No se documentaron sucesos adversos por los sujetos que consumieron cualquiera de los productos.

Conclusión

Los inventores descubrieron que la fórmula IV reducía la glucosa sérica a los 60, 90 y 150 minutos postprandiales. Los sujetos tenían una superior respuesta a la insulina máxima incremental después de consumir el producto IV, comparados con el Control.

En este experimento doble ciego no se observaron diferencias en los síntomas de tolerancia gastrointestinal subjetiva entre productos. En su conjunto, aquellos síntomas que fueron informados fueron puntuados como suaves por los sujetos.

En conclusión, el complejo IV mejoró la respuesta glucémica sin disminuir la respuesta a la insulina. Estos datos sugieren que el complejo IV aumenta la secreción de insulina con respecto al estímulo glucémico.

40 **Experimento 6 (comparativo)**

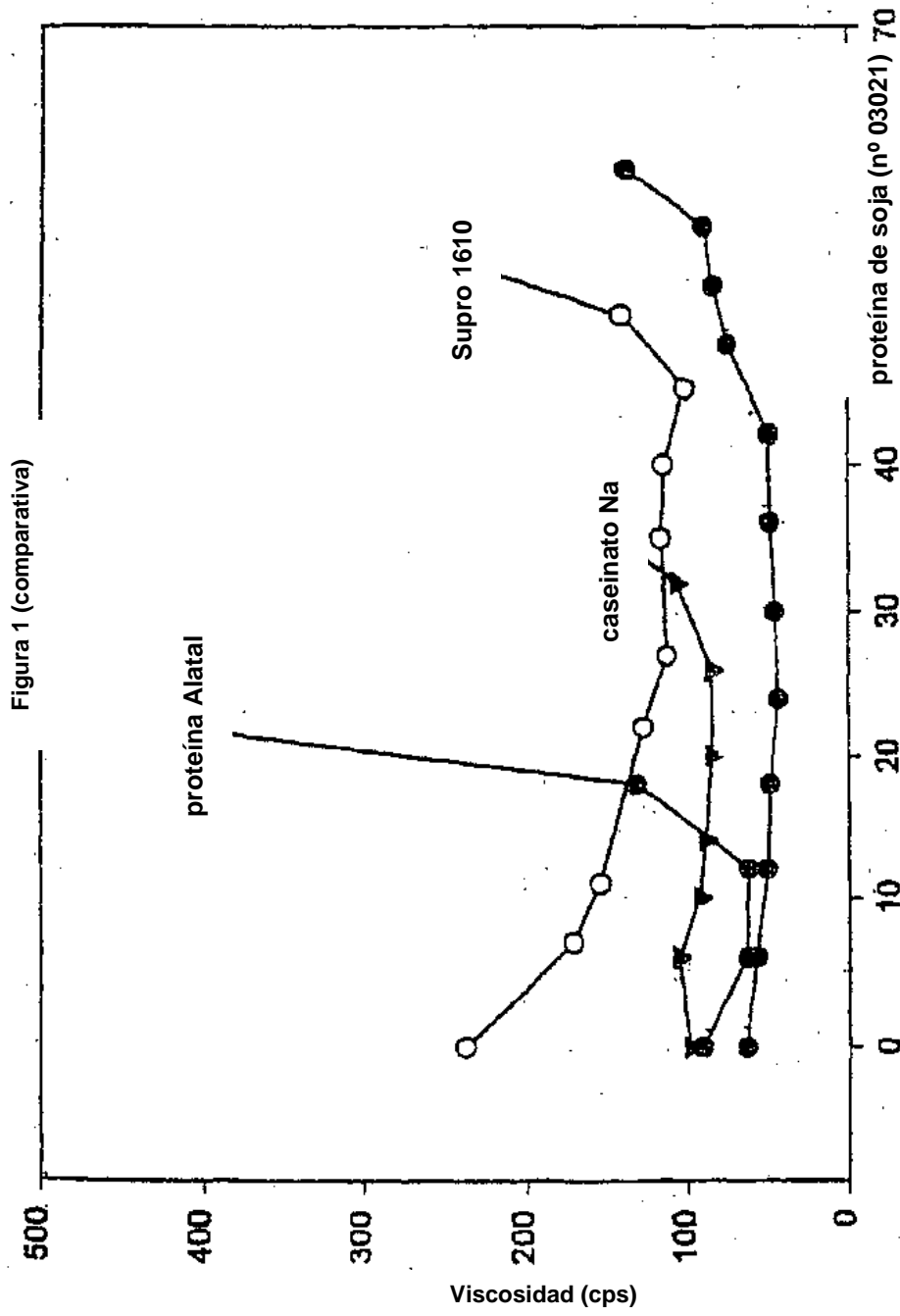
Se determinó *in vitro* la capacidad tamponadora de los tratamientos experimentales descritos en el Experimento 5.

Se añadieron niveles incrementales de líquido gástrico simulado a 100 g de producto, y se evaluaron por cambios en el pH y viscosidad. Los inventores descubrieron que la viscosidad del producto IV no aumentó hasta que el pH bajó por debajo de 5'0, en el que se observó una fuerte subida en la viscosidad hasta que el pH alcanzó aproximadamente 4. A medida que el pH cae por debajo de 4'0, se observó una gran reducción en la viscosidad. Esto se corrobora con el pKa del ácido gulurónico (-3'65). A medida que el pH cae por debajo de 4'0, se rompen los puentes de calcio debido a la protonación de los grupos ácido urónico con el hidrógeno. Por consiguiente, existe un pequeño intervalo de pH en el que es eficaz el complejo IV; sin embargo, este intervalo de pH se logra bajo condiciones fisiológicas en el estómago. Además, este estudio *in vitro* documentó la capacidad tamponadora muy fuerte de estos productos, los cuales tienen una capacidad tamponadora similar a la del producto estándar alimentado por tubo, Jevity® Plus (Ross Products Division of Abbott Laboratories, Columbus Ohio). Se necesitó aproximadamente 50 ml de líquido gástrico para causar la viscosidad inducida de 100 g de producto. Esto sugiere que se necesitarían aproximadamente 125 ml de líquido gástrico (con 250 g de producto) para producir *in vivo* un complejo de viscosidad inducida. Se ha estimado que el adulto sano produce cerca de 100-170 ml de líquido gástrico durante la primera hora postprandial. De este modo, no se pudo haber producido por el sujeto suficiente ácido en el Experimento 5, para inducir viscosidad en los puntos temporales tempranos (15 y 30 minutos postprandiales), y esto puede explicar porqué se observaron diferencias solamente en los puntos temporales más tardíos (60, 90 y 150 minutos postprandiales).

Basado en estos resultados *in vitro*, parece que el complejo de viscosidad inducida tendría su más grande impacto en el vaciamiento gástrico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El empleo de una bebida para sustitución alimenticia teniendo un pH neutro, y una viscosidad lista para alimentar de menos de 300 cps y teniendo también un sistema de fibras de viscosidad inducida, controlada por ácido, para la fabricación de un medicamento para atenuar la respuesta glucémica postprandial de un paciente diabético, la bebida constando:
- 10 a) un sistema proteico que proporciona del 10 al 35% de las calorías totales,
b) un sistema lipídico que proporciona menos del 37% de las calorías totales, y
c) un sistema de carbohidratos que proporciona del 35 al 70% de las calorías totales.
d) del 0'4% al 3'0% en peso de la bebida de una fuente de fibra soluble aniónica seleccionada del grupo que se compone de alginato, pectina baja en metoxi, carragenina, gomas xantana y gellan, y mezclas de los mismos; y
15 e) de 200 ppm a 4.000 ppm en peso de la bebida carbonato cálcico.
2. El empleo según la reivindicación 1, en el que la administración de dicha bebida a dicho diabético genera una viscosidad *in vivo* mayor de 300 cps.
- 20 3. Una bebida para sustitución alimenticia, constando de:
a) un sistema proteico que proporciona del 10 al 35% de las calorías totales,
b) un sistema lipídico que proporciona menos del 37% de las calorías totales,
c) un sistema de carbohidratos que proporciona del 35 al 70% de las calorías totales,
25 d) un sistema de fibras de viscosidad inducida controlada por ácido, dicho sistema de fibras constando:
i) del 0'4% al 3'0% en peso de la bebida de una fuente de fibra soluble aniónica seleccionada del grupo que se compone de alginato, pectina baja en metoxi, carragenina, gomas xantana y gellan, y mezclas de los mismos; y
ii) de 200 ppm a 4.000 ppm en peso de la bebida de carbonato cálcico; y
en donde dicha bebida tienen un pH neutro y una viscosidad lista para alimentar de menos de 300 cps.
- 30 4. La bebida conforme a la reivindicación 3, en cuya administración de dicho sustituto alimenticio a dicho diabético genera una viscosidad *in vivo* mayor de 300 cps.
- 35 5. La bebida de la reivindicación 3, en donde la fuente de fibra soluble aniónica representa del 1'0% al 3'0% en peso de la bebida.
- 40 6. La bebida de la reivindicación 3, en donde el carbonato cálcico representa desde 300 ppm hasta 1.000 ppm en peso de la bebida.
- 45
- 50



Cantidad de CIH 0'1N añadida (ml)

Figura 2

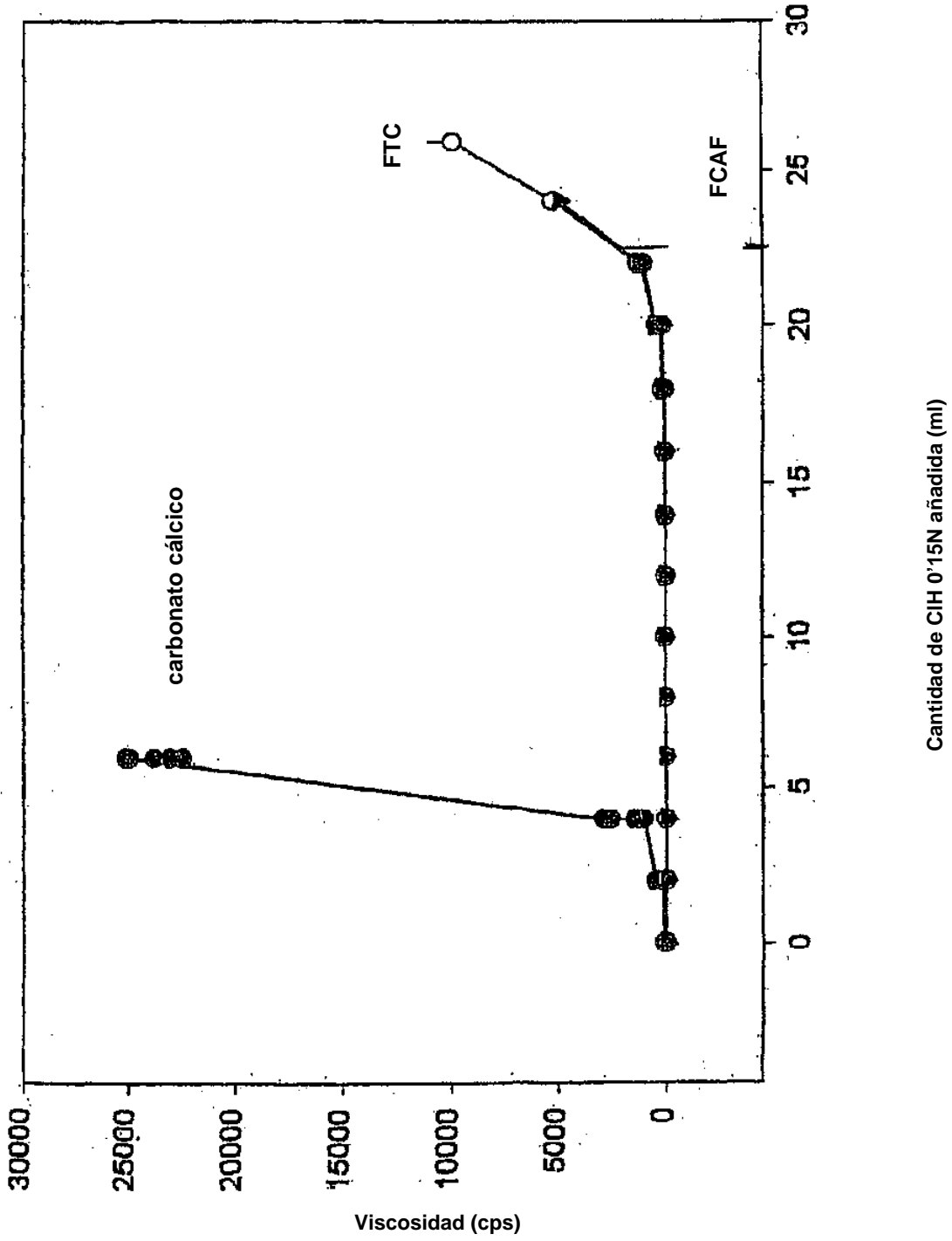
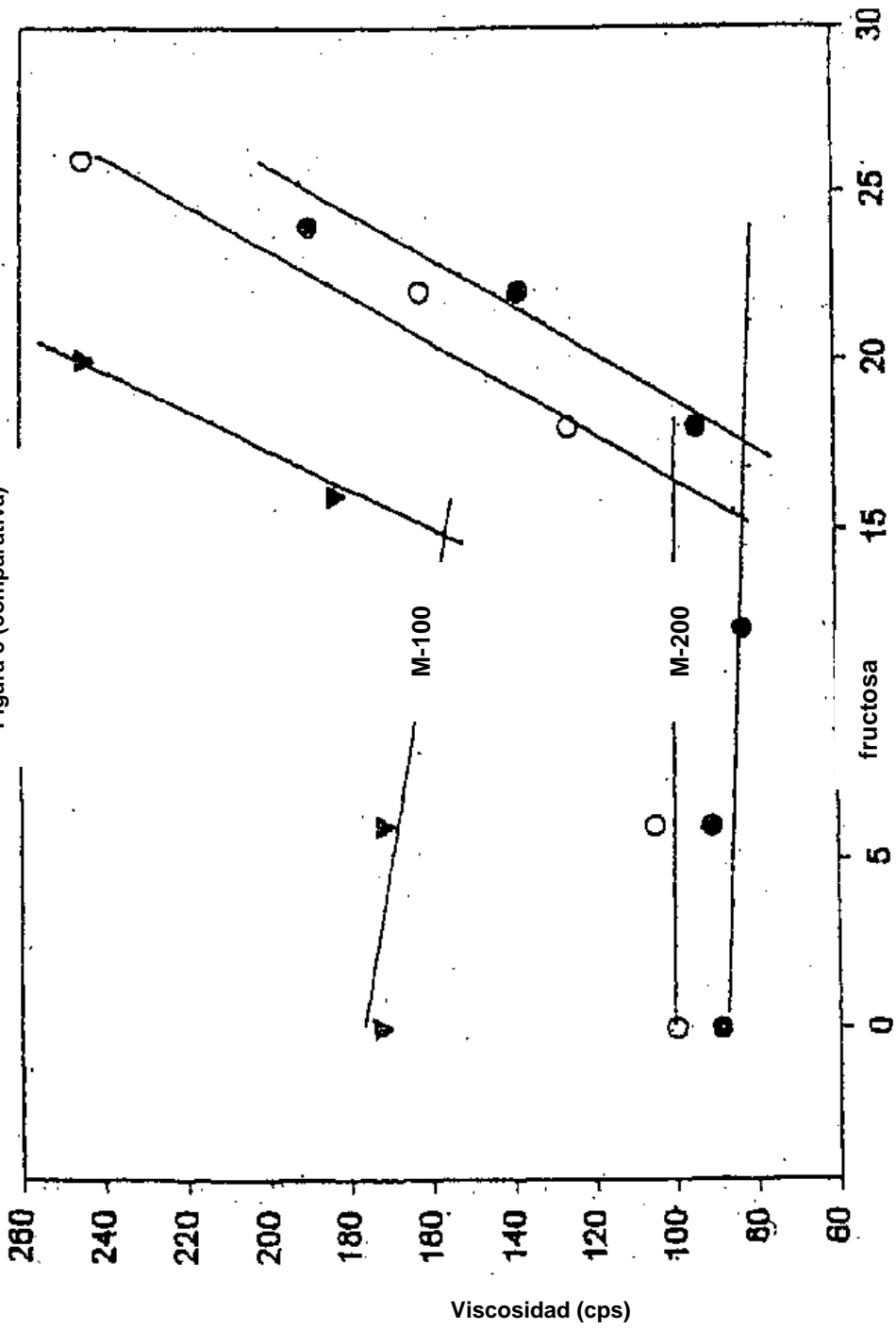


Figura 3 (comparativa)



Cantidad de CIH 0.1N añadida (ml)

