

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

(21) **PI0709891-0 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2007
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00 2006.01

(54) Título: **MATERIAIS POLIMÉRICOS COMO ENCHIMENTO DO ESTÔMAGO E SUA PREPARAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2006 US 60/787,166

(73) Titular(es): Exotech Bio Solutions Ltd., Gelesis, Inc.

(72) Inventor(es): Mendy Axlerad, Mircea Dan Bucevski, Monica Colt

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007065638 de 30/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/115169 de 11/10/2007

(57) Resumo: MATERIAIS POLIMÉRICOS COMO ENCHIMENTO DO ESTÔMAGO E SUA PREPARAÇÃO presente invenção refere-se a materiais poliméricos expansíveis que compreendem um polímero, ou copolímero, sintético, que compreende um grupo carboxílico, e um biopolímero, que são apropriados para bio-aplicações. Por causa da sua capacidade de expandir, os materiais poliméricos são apropriados para uso como enchimentos de estômago, para o tratamento de um indivíduo com sobrepeso ou obeso, ou para induzir a sensação de estar saciado. São descritos também métodos para preparar os materiais poliméricos expansíveis, que compreendem sistemas aquosos de reação.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MATERIAIS POLIMÉRICOS COMO ENCHIMENTO DO ESTÔMAGO E SUA PREPARAÇÃO**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE AFINS

- 5 Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade para o pedido de patente provisório nº de série US 60/787.191, depositado em 3 de março de 2006, que é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

- 10 A presente invenção refere-se a copolímeros carboxílicos sintéticos e materiais poliméricos compósitos, obtidos a partir de misturas binárias de um copolímero carboxílico sintético e um biopolímero.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- 15 A obesidade é um problema médico importante que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro. Além dos estigmas psicossociais associados com a condição ou doença, muitos problemas médicos podem se desenvolver. Hipertensão, doença cardíaca, diabetes, hiperlipidemia, artrite degenerativa e certos tipos de câncer são mais comuns entre indivíduos com sobrepeso. Para as pessoas com um sobrepeso maior do que quarente e
- 20 cinco quilogramas, o risco de morte súbita prematura é doze vezes mais alto do que o normal. A perda de peso resulta freqüentemente em uma redução significativa do risco destes problemas associados.

Estudos médicos dedicados a elucidar a relação de causa e efeito apontam para os seguintes aspectos:

- 25 (a) O efeito é causado por alguma anomalia orgânica no sistema gastrointestinal (boca, estômago, pâncreas, intestino delgado, etc). Embora o consumo alimentar esteja normal ou diminuído, o peso aumenta.

- 30 (b) O efeito tem causas psicossocio-econômicas (ausência de movimentação, falta de vontade, estado de nervos, tensão e outros), mas a funcionalidade orgânica é normal. Nestes casos, o peso aumentado é por causa do consumo de uma quantidade mais alta de comida.

- (c) O efeito é resultado de uma dieta inadequada baseada em

alimentos com altos coeficientes nutritivos. Nesta situação, é gerada uma dependência neuropsíquica que se manifestará em uma dieta anormal, tendência a comer muito, e finalmente funcionalidade anormal.

(d) O efeito pode ter múltiplas causas (combinação dos fatores mencionados acima).

O problema de saúde importante que se deve ao sobrepeso é a intensificação de fatores psíquicos, sociais e econômicos (que incluem dietas inadequadas devido à indústria de *fast-foods*). Em princípio, isto significa que o aparelho gastrointestinal é sadio, e a estratégia básica para remediar a situação deve ser reduzir a ingestão de comida.

São conhecidos vários métodos nessas técnicas para reduzir a ingestão de alimentos. Eles incluem procedimentos cirúrgicos, procedimentos não-cirúrgicos, fórmulas de baixo teor calórico para ingestão, tratamentos farmacológicos, e princípios de "estômago cheio".

Várias técnicas cirúrgicas têm sido tentadas que desviam a superfície absorvente do intestino delgado ou objetivam reduzir o tamanho do estômago por partição ou desvio. Estes procedimentos são, ambos, nocivos para realizar em pacientes morbidamente obesos e repleto de inúmeras complicações pós-operatórias que representam perigo para a vida. Além disso, tais procedimentos operatórios são freqüentemente difíceis de reverter.

As abordagens não-cirúrgicas, incluindo dietéticas, psicoterapia, medicações e técnicas de modificação comportamental, têm produzido resultados extremamente deficientes em múltiplos ensaios. Entretanto, elas continuam a ser estudadas quanto a melhoramentos possíveis porque elas são mais confortáveis, menos onerosas, e preferidas pelos pacientes ao invés de técnicas cirúrgicas. As técnicas não-cirúrgicas mais populares envolvem restrições dietéticas. Os métodos de restrição dietética são bem conhecidos nessas técnicas e objetivam reduzir a ingestão de alimentos suprimindo o apetite.

Os métodos com fórmulas de baixa caloria são os métodos mais populares para perda de peso e baseiam-se em "alimentos dietéticos". Os

alimentos dietéticos representam composições comestíveis fabricadas a partir de apenas produtos naturais, alimentos sintéticos, ou misturas de produtos naturais e alimentos sintéticos. Várias dessas receitas são aquelas exemplificadas nas patentes n^{os} US 5.063.073; 5.654.028; 6.426.077; 5.405.616; 6.103.269; 6.071.544; 6.468.988; 4.784.861; 6.020.324; 6.322.826 e 6.472.002. Os conceitos envolvidos são alta ingestão de fibras naturais; alimentos com colágeno; e aumentar o teor de óleos dietéticos, e similares. As principais desvantagens destes métodos são que eles somente podem ser usados por um número pequeno de pacientes, cujo metabolismo consegue suportar a presença anormal de alguns dos componentes; e o tempo de permanência no estômago é mais alto do que o normal, fazendo com que os pacientes sofram desconforto gastrointestinal.

Os tratamentos farmacológicos envolvem substâncias, naturais ou sintéticas, que são ativas em processos bioquímicos (nos níveis endócrinos e neurócrinos) que suprimem o apetite. Os tratamentos incluem (a) aumentar o tônus do esfíncter pilórico (vide patentes n^{os} US 5.760.082; 6.071.544; 6.426.077; e 6.468.988); (b) controlar os níveis de colecistocinina (CCK) (vide patentes n^{os} US 3.859.942; 5.795.895; 6.403.657; 6.468.962 e 6.475.530); e (c) terapia gênica (vide patentes n^{os} US 6.057.109 e 6.309.853). Os pacientes que estão recebendo tratamento para perda de peso com medicação experimentam freqüentemente complicações tais como cessação do desempenho da medicação devido a uma "deficiência nutricional". Frequentemente, é difícil prever quais pacientes vão possivelmente experimentar resultados inaceitáveis devido a "deficiências nutricionais".

O princípio de "estômago cheio" suprime o apetite dando a sensação de saciedade. A técnica consiste em ingerir algum tipo de "alimento" que induz a extensão do tempo de permanência no estômago. As estratégias conhecidas incluem: (a) encher o estômago com um saco inflável e combinações de tubos (vide patentes n^{os} US 3.046.988; 4.133.315; 4.246.893; 4.416.267; 4.899.747; 4.485.805 e 4.739.758); e (b) encher o estômago com hidrogéis (vide patentes n^{os} US 5.336.486; 6.018.033; 5.75.058; e 6.271.278).

Os princípios de estômago cheio baseados em hidrogéis são bem conhecidos nessas técnicas com diferentes variações. Wounderlich, J.C. *et al.* nas patentes nºs US 5.405.616 e 6.103.269 descrevem o uso de uma mistura resfriada por congelamento de mistura polimérica de gelatina ou hidrolisado de colágeno, fármacos, e auxiliares para processamento (isto é, plastificantes, odorantes, etc.). O material secado em contato com o meio aquoso do estômago expande em alguns minutos e depois se dissolve para dar uma solução capaz de sair do trato gastrointestinal sem problemas.

Acharya, R.N. na patente nº US 5.336.486 descreve composições baseadas em polímeros disponíveis comercialmente sob o nome genérico "policarbofil cálcico" como pastilhas que, quando ingeridas em quantidades controladas, suprimem o apetite e causam uma sensação de saciação sem causar efeitos colaterais indesejáveis. A Farmacopéia dos Estados Unidos, edição de 1990, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, na página 218, indica que o policarbofil cálcico é um sal de cálcio do ácido poliacrílico reticulado. As pessoas que usaram esta composição declararam que o apetite foi reduzido significativamente e nenhuma sensação de fome estava presente por várias horas depois de tomar as pastilhas. Não se entende através de qual mecanismo os resultados foram conseguidos.

Chen Jun *et al.* em "Gastric retention properties of superporous hydrogel composite", *J. Controlled Release* 64:39-51 (2000), e na patente nº US 6.018.033, e Park, K. *et al.* nas patentes nºs US 5.750.585 e US 6.271.278 descrevem que os hidrogéis obtidos enxertando e reticulando uma mistura de ácido acrílico, acrilamida, e sal potássico de acrilato de 3-sulfopropila e N,N'-metileno-bis-acrilamida na presença de AcDi-Sol® (polisacraídeo pequeno reticulado), expandem no estômago depois da administração oral e podem ser usados como um auxiliar no controle da dieta. Estes compósitos poliméricos têm as seguintes desvantagens: (a) o método de preparação não permite a conversão integral de monômeros em polímero, resultando na contaminação com substâncias tóxicas denominadas "extraíveis" que incluem monômeros não-reagidos, resíduos de iniciadores, e outros. O efeito prejudicial dos extraíveis no conforto dos pacientes e na saúde

em polímeros superabsorventes tradicionais está documentado (vide patente nº US 5.075.344); e (b) esvaziar o estômago diminuendo o meio da fase de gel de tal modo que a estrutura química básica do hidrogel permaneça intacta no intestino delgado. Uma segunda expansão possível obstruiria o intestino delgado e mesmo o intestino grosso, causando múltiplas implicações desfavoráveis.

Burnett, D.R. *et al.* No documento nº W02004/056343 AI descrevem um formulação ingerível para redução transiente não-invasiva do volume gástrico, que compreende formulações poliméricas capazes de ficarem retidas no estômago por um certo período de tempo, e em seguida, e rápida degradação depois de entrarem no intestino. A forma de dosagem das formulações poliméricas podem ser na forma de comprimidos, cápsulas, soluções, emulsões ou suspensões. As formulações poliméricas compreendem uma combinação desidratada de um polímero reticulado biocompatível (por exemplo, um alginato) e um agente de solubilização/estabilização (por exemplo, goma xantana, alginato de propilenoglicol), e similares, coberta com um revestimento sensível a ácidos (por exemplo, uma gelatina). As formulações podem compreender também compostos biológicos ativos usados para tratar sobrepeso ou obesidade, bem como outros aditivos, tais como conservantes, edulcorantes, colorantes, sabores, e similares. As reticulações são um polímero ou copolímero do ácido láctico, ácido glicólico, carbonato de trimetila ou qualquer outro éster hidrolisável suscetível à hidrólise. As formas de dosagem orais e as formulações poliméricas atingem tipicamente 90% da expansão no equilíbrio em cerca de 6-18 horas, resultando em aumentos de tamanho de cerca de 200% -1.000%, e tipicamente desaparecem pelo intestino em cerca de 3-10 dias. Estas formulações poliméricas têm a desvantagem de que elas atuam como "alimento falso" que deve ser ingerido continuamente em grandes quantidades para atingir uma sensação de plenitude. Além disso, o grau de expansão em tempo estacionário pequeno e longo no corpo pode resultar em acumulação de produtos degradados em órgãos diferentes do trato gastrointestinal, o que pode resultar em efeitos biológicos indesejáveis.

Para preparar materiais poliméricos aperfeiçoados, baseado no princípio de "estômago cheio", é necessário entender os bioprocessos ativos no nível do trato gastrointestinal.

Trato Gastrointestinal

- 5 A fisiologia normal do trato gastrointestinal cobre o estômago e o intestino delgado (Freita Jr, R.A., em "Nanomedicine", Volume 1, Landes Bioscience Georgetown, TX, 1999; Johnson L.R. em "Physiology of the Gastrointestinal Tract", Raven Press, New York, 1981).

- 10 O estômago serve como um reservatório para misturar, amassar e bater os alimentos sólidos, e regular o esvaziamento do seu conteúdo para dentro do duodeno. A função do reservatório envolve o armazenamento temporário de substâncias ingeridas e secretadas. Acima de um certo volume limite, o estômago fica "cheio" (seja se o volume for grande ou pequeno); isto é, a pressão intragástrica aumenta muito pouco com a adição de mais
- 15 alimento ou fluido porque as paredes do estômago relaxam para acomodar a carga. O estômago também mistura substâncias ingeridas, com suco gástrico, para dissolver e diluir alimentos, amassar materiais sólidos até um tamanho de partícula menor do que 2 mm de diâmetro, e finalmente, esvaziar seu conteúdo para dentro do duodeno lentamente e em pequenos volumes. O
- 20 estômago é uma bolsa com formato irregularmente piriforme (quando o estômago está cheio de alimento em um homem ereto, o estômago assume uma posição quase vertical com um formato tubular), tendo um volume normal de aproximadamente 1.000 cm^3 (até 1.500 cm^3 em pessoas muito grandes, mas tão pequeno quanto aproximadamente 60 cm^3 em recém-nascidos). Entretanto, $300\text{-}500 \text{ cm}^3$ usualmente dá a uma pessoa uma sensação de estar cheia.
- 25

- A parede interna de um estômago vazio tem pregas de expansão longitudinal denominadas rugas. À medida que o estômago enche com alimento, as rugas se achatam e desaparecem, deixando uma superfície de
- 30 membrana mucosa lisa de aproximadamente 600 cm^2 quando o estômago está cheio. A camada epitelial mais superior do revestimento do estômago é a mucosa e ela tem uma espessura de vários milímetros. Quase todas as

células epiteliais que revestem a superfície são células mucosas colunares simples que secretam muco. O muco gástrico é especialmente viscoso, uma espessura de aproximadamente 50-100 microns, e é altamente resistente aos sucos digestivos e ao ácido secretado pelo estômago. A mucosa contém

5 as células secretoras do estômago arranjadas em unidades tubulares pequenas para formar glândulas gástricas. Cada uma das glândulas gástricas secreta 1.000-3.000 cm³ de suco gástrico. Um volume residual de 50 cm³ está sempre presente no estômago, mesmo depois de um jejum longo. As

10 taxas de secreção em adultos jovens fica na faixa, em média, em adultos jovens entre 77 cm³/h (homem) e 70 cm³/h (mulher) enquanto em jejum, 54 cm³/h (homem) e 38 cm³/hr (mulher) enquanto dorme, e 114 cm³/h (homem) e 99 cm³/h (mulher) depois de comer. O suco gástrico é uma solução aquosa em média a 1% com uma densidade de aproximadamente 1,006 (1,004-

15 1,010) em pH ~2,0. Além de água, o suco gástrico contém também enzimas digestoras de proteínas, tais como pepsina e renina (quimiosina), enzimas digestoras de lipídeos, tais como lipase, ácido clorídrico, sal, peptídeos mucosos (glicoproteínas) e reguladores, tais como gastrina e somatostatina. A acidez do suco gástrico, expressa em meq de HCl, desempenha um papel

20 essencial no processamento de alimentos como um catalisador para reações enzimáticas (eficácia da pepsina), tanto em termos de solubilizar componentes alimentares como no controle da digestão de proteínas. O termo "volume basal produzido de ácidos" refere-se à quantidade de ácido clorídrico secretada por hora pelo estômago no estado basal não-estimulado, expresso em miliequivalentes de HCl por hora. A faixa normal é 1-5 meq de HCl por hora.

25 O "volume basal máximo produzido de ácidos" refere-se ao volume total produzido de ácidos durante uma hora depois da estimulação (isto é, depois da ingestão de alimentos) e tem uma faixa normal de 25-55 meq de HCl por hora.

A motilidade gástrica (como uma função mecânica) do estômago

30 é controlada centralmente pelo músculo neuro-hormonal local. As camadas de músculo incluem a circular mediana longitudinal externa, e fibras oblíquas internas. O controle neuronal envolve o plexo mientérico intrínseco, as fibras

simpáticas pós-ganglionárias extrínsecas do plexo celíaco, e as fibras parasimpáticas pré-ganglionárias do nervo vagal. Os aferentes vagais são relaxantes e também excitantes. No intervalo de tempo entre a ingestão de alimentos e o esvaziamento do estômago (também denominado tempo de retenção gástrica -GRT), o conteúdo do estômago é subjugado até uma pressão intragástrica (pressão de contração máxima do estômago) de 5-15 kPa. O GRT fica na faixa entre 1 hora (consistência líquida, 10^{-3} Pas) e 12 horas (consistência de pasta densa, 10^5 Pas), sendo a média 2-6 horas em uma consistência média de 10^3 Pas.

O esvaziamento do estômago é influenciado pela substância, volume, osmolaridade e composição da refeição ingerida. Os líquidos esvaziam mais rapidamente do que os sólidos. A taxa de esvaziamento gástrico está relacionada à raiz quadrada do volume, de tal modo que uma proporção constante do conteúdo gástrico esvazie por unidade de tempo. A estimulação de osmorreceptores duodenais com triglicerídeos, ácidos graxos ou ácido clorídrico desacelera o esvaziamento gástrico.

A ação de esvaziamento do estômago baseia-se no fenômeno de fluxo de um líquido através de um orifício. A largura do orifício, que é muito menor do que a largura dos vasos, em associação com características reológicas do fluido são fatores críticos que afetam a velocidade de esvaziamento (vide Nielsen, L. E. em "Mechanical Properties of Polymers Composites"; Marcel Dekker: New York, 1974; Schramm, G.A. em "A Practical Approach to Rheology and Rheometry" Karlsruhe, Alemanha: Gebrueder HAAKE GmbH, páginas 17-18, 1994). A restrição no fluxo é regulada pelo esfíncter pilórico que se comporta como uma torneira. A abertura do orifício (valor máximo correspondente a um diâmetro de cerca de 2 mm) é controlada pela motilidade do estômago (isto é, pH da mistura) e também pela atividade neuroestimuladora do trato gastrointestinal.

A mistura alimentar bem batida, agora denominada quimo, é ejetada através da válvula pilórica para dentro do duodeno do estestino delgado. O sistema nervoso e sinais hormonais (por exemplo, enterogastrona) advindos principalmente a partir do duodeno, mas também parcialmente a

partir do estômago controlam o grau de contração do esfíncter pilórico, e desta forma, controlam a taxa na qual o quimo é esvaziado do estômago para dentro do duodeno do intestino delgado.

O intestino delgado é um tubo contínuo com três seções bem definidas - o duodeno, o jejuno, e o íleo. O comprimento total é comumente relatado como sendo de aproximadamente 7 metros, mas esta medição é para tecidos retirados de cadáveres ue perderam o tônus muscular. No corpo vivo, o intestino delgado tem apenas 3-5 metros de comprimento. O intestino delgado se estende desde o piloro do estômago até o intestino grosso e ocupa a maior parte da cavidade abdominal. Cerca de 90% de toda a digestão e absorção ocorrem no intestino delgado, incluindo até 6 litros/dia dos 8-10 litros/dia da água que escoam para dentro dele a partir da saliva engolida, água ingerida, o fluido ácido secretado pelo estômago, a bile e o suco pancreáticos, bem como o fluido secretado pelo intestino delgado superior em si.

O alimento é passado ao longo por contrações musculares em ondas conhecidas coletivamente como peristaltismo, ondas estas que prosseguem de forma arritmica por distâncias que variam entre 10-100 cm de comprimento, e ocasionalmente cobrem o comprimento inteiro do intestino delgado. O alimento é também desintegrado por contrações de segmentação rítmica dentro dos movimentos peristálticos irregulares, que são contrações anelares do músculo circular na faixa de frequência entre 10-30/minuto, com taxas mais altas a montante do intestino.

Depois de deixar o estômago, o alimento entra na parte do intestino delgado conhecida como duodeno que fica arranjado em um formato de ferradura ao redor da cabeça do pâncreas. As glândulas de Brunner são encontradas apenas no duodeno e sua secreção que contém muco tem um pH de 5,8-7,6, uma densidade de 1,01, e uma concentração de colesterol altamente variável de $3,61 (0-31,5) \times 10^4 \text{ g/cm}^3$. Como o quimo atravessa o duodeno, ele é neutralizado na preparação da digestão (isto é, o pH é modificado de $\text{pH} = 2-2,8$ para $\text{pH} = 8,5-9$), e é submetido a enzimas biodegradantes. Particularmente, o suco pancreático contém pancreatina, uma mistura das três enzimas digestivas: tripsina (que digere proteína, lipase (que digere gor-

dura), e amilase (que digere amido). A densidade do fluido é 1,008, a viscosidade média é 1,6 mPas (até 5,8 mPas em pacientes com pancreatite crônica), e o pH é 7-8. O suco pancreático escoa depois da sinalização a partir do hormônio secretina que é produzido pela membrana mucosa do duodeno e que envia sua mensagem tão logo o alimento parcialmente digerido entra pelo estômago. A bile é um fluido amarelado amargo que ajuda a emulsificar e digerir gorduras para acelerar sua absorção pelos intestinos, ativar a enzima lipase pancreática, estimular os movimentos intestinais, e inibir a fermentação do conteúdo intestinal. A densidade da bile é 0,998-1,062. A viscosidade absoluta fica na faixa de 0,843-2,342 mPas, e o pH é em média 7,5 (6,2-8,5) para bile hepática, e 6,0 (5,6-8,0) para a bile da vesícula biliar. A bile hepática contém $1,7-5,2 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ de açúcares e $1,2 (0,8-1,7) \times 10^{-3} \text{ gm/cm}^3$ de colesterol, enquanto que a bile da vesícula biliar contém $8 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^3$ de açúcares e $6,3 (3,5-9,3) \times 10^{-3} \text{ gm/cm}^3$ de colesterol, mais 0,33% de lipídeos.

No jejuno, as gorduras, amidos e proteínas são degradadas para dar seus menores componentes e são absorvidas pelas células que revestem o intestino. É de particular interesse que a absorção de açúcares ocorra principalmente na parte anterior do intestino delgado, especificamente no duodeno e no jejuno superior. Assim sendo, a concentração de glucose no quimo atinge um pico e depois declina acentuadamente no jejuno porque os amidos com todos tamanhos moleculares são reduzidos enzimaticamente até os açúcares mais simples para absorção, embora os dissacarídeos não sejam absorvidos tão prontamente. O colesterol também é absorvido principalmente no jejuno.

No íleo, a água é absorvida ($\sim 0,07-0,40 \text{ cm}^3/\text{segundos}$) junto com o cálcio, outros minerais, e vitaminas (especialmente, vitamina B₁₂). A bile é recapturada e devolvida para o fígado por intermédio da veia do portal hepático e dos sistemas de dutos torácicos linfáticos. A gordura também é absorvida mais rapidamente no íleo do que no duodeno ou jejuno.

Hidrogéis Poliméricos

São conhecidos materiais absorventes para água e meios aquo-

5 sos, incluindo fluidos secretados pelo corpo humano. Estes materiais são pós, grânulos, micropartículas ou fibras poliméricas. Depois do contato com sistemas aquosos, eles expandem absorvendo a fase líquida dentro da sua estrutura, sem se dissolverem nela. Um "hidrogel" é um material polimérico depois que ele absorveu água. Caso a capacidade de absorção de água seja maior do que 100 g de água/g de polímero seco, o material é denominado polímero "superabsorvente" (SAP).

10 Os hidrogéis são usados como carreadores de fármacos para produtos farmacêuticos administrados por via oral. O "carregamento" do fármaco dentro do hidrogel ocorre durante a preparação do produto, e o "descarregamento" ocorre durante e/ou depois da sua interação com meios aquosos. Para aumentar a eficácia do fármaco, o descarregamento deve ocorrer em certos locais do trato gastrointestinal e de acordo com certas leis fenomenológicas de distribuição. A administração oral de fármacos faz uso
15 genericamente de duas classes de hidrogéis: (a) funcionais no estômago; e (b) funcionais no intestino delgado com locais preferenciais (cavidade oral, duodeno e outros).

20 O estômago produz secrecies gástricas que compreendem água, ácido clorídrico, pepsina e muco (biogel de polissacrídeo). Este meio tem um pH de 1 - 3 e manifesta atividade proteolítica devido a enzimas proteolíticas pepsinas. O intestino delgado fornece um meio aquoso com uma composição química mais complexa do que as secreções gástricas. Ele se caracteriza por um pH de 5-9 e tem atividade enzimática biodegradante sobre proteínas e polissacarídeos

25 No caso de hidrogéis ativos no estômago, é necessário que o carreador seja polimérico e expanda em meios aquosos ácidos, permaneça no estômago por um certo período de tempo diferente do que o tempo fisiológico normal de esvaziamento, e seja fácil de eliminar depois que preencheu função para a qual ele foram administrado. Adicionalmente, o hidrogel
30 não deve obstruir o trato, gerar produtos secundários tóxicos, e/ou ser nocivo de outra forma e de qualquer maneira.

Para que um carreador polimérico tenha as propriedades acima

- em secreções gástricas, mais variáveis precisam ser solucionadas. A expansão em meios ácidos (pH de 1 - 3) foi conseguida para estruturas acromoleculares não-iônicas, matrizes poliméricas catiônicas, e materiais poliméricos aniônicos parcialmente neutralizados. Morita, R., Honda, R., Takahashi, Y.,
- 5 "Development of oral controlled preparation, a PVA swelling controlled release system, SCRS.I. Design of SCRS and its release controlling factor", *J. Controlled Release*, 63:297-304 (2000); Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E., Park, K., "In vitro and in vivo studies of enzyme-digestible hydrogels for oral drug delivery" , *J. Controlled Release*, 19:289-296 (1992); Podual, K., Doyle,
- 10 F.J., Pappas, N.A., "Dynamic behavior of glucose oxidase-containing microparticles of poly(ethylene glycol)-grafted cationic hydrogels in an environment of changing pH", *Biomaterials* 21:1439-1450 (2000); patentes n^{os} US 5.352.448; e 5.674.495.

- A retenção de hidrogéis no estômago foi controlada por mais
- 15 métodos conhecidos: sistemas de flutuação (vide Deshpande, A. A., Shah, N. H., Rhodes, C. T., Malick, W., "Development of a novel controlled-release system for gastric retention", *Pharm. Res.* 14:815-819.1997), sistemas de intumescência e expansão (vide patentes n^{os} US 4.434.153; e 4.207.890), sistemas bioadesivos (vide Hang, Y., Leobandung, W., Foss, A., Peppas, N.
- 20 A. "Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Treated structures and site-specific surfaces", *J. Controlled Release* , 65:63-71, (2000)), sistemas com formato modificado (vide patentes n^{os} US 4.735.804 e 4.767.627), sistemas de alta densidade (patente n^o US 3.507.952) e outros.

- Os hidrogéis clássicos usados como carreadores para compos-
- 25 tos biologicamente ativos não têm uma capacidade de expansão grande o suficiente para serem usados como um dietético, usando o princípio de "fêstô-mago cheio". Adicionalmente, um dos problemas mais importantes associados com o uso de polímeros sintéticos medicamente é a biocompatibilidade.

- 30 A biocompatibilidade é uma acumulação de características bioquímica que um material possui, qe torna possível sua aceitação por organismos vivos (humanos, animais e vegetais) como uma parte integrante de-

les, sem ter espontaneamente ou no tempo a manifestação de alguns fenômenos repulsivos ou tóxicos que são inflamatórios, infecciosos ou nocivos de outra forma (Black, J., "Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility", 2ª edição, M. Dekker, N. Y., 1992).

5 As normas que orientaram os testes de biocompatibilidade são "Tripartite Guidance"; "International Organization for Standardization" normas ISO 10993, que são conhecidas como Avaliação Biológica de Dispositivos Médicos e permaceem em desenvolvimento internacionalmente; e "FDA Blue Book Memoranda".

10 A não-biocompatibilidade tem duas origens: (1) o polímero, e (2) as matérias-primas residuais usadas na síntese dos polímeros (por exemplo, monômeros, iniciadores, solventes e auxiliares de polimerização, ou auxiliares para processar para formar redes tridimensionais tais como reticulantes para tratamentos superficiais, solventes, e outros).

15 Apenas alguns polímeros sintéticos carboxilados são biocompatíveis. Um exemplo é a linha disponível comercialmente de polímeros "EUDRAGIT" que incluem copolímeros de ácido acrílico; ácido etil-acrílico e ácido metacrílico. Breitskreutz, J. em "Leakage of enteric (Eudragit L)-coated dosage forms in simulated gastric juice in the presence of poly(ethylene glycol)", *Journal of Controlled Release* 67:79-88 (2000).

20 Certos copolímeros baseados em ácido maléico são biocompatíveis e têm sido usados no campo médico. Sethi, N. et al. "Safety evaluation of a male injectable antifertility agent, styrene maleic anhydride copolymer, in rats", *Contraception* 39:217-226 (1989); Lohiya, N. K et al. "Repeated vas occlusion and non-invasive reversal with styrene maleic anhydride for male contraception in langur monkeys", *Int. J. Androl*, 23:36-42 (2000); Ottenbrite, R. M. "Antitumor activity of polycarboxylic acid polymers", *J. Macromol. Sci. Chem.*, A22(5-7), 819-832 (1985); e Spiridon, D. "Synthesis and Biocompatibility of Maleic Anhydride Copolymers: 1. Maleic Anhydride - Vinyl Acetate, 25 Maleic Anhydride - Methyl Methacrylate and Maleic Anhydride - Styrene", *Polymer International*, 43:175-181 (1997).

Um polímero é mais biocompatível quanto mais rico ele estiver

um um biopolímero do organismo. Assim sendo, os polímeros mais biocompatíveis (mesmo completamente) são aqueles que contêm bipolímeros colagenósicos: colágeno nativo, colágeno solúvel, gelatina, e hidrolisados de colágeno. Hoffman, A. S., Daly, C. H., "Biology of Collagen", Viidik Vunst J.

- 5 Editores, Academic Press New York, 1980; Ward, A. G., Courts, A., "The Science and Technology of Gelatin", Academic Press N. Y., 1977 e patentes n^{os} US 5.376.375; 5.292.802; 5.945.101; 6.071.447 e outras.

- As propriedades específicas destes polímeros resultam da escolha de matérias-primas e processos de preparação conhecidos nessas técnicas. Eles são materiais individuais e/ou compósitos baseados em polímeros iônicos ou não-iônicos. Os exemplos incluem: (a) copolímeros de poli(ácido crílico) e ácido acrílico obtidos por copolimerização de monômeros monofuncionais e polifuncionais, e materiais compósitos deles (vide patentes n^{os} US 3.926.891; 4.090.013; A17.184; 4.190.562; 4.654.039; 4.666.983; 4.808.637; 10 4.833.222; 5.118.719; 5.567.478; e 5.629.377); (b) amido reticulado por polimerização com enxerto de acrilonitrila, monômeros de polimerizações bifuncionais, e materiais compósitos deles com outros polímeros naturais e/ou sintéticos (vide patentes n^{os} US 3.935.099; 3.997.484; 4.076.663; 5.453.323; e 6.107.432); (c) poliacrilamida, copolímeros de acrilamida, e materiais com 15 pósitos dels, usando métodos de copolimerização com reticulação (vide patentes n^{os} US 4.525.527; 4.654.039; 5.408.019; e 5.712.316); (d) copolímeros de anidrido maléico e compósitos poliméricos deles (vide patentes n^{os} 3.959.569; 3.980.663; 3.983.095; 4.389.513; 4.610.678; e 4.855.179); (e) celulosas modificadas (vide patentes n^{os} 4.959.341; 5.736.595; 5.847.031; 20 6.833.488 e W02005/084724); (f) poli(álcool vinílico) e copolímeros dele (vide patentes n^{os} US 4.124.748; e Bo, J. "Study on PVA Hydrogel Crosslinked by Epichlorohydrin", *J. Appl. Polym. Sci.*, 46:783-786 (1992)); e (g) poliaspartatos e seus compolímeros (vide patentes n^{os} 5.284.936; e 5.847.013).

- Os produtos comerciais de SAP baseados em poliacrilatos, poliacrilamidas ou amido têm sido usados em cuidados pessoais e agricultura, 30 mas não no campo dietético.

Para obter materiais absorventes de alta pureza para meios a-

quosos com aplicações potenciais no campo farmacêutico ou médico, configurações poliméricas tridimensionais podem ser obtidas por: (a) métodos químicos: intercomplexação iônica e/ou coordenativa (vide patentes n^{os} US 4.570.629 e 5.153.174), reticulação com oligômeros ou polímeros reativos
5 que têm grupos reativos com ligações duplas ou anéis (vide patentes n^{os} 5.489.261 e 5.863.984); reticulação com radiações (vide patentes n^{os} US RE33.997; 4.264.155; e 5.948.429); e (b) métodos físicos: reticulação com microondas (vide patentes n^{os} 5.859.077; e 6.168.762); secagem por congelamento (vide patentes n^{os} 5.676.967; e 5.869.080); e reticulação por desidrogenação térmica (vide patentes n^{os} 4.837.285; 4.950.485; e 4.971.954).
10

A reticulação por desidrogenação térmica para obter estruturas tridimensionais elimina o risco de toxicidade produzida por produtos secundários da reação ou modificação de produtos da reação nos quais novos tipos de ligações covalentes, iônicas, ou coordenadoras se formam. Além
15 disso, em comparação com secagem por congelamento ou reticulação com radiação de microondas, a reticulação por desidrogenação térmica oferece mais possibilidades para regular as redes tridimensionais (vide Scotchford, C. A. et al. "Osteoblast responses of collagen-PVA bioartificial polymers in vitro :the effects of cross-linking method and collagen content" *Biomaterials*
20 19:1-11 (1998); e Giunchedi, P. et al., *Biomaterials* 19:157-161 (1998)). Entretanto, os hidrogéis baseados em biopolímeros colagenosos e obtidos por reticulação por desidrogenação térmica carecem da capacidade de absorção da presente invenção.

É aqui apresentada uma nova classe de materiais de SAP que
25 apresentam desempenho excelente sem as desvantagens dos materiais de SAP das técnicas anteriores. Esta nova classe de materiais de SAP é útil no campo de auxiliares dietéticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objeto da presente invenção fornecer materiais poliméricos
30 substancialmente aperfeiçoados, administrados por via oral, para o tratamento de obesidade ou que estão com sobrepeso, baseado em métodos tais como saciedade falsa, eliminação do apetite, inibição de alguns sinais neu-

rais, modificação de algumas processos bioquímicos envolvidos em assimilação, e outros. Simultaneamente, o material polimérico pode proporcionar alguns efeitos sinérgicos-alvo.

5 Outro objeto da presente invenção é fornecer um compósito polimérico que compreende dois polímeros. Um é um polímero sintético e o outro é um biopolímero. As razões de combinação dos dois polímeros são escolhidas para conferir um caráter digerível através da presença do biopolímero, e não para conferir significância energética (teor calórico) através do polímero sintético.

10 Outro objeto da presente invenção é fornecer um material polimérico que não induz efeito tóxico porque o material polimérico compreende uma rede tridimensional formada apenas por interações entre os polímeros presentes no compósito (polímeros grau alimentício e grau farmacêutico), sem participação de outros componentes químicos. A biocompatibilidade do
15 novo produto é assegurada também pelo fato de que o polímero sintético depois da biodegradação tem um peso molecular médio que não permite que ele entre no sistema sanguíneo por absorção específica. A ausência de absorção dentro do sistema sanguíneo confere ao polímero sintético um caráter inerte e é eliminado do corpo.

20 Um outro objeto da presente invenção é fornecer um novo material polimérico para administração junto com um ou dois copos de água, que expande no estômago para produzir um hidrogel que induz uma sensação de saciedade.

25 Outro objeto da presente invenção é fornecer um material polimérico que se comporta no estômago de uma maneira similar àquela de alimentos comumente consumidos. Assim sendo, alguns minutos depois da administração, o hidrogel atinge uma consistência similar a um bolo alimentar. Depois, no decorrer do tempo, por causa de secreções gástricas, o hidrogel se torna uma pasta, similar ao quimo, com uma consistência que permite no
30 final um esvaziamento fácil do estômago.

Outro objeto da presente invenção é fornecer um material polimérico com um tempo de retenção gástrica ajustável a particularidades ana-

tomofisiológicas de um paciente e à estratégia médica adotada para o tratamento, que está com sobrepeso ou obesidade. O material pode ser também modificado para distribuir compostos biologicamente ativos (por exemplo, produtos farmacêuticos para suprimir o apetite ou inibir sinais neurais, etc.).

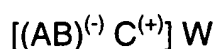
5 Outro objeto da presente invenção é fornecer um material polimérico que responde positivamente ao sistema enzimático do intestino delgado pela inclusão de cadeias de polipeptídeos na rede tridimensional do material polimérico. O teor do material proteináceo controla a taxa de biodegradação. Atingindo o intestino delgado, o processo de biodegradação termina com fragmentos macromoleculares solúveis em meios aquosos para
10 fácil eliminação do corpo.

Ainda outro objeto da presente invenção é fornecer um método para preparar o material polimérico que compreende uma solução aquosa da qual a fase sólida é separada e secada por tratamento térmico para estabilização da configuração tridimensional do compósito polimérico. O método de
15 preparação do novo material polimérico é ecologicamente menos nocivo para o meio ambiente (nenhuma matéria-prima poluente, nenhuma geração de produtos secundários, e nenhum rejeito poluente).

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um material
20 polimérico expansível que compreende um compósito de um polímero sintético e um biopolímero, onde o polímero sintético é um copolímero que contém grupos carboxílicos.

Em outra modalidade, o material polimérico é um sólido granular com um diâmetro circunscrito equivalente, O_{eq} , de não menos do que 0,2
25 mm e de não mais do que 2 mm. Em outra modalidade, o O_{eq} é entre 0,4 mm e 1,5 mm.

Em outra modalidade, o material polimérico expansível é representado pela fórmula:



30 onde,

"A" representa um copolímero que contém grupo carboxílico;

B representa um biopolímero;

C representa um contra-íon; e

W. representa água ligada ao pómero.

Em outra modalidade, "A" compreende co-monômeros M1 e M2 em uma razão de 20:80 a 80:20. Em outra modalidade, "A" compreende os co-monômeros M1 e M2 em uma razão de 40:60 a 60:40.

Em outra modalidade, M1 compreende co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico. Em outra modalidade, M1 compreende os co-monômeros anidrido itacônico e ácido itacônico. Em outra modalidade, M1 compreende os co-monômeros anidrido citracônico e ácido citracônico. Em outra modalidade, M1 compreende os co-monômeros anidrido 2-octenilsuccínico e ácido 2-octenilsuccínico.

Em outra modalidade, M2 compreende uma olefina. Em outra modalidade, M2 compreende uma monoolefina. Em outra modalidade, M2 compreende etileno, propeno, isobutileno, estireno, alfa-metil-estireno, estirenos alquilados, etil-estireno, t-butil-estireno, vinil-tolueno, ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos saturados de C₁-C₄, formiato de vinila, acetato de vinila, propionato de vinila, alquil-vinil-éteres, etil-vinil-éter, butil-vinil-éter, ésteres acrilato, metacrilato, acrilato de 2-etil-hexila, acrilato de n-butila, acrilato de isobutila, acrilato de t-butila, acrilato de hexila, metacrilato de n-butila, metacrilato de laurila, metacrilato de isodecila, diolefinas conjugadas, butadieno, isopreno, piperileno, alenos, aleno, metal-aleno, cloro-aleno, halogenetos de olefins, cloreto de vinila, fluoreto de vinila, polifluor-olefinas, ésteres de ácidos carboxílicos com insaturação etilênica de C₃ - C₆, ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ésteres do ácido acrílico, ésteres de álcoois monoidroxilados de álcoois de C₁- C₈ e ácido metacrílico, ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ácido maléico, monoésteres de ácido maléico, maleato de monometila, acrilato de 2-hidróxi-etila, acrilato de hidróxi-propila, acrilato de hidróxi-butila, metacrilato de hidróxi-etila, metacrilato de hidróxi-propila, metacrilato de hidróxi-butila, N-vinil-lactamas, N-vinil-pirrolidona, N-vinil-caprolactama, ésteres acrílicos e metacrílicos de álcoois monoidroxilados saturados alcoxilados, vinil-piridina, vinil-morfolina, N- vinil-formamida, halogenetos de dialquil-dialil-amônio, cloreto de dimetil-dialil-

amônio, cloreto de dietil-dialil-amônio, brometo de alil-piperidínio, N-vinil-imidazóis, N-vinil-imidazol, 1-vinil-2-metil-imidazol, N-vinil-imidazolinas, N-vinil-imidazolina, 1-vinil-2-metil-imidazolina, 1-vinil-2-etil-imidazolina, 1-vinil-2-propil-imidazolina, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida ou acrilonitrila. Em outra modalidade, M2 compreende estireno.

In another modalidade, a razão de M1:M2 não é menor do que 20: 80 e não maior do que 80:20. Em outra modalidade, a razão M1:M2 não é menor do que 40:60 e não maior do que 60:40.

Em outra modalidade, M1 compreende os co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico, e M2 compreende estireno.

Em outra modalidade, B compreende um carboidrato, proteína, proteína de soja, colágeno, biopolímeros colagenosos, gelatina, hidrolisados de colágeno, ou a albumina caseína. Em outra modalidade, B é uma gelatina ou um carboidrato. Em outra modalidade, a gelatina é derivada de animais terrestres ou marinho. Em outra modalidade, o carboidrato é derivado de fontes vegetais. Em outra modalidade, B tem um Índice e Bloom não menor do que 20 e não mais alto do que 500 bloom. Em outra modalidade, B tem um Índice de Bloom entre 100 e 300 bloom. Em outra modalidade, B tem um ponto isoelétrico (IP) não menor do que 3,5 e não maior do que 9,5. Em outra modalidade, B tem um ponto isoelétrico não menor do que 4,5 e não maior do que 8,5.

Em outra modalidade, a razão de A:B é entre 95:5 e 55:45 em peso. Em outra modalidade, a razão de A:B é entre 90:10 e 70:30 em peso. Em outra modalidade, a razão A:B é 90:10, 85:15, 80:20, ou 75:25 em peso.

Em outra modalidade, C é um cátion inorgânico. Em outra modalidade, C é $\text{Li}^{(+)}$, $\text{Na}^{(+)}$, $\text{K}^{(+)}$, ou $\text{NH}_4^{(+)}$. Em outra modalidade, C é $\text{Na}^{(+)}$ ou $\text{NH}_4^{(+)}$.

Em outra modalidade, a concentração molar de $\text{C}^{(+)}$, expressa em mol/grama de (A+B), é não menor do que 0,002 mol/g e não maior do que 0,004 mol/g. Em outra modalidade, a concentração molar de $\text{C}^{(+)}$, expressa em mol/grama de (A+B), é não menor do que 0,0025 mol/g e não maior do que 0,0035 mol/g.

Em outra modalidade, M1 compreende os co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico, M2 compreende estireno, B é uma gelatina, C é Na⁽⁺⁾ ou NH₄⁽⁺⁾.

Em outra modalidade, a razão de A:B é entre 95:5 e 55:45 em peso. Em outra modalidade, a razão de A:B é entre 90:10 e 70:30 em peso. Em outra modalidade, a razão A:B é 90:10, 85:15, 80:20, ou 75:25 em peso.

Em outra modalidade, o material polimérico tem um teor de umidade não menor do que 1% e não maior do que 15% em peso. Em outra modalidade, o material polimérico tem um teor de umidade entre 5 % e 10% em peso.

Em outra modalidade, o peso molecular viscosimétrico médio, M_v, é não menor do que 100.000 e não maior do que 2.500.000, avaliado a partir da viscosidade intrínseca, [η], em tetraidrofurano a 25 °C. Em outra modalidade, M_v é não menor do que 1.000.000 e não maior do que 2.000.000, avaliado a partir da viscosidade intrínseca, [η], em tetraidrofurano a 25 °C.

Em outra modalidade, a absorvibilidade livre para água destilada, FADW, a 37 °C depois de 24 horas de contato com água é não menor do que 200 g /g. Em outra modalidade, a FADW a 37 °C depois de 24 horas de contato com água é mais alta do que 250 g/g.

Em outra modalidade, a capacidade ligação a ácidos, ABC, em meq de HCl/g do material polimérico, é não menor do que 0,002 meq de H-Cl/g. Em outra modalidade, ABC, em meq de HCl/g do material polimérico, é mais alta do que 0,0025 meq de HCl/g.

Em outra modalidade, o fenômeno de expansão ocorre não mais do que 30 minutos depois da administração oral em um indivíduo. Em outra modalidade, o fenômeno de expansão ocorre não menos do que 30 segundos e não mais do que 10 minutos depois da administração a um indivíduo. Em outra modalidade, o fenômeno de expansão ocorre não menos do que 1 minuto e não mais do que 5 minutos depois da administração oral a um indivíduo.

Em outra modalidade, o tempo a partir da administração oral de

o material polimérico expansivo até a sensação percebida de plenitude em um indivíduo não é maior do que 30 minutos. Em outra modalidade, o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até a sensação percebida de plenitude em um indivíduo não é maior do que 15 minutos.

- 5 Em outra modalidade, o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível a um indivíduo a partir do esvaziamento do estômago é não menor do que 50 minutos. Em outra modalidade, o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível a um indivíduo até o início do esvaziamento do estômago não é maior do que 300 minutos.
- 10 Em outra modalidade, o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível a um indivíduo até o início do esvaziamento do estômago é de 80 minutos a 200 minutos. Em outra modalidade, depois da administração oral do material polimérico expansível, a pressão exercida no início do esvaziamento do estômago não é maior do que 5 Pa. Em outra modalidade,
- 15 depois da administração oral do material polimérico expansível, a pressão exercida no início do esvaziamento do estômago é menor do que 1 Pa. Em outra, o material polimérico expansível tem as mesmas propriedades reológicas que alimentos triturados.

- Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição que compreende o material polimérico expansível da presente invenção. Em outra modalidade, a composição compreende ainda um carrador farmacêutico. Em outra modalidade, a composição está na forma de um comprimido, cápsula, minicápsula, pílula, ou elixir. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um medicamento que compreende qualquer
- 20 um dos materiais poliméricos expansíveis ou composições da presente invenção.

- Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para tratar um indivíduo que está com sobrepeso ou obeso, compreendendo administrar a um indivíduo, que dela necessita, uma quantidade eficaz do
- 30 material polimérico expansível da presente invenção. Em outra modalidade, o método compreende ainda administrar outra forma de tratamento. Em outra modalidade, o tratamento é uma terapia gênica, intervenções cirúrgicas,

ou administração de um supressor do apetite.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para induzir a sensação de saciedade em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo, que dela necessita, uma quantidade eficaz do material polimérico expansível da presente invenção. Em outra modalidade, o material polimérico expansível toma o lugar de uma refeição. Em outra modalidade, a quantidade de material polimérico expansível é não menor do que 2 gramas e não maior do que 20 gramas. Em outra modalidade, a quantidade de material polimérico expansível é não menor do que 5 gramas e não maior do que 15 gramas. Em outra modalidade, o material polimérico expansível é administrado com água. Em outra modalidade, a quantidade de água é não menor do que 100 mL e não maior do que 600 mL. Em outra modalidade, a quantidade de água é não menor do que 200 mL e não maior do que 400 mL.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para preparar um material polimérico expansível capaz de induzir a sensação de saciedade depois da ingestão, compreendendo: (a) preparar uma mistura aquosa de um copolímero sintético que compreende grupos carboxílicos; (b) preparar uma solução aquosa de um sal inorgânico; (c) preparar uma mistura aquosa de um biopolímero; (d) misturar a mistura de polímero sintético da etapa (a) com a solução de sal inorgânico da etapa (b) para formar a mistura de polímero sintético/sal inorgânico; (e) adicionar a mistura de biopolímero da etapa (c) à mistura de polímero sintético/sal inorgânico da etapa (d) para formar uma mistura aquosa do material polimérico; (f) secar o material polimérico da etapa (e); e (g) reticular termicamente o material polimérico da etapa (f) para formar o material polimérico expansível.

Em outra modalidade, a mistura aquosa do copolímero sintético e solução aquosa do sal inorgânico são misturadas em uma temperatura de não menos do que 20 °C e não mais do que 90 °C. Em outra modalidade, a mistura aquosa do copolímero sintético e solução aquosa do sal inorgânico são misturadas a não menos do que 40 °C e não mais do que 70 °C. Em outra modalidade, a mistura aquosa do copolímero sintético e solução aquosa

do sal inorgânico são misturadas por não menos do que 1 hora e não mais do que 4 horas. Em outra modalidade, a mistura aquosa do copolímero sintético e solução aquosa do sal inorgânico são misturadas por não menos do que 2 horas e não mais do que 3 horas.

5 Em outra modalidade, a mistura aquosa do biopolímero é preaquecida até cerca de 50 °C. Em outra modalidade, a mistura de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas a cerca de 50 °C. Em outra modalidade, a mistura de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas por não menos do que 1 hora e não
10 mais do que 4 horas. Em outra modalidade, a mistura de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas por não menos do que 2 horas e não mais do que 3 horas.

 Em outra modalidade, o material polimérico é secado por correntes de ar quente a não menos do que 40 °C e não mais do que 100°C. Em
15 outra modalidade, o material polimérico é secado por correntes de ar quente a não menos do que 50 °C e não mais do que 90°C. Em outra modalidade, o material polimérico depois de secar tem um teor de umidade de 5-10% em peso.

 Em outra modalidade, o material polimérico é reticulado termicamente em uma temperatura de não menos do que 100 °C e não mais do
20 que 130 °C. Em outra modalidade, o material polimérico é reticulado termicamente em uma temperatura de não menos do que 105 °C e não mais do que 125 °C. Em outra modalidade, o material é reticulado termicamente por não menos do que 30 minutos e não mais do que 4 horas. Em outra modalidade, o material é reticulado termicamente por não menos do que 1 hora e
25 não mais do que 3 horas. Em outra modalidade, o material termicamente reticulado é deixado descansando por 24 horas a temperatura ambiente.

 Em outra modalidade, todas as misturas são feitas em uma amassadeira.

30 Estas modalidades da presente invenção, outras modalidades, e suas características ficarão evidentes a partir da descrição, ds desenhos e reivindicações que se seguem.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa o interacoplamento covalente polímero/polímero, entre o polímero sintético de SMAC e o biopolímero de gelatina.

5 A Figura 2 representa um conceito de funcionamento de PMSF no estômago e no intestino delgado.

A Figura 3 representa a evolução das principais propriedades do PMSF no estômago junto com as medições das características associadas ao "princípio de estômago cheio",

10 A Figura 4 representa o dispositivo do tipo êmbolo para o perfil de deglutição, no qual há: 1- tela de *nylon* com malha de 0,147 mm (100 mesh) ou folha de PE; 2- anel de borracha; 3- cilindro de polietileno; 4- borracha de junta do êmbolo.

15 A Figura 5 representa os testes reológicos de Varredura das Frequência de Oscilação com variação de módulo mais resistente (G'), dependendo da frequência e adaptação dos dados experimentais para encontrar o valor de rigidez do gel (E).

20 A Figura 6 representa a representação gráfica de uma titulação condutométrica de uma amostra de PMSF com uma solução de HCl 0,2 N junto com o método gráfico para avaliar o índice de Capacidade de Ligação a Ácidos (AcBC).

25 A Figura 7 representa os testes reológicos de varredura das tensões de oscilação da variação do módulo de estocagem (G') e perda do módulo (G'') junto com os dados experimentais do modo de processamento para determinar a tensão crítica, (i_c), para os materiais de PMSF da presente invenção.

A figura 8 representa os testes reológicos de varredura do tempo de oscilação do módulo de estocagem (G') e da perda de módulo (G'') junto com o modo de processamento dos dados experimentais para determinar " t_{bio} " para os materiais de PMSF da presente invenção.

30 A Figura representa um diagrama da variação dos índices: (DLA) $t ; [\vartheta_c]_t$ e $(\Phi_{eq})_t$, dependendo do tempo para os produtos acabados PMSF-1 e PMSF-5, correspondentes ao Exemplo 1 e Exemplo 5.s.

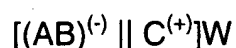
A Figura 10 representa um gráfico que ilustra as mesmas propriedades reológicas entre um PMSF da presente invenção, PMSF-1, e alimento triturado ("BigMac-1" e "BigMac-2"). BigMac-1 = BigMac(200 g) + Batatas fritas (150 g) + Água Mineral (200 mL) + fluido gástrico simulado (50 mL) ;
 5 BigMac-2 = BigMac (200 g) + Batatas Fritas (150 g) + Água Mineral (400 mL) + fluido gástrico simulado (50 mL).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O material polimérico como enchimento do estômago (PMSF) é um material polimérico compósito útil como auxiliar dietético em correlação com o "princípio de estômago cheio". O PMSF da presente invenção pode
 10 ser usado controlar o peso e/ou tratamento de obesidade. Eles possuem uma configuração macromolecular com redes tridimensionais estabilizadas por ligações covalentes. Mais precisamente, a presente invenção refere-se a materiais de enchimento do estômago por administração oral que expandem
 15 nos meios aquosos do estômago, enchendo o estômago, e dando uma sensação de falsa saciedade. Particularmente, a presente invenção refere-se a materiais compósitos de SAP que depois esvaziar do estômago se degradam por intermédio de processos bioquímicos no intestino delgado de redes tridimensionais para cadeias lineares, que são fáceis de eliminar do trato gastrointestinal.
 20

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção é um sólido granular que tem um diâmetro circunscrito equivalente, abreviado como "Deq", não menor do que 0,2 mm e não maior do que 2 mm. Em outra modalidade, o Deq é entre 0,4 mm e 1,5 mm.

25 Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção tem uma estrutura química expressada pela fórmula:



onde:

30 $[(AB)^{(-)} \parallel C^{(+)}]$ é uma substância polimérica que compreende polímeros aniônicos salinizáveis polymers; e

W é água ligada à substância polimérica e em equilíbrio com a umidade geral.

O termo "substância polimérica" refere-se a materiais poliméricos baseados em sua estrutura química.

O termo "compósito de polímeros aniônicos" é definido como se segue. O termo "compósito de polímeros" refere-se a uma substância polimérica que (a) é formada a partir de dois polímeros com estrutura macromolecular diferente, denominados "polímero A" e "polímero B"; e (b) o compósito resultante, (AB), é um entidade singular que não se separa espontaneamente nos seus componentes durante a aplicação. Esta definição está em conformidade com a definição aceita para materiais compósitos poliméricos.

Gaylord, N. G. "Copolymers , Polyblends and Composites " *Adv Chem.* 142:76 (1975); Paul, D. R. et al. "Polymer Blends", Academic Press, New York 1978; e Manson, J. A. et al. "Polymer Blends and Composites", Plenum Press, N.Y., 1976. Deve-se entender que o termo "material compósito" pode incluir outras substâncias tais como fármacos, estimuladores, inibidores , odorantes, emolientes, plastificante e outros, conforme uma aplicação específica permita. Estes tipos de materiais compósito, quando usados na área de dietas são referidos genericamente como uma "combinação especial".

O termo "aniônico" refere-se a um compósito polimérico (AB) que gera em meios aquosos um potencial eletroquímico negativo como resultado da presença em sua estrutura de alguns grupos funcionais ácidos livres capazes de se dissociar em ânions.

O termo "salinizável" refere-se ligações salinas entre cátions inorgânicos monovalentes, simbolizados como "C(+)", e os grupos aniônicos livres do compósito polimérico aniônico.

O símbolo "||" denota a ligação química salina (tipo sal) entre grupos aniônicos e catiônicos.

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção tem um teor de umidade não menor do que 1% e não maior do que 15%. Em outra modalidade, o teor de umidade é entre 5 % e 10% em peso.

A composição química do PMSF no estado seco (sem umidade de equilíbrio) caracteriza-se por

- uma razão A:B na faixa entre A:B = 55:45 e A:B = 95:5, ex-

pressa em porcentagem ponderal. Em outra modalidade, as faixas da razão fica na faixa entre A:B = 70:30 e A:B = 90:10 por cento em peso;

- a concentração molar de C ⁽⁺⁾, expressa em mol/grama de (A+B), fica na faixa entre não menos do que 0,002 mol/g e não mais do que 0,004 mol/g. Em outra modalidade, a concentração molar fica na faixa entre 0,0025 mol/g e 0,0035 mol/g (A+B).

Em uma modalidade, o Polímero A é um copolímero sintético. Os copolímeros sintéticos podem ser preparados em um único estágio, tal como polimerização com radicais livres, ou em dois estágios, polimerização, e em seguida, modificação química (conhecida como "transformações análogas de polímeros").

Em uma modalidade, o Polímero A é um copolímero binário que compreende os monômeros M1 e M2 em uma razão M1:M2 de não menos do que 20:80 e não maior do que 80:20. Em outra modalidade, a razão é entre 40:60 e 60:40. Em outra modalidade, M1 é um co-monômero que compreende um grupo funcional que, depois de contato com água, confere um caráter ácido. Em outra modalidade, M1 compreende um anidrido e um ácido polimerizável, tal como anidrido maléico, anidrido itacônico, anidrido citracônico, anidrido 2-octenilsuccínico e, respectivamente, os ácidos correspondentes resultantes da hidrólise do grupo anidrido (ácido maléico, ácido itacônico, etc.). Em uma modalidade, M1 compreende anidrido maléico ("MAH") e ácido maléico ("MAC").

O co-monômero M2 é qualquer tipo de substância que do ponto de vista termodinâmico realize a condição de fornecer reações de copolimerização com o co-monômero M1. Em uma modalidade, M2 são monômeros de polimerização por radicais, que não possuem grupos químicos livres. Em uma modalidade, os monômeros M2 são monoolefinas tais como etileno, propeno, isobutileno, estireno, alfa-metil-estireno, estirenos alquilados, etil-estireno, t-butil-estireno, vinil-tolueno, ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos saturados de C₁-C₄, formiato de vinila, acetato de vinila, propionato de vinila, alquil-vinil-éteres, etil-vinil-éter, butil-vinil-éter, ésteres acrilato, metacrilato, acrilato de 2-etil-hexila, acrilato de n-butila, acrilato de isobutila, acrilato de t-

butila, acrilato de hexila, metacrilato de n-butila, metacrilato de laurila, metacrilato de isodecila, diolefinas conjugadas, butadieno, isopreno, piperileno, alenos, aleno, metal-aleno, cloro-aleno, halogenetos de olefins, cloreto de vinila, fluoreto de vinila, polifluor-olefinas, ésteres de ácidos carboxílicos com insaturação etilênica de C₃ - C₆, ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ésteres do ácido acrílico, ésteres de álcoois monoidroxilados de álcoois de C₁- C₈ e ácido metacrílico, ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ácido maléico, monoésteres de ácido maléico, maleato de monometila, acrilato de 2-hidróxi-etila, acrilato de hidróxi-propila, acrilato de hidróxi-butila, metacrilato de hidróxi-etila, metacrilato de hidróxi-propila, metacrilato de hidróxi-butila, N-vinil-lactamas, N-vinil-pirrolidona, N-vinil-caprolactama, ésteres acrílicos e metacrílicos de álcoois monoidroxilados saturados alcoxilados, vinil-piridina, vinil-morfolina, N-vinil-formamida, halogenetos de dialquil-dialil-amônio, cloreto de dimetil-dialil-amônio, cloreto de dietil-dialil-amônio, brometo de alil-piperidínio, N-vinil-imidazóis, N-vinil-imidazol, 1-vinil-2-metil-imidazol, N-vinil-imidazolinas, N-vinil-imidazolina, 1-vinil-2-metil-imidazolina, 1-vinil-2-etil-imidazolina, 1-vinil-2-propil-imidazolina, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida ou acrilonitrila. Em uma modalidade, M2 é estireno ("S").

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção é poli(estireno-co-ácido maléico na forma de ácido (sem cátions), referido como "SMAC." SMAC pode ser obtido com pureza química alta a partir de poli(estireno-co-anidrido maléico), "SMAH", preparado por qualquer processo conhecido nessas técnicas. Em uma modalidade, SMAH é preparado por polimerização em massa.

Em uma modalidade, SMAC compreende copolímeros com as seguintes características estruturais:

- composições co-monoméricas molares, expressas como S:MAC, na faixa entre 1:1 e 3:1, e ainda, S:MAC = 1:1; e um teor de grupos éster livres menor do que 0,5 mol%.

- peso molecular viscosimétrico médio, My, não menor do que 100.000 e não maior do que 2.500.000, além disso, My é entre 1.000.000 e

2.000.000; e a viscosidade intrínseca $[\eta]$, em solução em tetraidrofurano a 25 °C de não menos do que 0,3 dL/g e não maior do que 2 dL/g, e além disso, il é entre 0,5 dL/g e 2,1 dL/g.

O Polímero B representa biopolímeros. Um exemplo não-limitativo de um biopolímero que pode ser usado na presente invenção é uma proteína de origem animal um um carboidrato de origem vegetal, que são digeríveis facilmente no trato gastrointestinal. Em outra modalidade, o biopolímero pode ser proteínas usadas commente na indústria farmacêutica, tais como: colágeno e bipolímeros colagenosos, tais como gelatina e hidrolisados de colágeno, albumina caseína, e proteína de soja. Em outra modalidade, o biopolímero é de grau alimentício ou gelatin de grau farmacêutico, obtido a partir de pele, ossos, tendões, ou outros tipos de tecido conjuntivo de diferentes animais. O Índice de Bloom destas gelatinas não é menor do que 20 e não mais alto do que 500 bloom. Em uma modalidade, o Índice de Bloom é entre 100 e 300 bloom e o ponto isoelétrico (IP) não é menor do que 3,5 e não maior do que 9,5. Em uma modalidade, o IP = 4,5 – 8,5.

A substância C representa cátions. Mais precisamente, C representa cátions inorgânicos monovalentes, tais como $\text{Li}^{(+)}$; $\text{Na}^{(+)}$; $\text{K}^{(+)}$ ou $\text{NH}_4^{(+)}$ obtidos a partir de LiOH; NaOH; KOH e NH_4OH . Em uma modalidade, C é $\text{Na}^{(+)}$ ou $\text{NH}_4^{(+)}$. Os compostos inorgânicos correspondentes (por exemplo, NaOH, NH_4OH , etc.) são denominados "agentes alcalinos".

O PMSF da presente invenção têm redes tridimensionais geradas e estabilizadas por interações polímero/polímero que conduzem à formação de ligações de reticulação covalentes durante a preparação de compostos poliméricos. A reação química está representada na Figura I.

O PMSF da presente invenção compreende SAP caracterizado pelos seguintes parâmetros:

- Absorbilidade livre para água destilada, FADW, a 37 °C depois de 24 horas de contat entre o PMSF e água não menor do que 200 g de água/g de PMSF. Em outra modalidade, a absorbilidade é maior do que 250 g /g;

- rigidez do gel, E, do hidrogel expandido com água destilada

depois de 24 horas a 37 °C de não menos do que 1 kPa. Em outra modalidade, a rigidez do gel é maior do que 2 kPa, avaliada por técnicas de dados de varredura de frequências de oscilação, como descrito nos "Métodos de Teste";

- 5 - Capacidade de Ligação a Ácidos, ABC, em meq de HCl/g de PMSF, não menor do que 0,002 meq de HCl/g. Em outra modalidade, ABC é maior do que 0,0025 meq de HCl/g.

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção é administrado por via oral em materiais que reconhecidamente protegem o produto
10 ativo contra os meios aquosos na boca e esôfago. A forma de dosagem oral pode estar na forma de cápsulas farmacêuticas de gelatina, bolinhos, bastões, bolos, e similares.

Muito embora os PMSF da presente invenção seja usados principalmente para tratamentos baseados no princípio de "estômago cheio",
15 eles não estão limitados a este conceito dietético. Eles podem ser usados também em tratamentos baseados em supressão química do apetite, terapia gênica, e outros.

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção é usado para tratar pacientes que, fisiologicamente, têm tratos gastrointestinais com
20 os seguintes parâmetros:

- volume gástrico do estômago entre 300 cm³ e 1.500 cm³, sendo 900 cm³ o volume médio;
- sensação de plenitude entre 250 cm³ e 750 cm³, sendo 300-500 cm³ o valor médio;
- 25 - acidez livre no estômago antes da ingestão de PMSF de 2 meq de HCl a 8 meq de HCl, sendo 5 meq de HCl o valor médio;
- secreção de suco gástrico em 30 mL/hora a 120 mL/hora, sendo 75 mL/hora o valor médio;
- composição do suco gástrico expressa como:
- 30 - teor de ácido clorídrico entre 70 meq/Litro e 100 meq/Litro, sendo 85 meq/Litro o valor médio;
- concentrações de pepsina entre 1 g/Litro e 5 g/Litro, sendo 3

g/Litro o valor médio;

- intragastric pressure from 5 kPa to 15 kPa with 10 kPa as the average value;

5 - tempos de retenção gástrica entre 1 hora e 6 horas, sendo 3 horas o valor médio;

- secreções de suco pancreático entre 30 mL/hora e 70 mL/hora, sendo 50 mL/hora o valor médio;

- concentrações de pancreatina entre 2 g/Litro e 18 g/Litro, sendo 10 g/Litro o valor médio;

10 - tempos de retenção no intestino delgado (duodeno + jejuno + íleo) entre 1 hora e 5 horas, sendo 4 horas o valor médio.

Os PMSF da presente invenção são usados genericamente para substituir alimentos normais correspondentes a uma ou duas ou três refeições. A "refeição" de PMSF é constituída de PMSF e água, mas pode conter
15 outros componentes tais como, por exemplo, "alimentos leves" que incluem diferentes fármacos de acordo com os protocolos médicos adotados para o tratamento de sobrepeso e/ou obesidade. O termo "alimentos normais" foi aqui utilizado para se referir a uma mistura formada a partir de materiais sólidos e líquidos.

20 A quantidade de PMSF administrada para substituir uma refeição normal depende dos parâmetros fisiológicos do trato gastrointestinal do paciente e das características médicas do protocolo adotado para o tratamento. Genericamente, a quantidade não é menor do que 2 gramas e não maior do que 20 gramas. Em uma modalidade, a quantidade de PMSF é entre 5
25 gramas e 15 gramas.

A quantidade de água administrada com o PMSF para ativar o princípio de estômago cheio se correlaciona com o teor de água no estômago antes da administração, mas é genericamente não menor do que 100 mL de água e não mais do que 600 mL de água. Em uma modalidade, a quantidade de água é entre 200 mL e 400 mL de água.
30

O termo "água" refere-se a uma bebida não-alcoólica aquosa com uma concentração de sais não mais alta do que 3 g/litro. Em uma mo-

dalidade, a concentração de sais é menor do que 1,5 g/litro com um pH não menor do que 3 e não maior do que 9. Em uma modalidade, o pH é entre 5 e 7. Genericamente, estes parâmetro descrevem água da torneira municipal, água mineral sem dióxido de carbono, e similares. O termo pode incluir ta-
 5 bém água destilada ou carbonatada.

O PMSF da presente invenção funcional em correlação com o princípio do estômago cheio como representado na Figura 2. As variações das características e parâmetros estão apresentadas na Figura 3.

Como representado na Figura 2, o PMSF da presente invenção
 10 é administrado por via oral junto com uma quantidade especificada de água. Depois do contato com os sucos gástricos do estômago, forma-se uma suspensão de sólido em líquido que se transforma gradualmente em um gel à medida que a fase sólida expande. A expansão ocorre durante um intervalo de tempo não menor do que 30 segundos e não maior do que 10 minutos. Em
 15 uma modalidade, a expansão ocorre entre 1 e 5 minutos depois da administração levando em consideração o tempo necessário para a separação do material do recheio de PMSF. A expansão do PMSF continua concomitantemente com a ativação da secreção de suco gástrico até que o sólido polimérico tenha se transformado em um hidrogel que será referido como um
 20 "bolo artificial".

A transformação do PMSF, em um "bolo artificial" por absorção da solução gástrica do estômago se caracteriza por

- taxa de absorbilidade, expressa como o tempo necessário para a transformação da suspensão em um gel, t_{gel} , expresso em segundos, é
 25 menor do que 60 segundos e não maior do que 300 segundos. Em uma modalidade, t_{gel} é entre 90 segundos e 180 segundos;

- tempo de plenitude, que representa o tempo decorrido a partir da administração de PMSF até que a sensação de plenitude do estômago seja percebida, t_{cheio} , expresso em minutos, é não maior do que 30 minutos.
 30 Em uma modalidade, t_{cheio} é menor do que 15 minutos.

O bolo artificial representa um material denominado um "gel seco" porque uma fase líquida livre entre as partículas do gel não está presen-

te. El epode ser eliminado mecanicamente puxando pressões pequenas ou médias da ordem de 1-10 kPa (por exemplo, por sucção com um vácuo de 300 - 600 mbar).

O gel seco caracteriza-se por:

- 5 "tensão crítica de plenitude", $[\tau_c]_{\text{cheio}}$, em [kPa], no tempo t_{cheio} , correspondente a uma transição reológica "gel-sol" do material n estômago (que se correlaciona com a capacidade de fluxo de um sistema). Ele é avaliado usando técnicas de varredura de tensão de oscilação, e tem valores menores do que 10 Pa. Em uma modalidade, os valores são mais altos do
- 10 que 25 Pa.

- O valor de "tensão crítica de plenitude", $[\tau_c]_{\text{cheio}}$ é adotado pelo protocolo médico usado para o tratamento de sobre peso e/ou obesidade, versus a composição alimentar, denominada "alimento normal" , NF, para a qual o paciente percebe a sensação de plenitude, e tem uma tensão crítica
- 15 simbolizad como $[[\tau_c]_{\text{cheio NF}}$.

O gel seco no bolo artificial é mantido por um intervalo de tempo, t_{seco} , de não menos do que 30 minutos. Em uma modalidade, t_{seco} é mais do que 60 minutos e menos do que 100 minutos sob as condições da secreção de suco gástrico.

- 20 O gel seco, depois de t_{seco} , é transformado em "quimo artificial", que representa partículas de gel em suspensão e um líquido. O volume do líquido vé formado a partir do volume correspondente a uma secreção suplementar de suco gástrico e o volume de solução em água liberado a partir das partículas de gel durante a contração. A comtração está associada
- 25 à diminuição das dimensões das partículas de gel.

- O quimo artificial continua a conferir a sensação de plenitude por um intervalo de tempo denominado temp de começo do esvaziamento do estômago, " t_{se} ", medido a partir da administração do PMSF. Em uma modalidade, t_{se} não é menor do que 50 minutos. Em outra modalidade, t_{se} é maior
- 30 do que 80 minutos e menor do que 200 minutos. O material apresenta uma tensão crítica que começa o esvaziamento do estômago, $[\tau_c]_{\text{se}}$, não maior do que 5 Pa. Em outra modalidade, $[\tau_c]_{\text{se}}$ é menor do que 1 Pa.

A $[\tau_c]_{se}$ adotada pelo protocolo médico para o tratamento de sobrepeso e/ou obesidade é comparada com uma composição alimentar denominada "alimento normal", NF, que começa a esvaziar o estômago (a partir do teste clínico realizado em pacientes) e tem um valor de tensão crítica

5 $[[\tau_c]_{se}]_{NF}$.

O quimo artificial contém partículas de gel que fornecem uma certa fração de massa que tem um diâmetro médio menor do que 2 mm resultante do fenômeno de contração e da motilidade do estômago. Quando a tensão crítica $[\tau_c]_{se}$ é atingida, mas o material não possui partículas de gel

10 com diâmetros menores do que 2 mm, apenas o líquido será evacuado do estômago porque a transferência do gel é bloqueada mecanicamente.

PMSF assegura um tempo de retenção gástrica, GRT, definido pela relação:

$$GRT = t_{vazio} - t_{cheio}$$

15 onde t_{vazio} é o tempo para esvaziar e não é menor do que 90 minutos. Em outra modalidade, t_{vazio} é entre 120 minutos e 360 minutos a partir da administração de PMSF, correspondendo à situação na qual a dimensão das partículas de gel no quimo artificial é menor do que 2 mm.

A partir do início do esvaziamento do estômago, quando o quimo artificial entra no duodeno, ocorre um processo intenso de degradação pelo suco pancreático e pelo bile, que termina com a transformação de partículas de gel em uma solução do polímero.

20

A sensibilidade do quimo artificial ao ataque enzimático é refletida no tempo de biodegradação, " t_{bio} ", necessário para transformar o material do estado de gel state no estado de solução. A solução de polímero prossegue através do resto do trato gastrointestinal e é eliminada do organismo sem entrar no circuito sanguíneo.

25

Preparação de PMSF

A composição química do PMSF no estado seco, representada por A, B e C apresentados acima é usada para calcular as quantidades das matérias-primas necessárias. M_A , M_B , e M_C são expressadas em unidades de massa [g ou kg] e são usadas para preparar uma quantidade de produto a-

30

cabado M_{PMSF} em g ou kg.

Em uma modalidade, o PMSF da presente invenção é preparado de acordo com os seguintes procedimentos genéricos:

Preparação da Mistura Aquosa [ABC- sol]

- 5 As matérias-primas, M_A , M_B e M_C , são tratadas com uma quantidade de água, M_w [g ou kg], para formar uma mistura quosa denominada [ABC-Sol]_{núcleo}, com um teor de sólidos, " c_s ", não menor do que 5 % e não maior do que 4,5% em peso. Em outra modalidade, $c_s = 15 - 35\%$.

- 10 Metade da quantidade de água, M_w , é usada para preparar uma solução de C^+ , denominada "SOL-C", por dissolução direta do agente alcalino correspondente na água disponível. O resto da M_w é usado para preparar a solução de biopolímero, denominada "SOL-B." A uma amassadeira equipada com manta de aquecimento/resfriamento, adiciona-se uma quantidade de polímero sintético, M_A , e SOL-C em uma temperatura não menor do que
- 15 20 °C e não maior do que 90 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 40 °C e 70 °C por não menos do que 1 hora e não mais do que 4 horas. Em outra modalidade, o período de tempo é entre 2 horas e 3 horas. SOL-B, preaquecida até uma temperatura de 50 °C, é adicionada à mistura. A mistura
- 20 do que 1 hora e não maior do que 4 horas. Em outra modalidade, o tempo é entre 2 e 3 horas. [ABC- sol] é obtida como uma mistura na forma de um fluid viscoso com uma consistência similar a um fundiso polimérico.

Obtenção de [ABC-seco] perfilando e secando [ABC-sol]

- 25 [ABC- sol] obtida acima é resfriada até uma temperatura não menor do que 15 °C e não maior do que 55 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 25 °C e 45 °C. O fido viscoso é removido da amassadeira por extrusão através de uma placa perfurada de aço inoxidável com furos que têm um diâmetro não menor do que 2 mm e não maior do que 10 mm. Em outra modalidade, os furos têm entre 4 mm e 8 mm. O material com for
- 30 mat cilíndrico é genericamente não meor do que 5 mm e não maior do que 25 mm. Em outra modalidade, o comprimento é entre 10 mm e 15 mm. Os pedaços cilíndricos do material são descarregados sobre armação metálica

coberta com uma rede de arame de aço inoxidável que tem furos de cerca de 250 microns. A armação que transporta o material é introduzida em um forno com ar quente circulante para eliminar o excesso de água por evaporação. A corrente de ar quente está em uma temperatura não menor do que 40 °C e não maior do que 100 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 50 °C e 90 °C. O tempo de secagem é ajustado de tal modo que no final do processo o material sólido tenha um teor de umidade de 5-10%.

O material seco resultante é moído em um moinho de cone. Depois disso, o material moído é separado peneirando (com peneiras vibratórias) em duas frações sólidas: uma correspondente a [ABC-seco], e a outra com características geométricas apropriadas para outras aplicações denominadas [ABC-rec]. As frações niveladoras que não correspondem a uma aplicação desejada, [ABC-rec]_{núcleo}, são coletadas para reprocessamento.

Obtenção de PMSF bruto por reticulação térmica de [ABC-seco]

[ABC-seco] é reticulado termicamente. The [ABC-seco] granular é distribuído uniformemente sobre a superfície de uma bandeja de aço inoxidável e o conjunto é introduzido em um forno de laboratório com ar preaquecido em uma temperatura, T , não menor do que 100 °C e não maior do que 130 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 105 °C e 125 °C. [ABC-seco] é mantido nestas temperaturas por um intervalo de tempo, t_i , não menor do que 30 minutos e não maior do que 4 horas. Em outra modalidade, a quantidade de tempo é entre 1 hora e 3 horas. A massa granular, referida como PMSF-bruto é retirada do forno, resfriada até 40-45 °C, coletada, e estocada em frascos de polietileno com lacres herméticos por 24 horas à temperatura ambiente (20 °C – 30 °C).

Consolidação térmica da superfície de PMSF-bruto

Esta operação é opcionalmente uma função do uso do produto acabado. Por exemplo, um uso específico pode requerer valores específicos da taxa de absorbilidade, tempo de plenitude, tensão crítica de plenitude, tempo de gel seco, tensão crítica no início do esvaziamento do estômago, tempo de retenção gástrica, e tempo de biodegradação no intestino delgado.

Depois da maturação, o PMSF-bruto é reintroduzido no mesmo

forno de laboratório mencionado acima, com ar de preaquecimento em uma temperatura não menor do que 120 °C e não maior do que 160 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 125 °C e 155 °C. O PMSF-bruto é mantido nestas temperaturas por não menos do que 5 minutos e não mais do que 30 minutos. Em outra modalidade, o período de tempo é entre 10 e 25 minutos. A massa granular, que agora representa o produto final PMSF é retirada do forno, resfriada até 40-45 °C, coletada, e estocada em frascos de polietileno com lacres herméticos à temperatura ambiente (20 °C – 30 °C).

Reciclagem do compósito polimérico [ABC-rec]

O compósito polimérico seco, [ABC-rec], é reintroduzido na amassadeira e uma quantidade de água desmineralizada (MW) é adicionada de modo a atingir o mesmo teor de sólidos, "S", e é misturado em uma temperatura não menor do que 20 °C e não maior do que 90 °C. Em outra modalidade, a temperatura é entre 40 °C e 70 °C. A mistura é conduzida nestas temperaturas por 2 horas. Neste ponto, [ABC-rec] é transformado em [ABC-sol] que é processado adicionalmente de acordo com o procedimento descrito anteriormente.

O produto acabado, PMSF, resultante do processo descrito acima, é apropriado para uso na área de dietas. Ele pode ser embalado, por exemplo, em cápsulas de gelatina, ou como um produto alimentar, conforme a aplicação requerida, usando as metodologias de dosagem e embalagem conhecidas nessas técnicas.

FADW (Absorbilidade Livre em Água Destilada)

100 mL de água destilada são adicionados a 3 bécheres com capacidade de 150 mL. Os bécheres são então colocados em um banho de água termostática ajustado para 37 °C e são mantidos nesta temperatura por 30 minutos. Em cada bécher, adiciona-se $0,2 \pm 0,01$ g de PMSF (M_{PMSF}) com umidade conhecida determinada com o analisador de umidade Boeco SMO 01 (Alemanha), de tal modo que os grânulos sejam vertidos no meio da superfície do líquido sem agitar depois. Cada bécher é coberto com folha parafinada e é colocado novamente no banho de água termostático por 24 horas. O conteúdo de cada bécher é então adicionado quantitativamente a um funil

de filtro de 100 mL com um meio filtrante feito de vidro sinterizado com uma porosidade de 2 (poros com dimensão entre 40 e 100 μm) e tarados sobre uma balança técnica. O filtro do funil que contém o gel é filtrado sob vácuo de 500 mbar. Depois de 2 minutos de ação do vácuo, o sistema é retornado para a pressão atmosférica e o filtro do funil é pesado na balança técnica. A massa resultante de gel, m_{gel} , é usada para calcular a capacidade de expansão (absorbilidade) em conformidade com a fórmula abaixo.

$$FADW = \frac{m_{\text{gel}} - m_{\text{dry}}}{m_{\text{dry}}} [g/g]$$

Determinação da rigidez do Gel

A rigidez do gel rigidity, E, foi avaliada a partir de experimentos relógicos, usando técnicas de Varreura de Frequências de Oscilação, usando um reômetro RheoStress 1 da ThermoHaake com um sensor de placa/placa. Cerca de 5 gramas de PMSF com géis resultantes do teste de absorbilidade livre em água destilada foram colocados em um dispositivo representado na Figura 4.

Uma folha de polietileno 1 cobre a massa de gel de PMSF gel na parte superior do cilindro 3 e é afixada com o anel de borracha 2 que impede a secagem do hidrogel pela evaporação de água. O êmbolo 4 é movido até que a camada de hidrogel fique em contato com a folha de polietilenol 1. O êmbolo é girado 180° em um plano vertical, e depois o anel de borracha 2 e a folha de polietileno 1 são removidos. O êmbolo 4 é pressionado até que um cilindro de hidrogel com 5 mm de espessura extrude do dispositivo. Com um faca, seções do cilindro são cortadas em discos com 5 mm de espessura. O disco é colocado no meio da placa fixa do componente sensor do reômetro de placa/placa. A placa móvel do sensor é movida sobre a amostra até que uma distância entre as duas placas seja de 7 mm. Os testes reológicos de Varredura de Frequências de Oscilação foram conduzidos com um sistema sensor de placa/placa modelo PP35. Todos experimentos foram feitos no domínio de frequência de $f = 0,1 \pm 100$ Hz, a 37°C. Os dados experimentais foram analisados com o *software* RheoWinPro da ThermoHaake. Os pontos experimentais correspondentes à curva de G' foram adaptados com realção

ao modelo reológico (Rodol A. B., Cooper-White I., Dunstan, D. E., Boger, D. V.- em "Gel point studies for chemically modified biopolymer networks using small amplitude oscillatory rheometry" *Polymer*, 42:185198 (2001).

$$G' = E + K * f^q$$

5 onde:

E = rigidez do gel, [kPa]

$G'(\omega)$ = módulo de estocagem, [kPa]

f = frequência de oscilação, [Hz]

K, q = constantes do material

10 A partir da adaptação dos pontos à curva, um valor de rigidez do gel, E, é calculado.

A Figura 5 representa o processo gráfico para converter os dados reológicos experimentais em valor de rigidez do gel.

Capacidade de Ligação a Ácidos

15 A capacidade de ligação a ácidos, AcBC, foi avaliada por titulação condutométrica usando um medidor e condutividade e pH JENWAY modelo 4330, e o titulador Automático, modelo 718 stat TITRINO (da Metrom - Suíça).

20 0,5 grama de PMSF seco com um teor de umidade de u = 5-10%, e 50 mL de uma solução de NaCl a 2% são colocados em um bécher de 150 mL. O bécher é coberto com folha parafinada, e o conteúdo é agitado à temperatura ambiente com um agitador magnético por 2 horas. Depois de remover a folha parafinada, os eletrodos para médicos de condutividade e pH do JENWAY, e a dosagem di titulador automático TITRINO são introdu-

25 zidos. O titulador TITRINO tem em seu vaso alimentador uma solução a 200 meq/Litro de HCl (solução com títulos de THCl). 60 mL da solução de HCl são adicionados durante 60 minutos. A cada 60 segundos, os valores da condutividade e do pH values, e o volume da solução de HCl dosada são coletados. Os valores de volume e condutividade são plotados no gráfico. O

30 ponto de mudança do gradiente direção de variação da condutividade versus volume de HCl volume, determinados pela interseção da linha de adaptação correspondente, dá a quantidade de volume de HCl consumida por PMSF,

referida como N_{HCl} . AcBC é então calculada pela relação

$$AcBC = \frac{N_{HCl} * T_{HCl}}{m_d * \left(1 - \frac{w}{100}\right)}, [mEqHCl / gPMSF]$$

onde

N_{HCl} - volume de ácido clorídrico consumido na titulação, [ml]

T_{HCl} - concentração da solução de ácido clorídrico usada para a

5 titulação, [meq/mL]

O processo gráfico para determinar AcBC, baseado nos dados experimentais condutométricos, está exemplificado na Figura 6.

Taxa de Absorbilidade

A taxa de absorbilidade de PMSF, expressa como tempo, t_{gel} , é
 10 calculada pelo método descrito na patente nº US 4.587.308. Em um bécher de 100 mL, foram colocados 50 mL de solução gástrica preparada misturando água da torneira com Fluido Gástrico Simulado, SGF, compreendendo 3,1 g de ácido clorídrico, 2 g de cloreto de sódio, 3,2 g de pepsina (da muco-
 15 sada gástrica porcina com 0,7 FIP-U/mg da Merck) e 1.000 mL de água destilada (Chellat, F., Tabrizian, M., Dumitriu, S., Chornet, E., Rivard, C.H., Yahia L'Hocine em "Study of Biodegradation Behavior of Chitosan-Xanthan Microspheres in Simulated Physiological Media", *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)* 53:592-599 (2000)) em uma razão preestabelecida, e uma barra de agitação. Enquanto se agitava a 600 rpm em um agitador magnético, 2,0 g
 20 de uma amostra de PMSF foram adicionados, com o que a geleificação ocorreu devido à absorção de água e à expansão. Isto leva a um decréscimo na fluidez e desaparecimento do turbilhão ao redor do centro de agitação. O tempo entre a adição da amostra sólida e o desaparecimento do turbilhão foi medido e indicado como um índice par a absorbilidade de líquido.

25 Tensão Crítica

A tensão crítica, " τ_c ", no contexto da presente invenção, representa a tensão que deve ser aplicada sobre um material em suspensão, gel, ou solução para obter as condições

$$G' = G''$$

30 $\tan \delta = G''/G' = 1$

Conhecida como "transição viscoelástica" ou como "tensão do ponto de gel" que documenta a capacidade de fluidez do material (Schramm, G. A. em "A Practical Approach to Rheology and Rheometry" Karlsruhe, Alemanha: Gebrueder HAAKE GmbH, página 1718, 1994),

5 onde:

G' – módulo de estocagem [kPa], é representativo das propriedades elásticas de um material;

G'' – módulo de perda, [kPa], é representativo das propriedades viscosas de um material; e

10 $\tan \delta$ - tangente do deslocamento de fases.

A tensão crítica em geral é mais alta do que a resistência correspondente ao "ponto de deformação", que define o ponto sobre o qual um material começa a escoar. Com materiais homogêneos, a tensão crítica é uma medição preferida porque a determinação experimental do ponto de
15 deformação é difícil de conseguir.

A tensão crítica τ_c , foi avaliada a partir de experimentos reológicos de Varredura da Tensão de Oscilação, usando um reômetro RheoStress 1 da ThermoHaake com um sistema sensor cilíndrico Z20 DIN, de acordo com a norma DIN 53019/ISO 3219. Os valores de tensão crítica ficam na
20 faixa entre 0,5 Pa e 500 Pa, em frequência constante de 1 Hz a 37 °C. Cerca de 8 gramas do gel resultante do contato entre PMSF, água, e SGF, são colocados no copo do sistema sensor cilíndrico. Depois que o copo é afixado no dispositivo termostato do reômetro, o rotor é colocado no gel. Depois de 15 minutos de estabilização do sistema a 37 °C, o teste reológico começa.

25 Os dados experimentais foram processados com o *software* RheoWinPro -Data Manager da ThermoHaake, usando o subprograma Crossover, para encontrar a resistência na qual $G' = G''$. O valor da tensão crítica, τ_c , foi expresso como uma média de três réplicas. O processo gráfico para determinar a tensão crítica a partir dos dados experimentais de Varredura da Tensão de Oscilação está representado na Figura 7.

30 Teste de Expansão Gástrica Simulada

Os PMSF da presente invenção foram avaliados pelo "Teste de

Expansão Gástrica Simulada".

O Teste de Expansão Gástrica Simulada é um experimento no qual o comportamento do PMSF a partir do momento em que ele chega no estômago (tempo de início $t_1 = t_m = 0$ (min)), até a evacuação através do esfíncter pilórico começa (tempo de parada $t_5 = t_{emp}$ (min)) é monitorado. O propósito do teste é avaliar como o PMSF simula o comportamento de alimentos normais no estômago, desde a entrada até o esvaziamento, tendo como controle:

- $[\tau_c]_{[full]NF}$, tensão crítica de alimentos normais, na qual a sensação de plenitude é percebida; e
- $[\tau_c]_{[emp]NF}$, tensão crítica do quimo normal, quando o esvaziamento do estômago começa.

Devido ao fato de que os dados experimentais permitem a correlação de propriedades reológicas entre o bolo alimentar formado a partir de uma refeição normal e o quimo não são encontrados, os valores de $[\tau_c]_{[full]NF}$ e $[\tau_c]_{[emp]NF}$ são estabelecidos por um experimento referido como "Comportamento Gástrico Simulado de alimentos normais" que consiste no seguinte:

Cardápio de uma refeição normal compreende

- um "Big Mac" do McDonald's constituído de 3 fatias de pão, 2 fatias de burger, folhas de salada, pepinos em pickles, e maionese para um peso total de 200 g;
- batatas fritas, para um peso total de 150 g
- água mineral, "Mi Eden" (sem dióxido de carbono), 300 mL.

Preparação do "bolo alimentar" é feita manualmente cortando pedaços do Big Mac e batatas fritas, e em seguida, misturando-os entre si com água mineral em um liquidificador de cozinha por 10 minutos na velocidade mínima, produzindo uma pasta consistente similar a uma massa.

Acidulação do bolo alimentar, simulação do contato com suco gástrico em um estômago vazio e realizada adicionando 50 mL de SGF sobre a pasta do liquidificador, e em seguida, homogeneizando durante 1 minuto.

A mistura resultante foi testada reologicamente quanto à tensão

crítica (em conformidade com o método apresentado acima). O valor $[\tau_c]_{[full]NF} = 108,3 \text{ Pa}$ foi obtido.

Digestão do bolo alimentar bolus e sua transformação em quimo foi conduzida transferindo a pasta acidulada do liquidificador para um misturador planetário de laboratório, onde ela foi dosada continuamente com 300 mL de solução de SGF durante 4 horas a 37 °C. A quantidade de SGF adicionada baseia-se no valor médio da secreção de suco gástrico, 75 mL/h. A digestão foi limitada subjetivamente a 4 horas, baseado no intervalo de tempo em que 10 indivíduos perceberam a sensação de estarem "cheios" depois de comer um Big Mac. A pasta resultante tinha diminuído de consistência versus seu estado inicial. A tensão crítica foi medida a $[\tau_c]_{[se]NF} = 5,2 \text{ Pa}$, usando o teste de tensão crítica. Os valores reológicos $[\tau_c]_{[full]NF}$ e $[\tau_c]_{[se]NF}$ podem ser modificados versus os protocolos médicos adotados para o tratamento de sobrepeso e/ou obesidade.

Em um misturador planetário de laboratório (ARTISAN modelo MKSM 150 da KitchenAid, EUA), uma quantidade predeterminada de PMSF, " m_{exp} " (gramas), e um volume predeterminado de solução aquosa, " V_{Liq} " (mL), completados com um volume de água, " V_{lw} ", e um volume de suco gástrico simulado, " V_{SGF} ", são misturados moderadamente (nível 1, aproximadamente 60 rpm) a 37 °C. Na mesma hora que a mistura começa, uma solução suplementar de SGF solution é adicionada em uma taxa de 75 mL/hora, que é representada como " $V3_t$ " correspondente a um tempo de doagem " t ". Amostras de gel são extraídas da mistura a cada 15 minutos durante 6 horas. As amostras de gel são submetidas à seguinte análise:

- tensão crítica no tempo t , " $[\tau_c]_t$ ", usando 8 gramas de mistura e aplicando os métodos de valiação reológica descritos acima;

- grau de absorbilidade de líquido no tempo t , " DLA_t " expresso em porcentagem (%), que compreende submeter uma amostra de 20 gramas da mistura a 500 mbar de pressão (em conformidade com o método decrito acima) e registrar o volume de liquid perdido, " $V4_t$ ", usando a seguinte fórmula

$$DLA_t = \frac{\left[(V_{Liq} + V3_t) - V4_t \cdot \frac{(V_{Liq} + V3_t + m_{exp})}{20} \right]}{V_{Liq} + V3_t} \cdot 100, [\%]$$

-dimensão de partículas de gel representada pelo diâmetro médio equivalente, " $(\Phi_{eq})_t$ ", avaliada a partir de uma amostra da fase gel submetida a uma sucção como acima e a partir de um mínimo de 50 partículas, por fotografia e processamento de imagens de computador usando Paint Shop Pro 8 e Excel da Microsoft.

Alternativamente, a série de dados experimentais $(\tau_c)_t$, DLA_t e $(\Phi_{eq})_t$ foi determinada graficamente em função do tempo. A partir dos gráficos os seguintes valores foram determinados:

- 10 - tempo de plenitude, t_{cheio} , em minutos;
- tensão crítica de plenitude, $[\tau_c]_{cheio}$, em Pa;
- tempo de gel seco, t_{dry} , em minutos;
- tempo de início do esvaziamento do estômago, t_{vazio} , em minutos; e
- 15 - tensão crítica para iniciar esvaziamento do estômago, $[\tau_c]_{se}$, em Pa;

Que no final foi comparado com os valores reológicos de alimentos normais.

Teste de Biodegradação

- 20 O objetivo deste teste é determinar a capacidade de biodegradação de "quimo artificial", depois de sua interação com sucos pancreáticos. No copo de reômetro (Cylinder Sensor System, Z20 DIN RheoStress 1 da ThermoHaake), são colocados 5 gramas de quimo artificial que corresponde reologicamente às condições de evacuação e que de ntemão foi submetido à
- 25 sucção (em conformidade com o método descrito acima) e 3 mL de fluido Intestinal Simulado, SIF. O SIF foi preparado dissolvendo 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 250 mL de água. A solução foi misturada e foram adicionados 190 mL de hidróxido de sódio 0,2 N e 400 mL de água e 10 g de pancreatina (ACROS). O pH foi então ajustado com hidróxido de sódio 0,2 N
- 30 até $7,5 \pm 0,1$ e o volume foi ajustado até 1 L com água (Chellat, F., Tabrizian, M., Dumitriu, S., Chornet, E., Rivard, C. H., Yahia L'Hocine em "Study of Bi-

odegradation Behavior of Chitosan-Xanthan Microspheres in Simulated Physiological Media " *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)* 53:592-599 (2000)).

O copo do sensor cilíndrico é afixado com um banho de termos-
 5 tato a 37 °C, e agitado com o rotor. Depois de 15 minutos, começa o teste de Varredura de Tempo de Oscilação. Em uma frequência constante de 1 Hz, em tensão constante $\tau = 1$ Pa, e 37 °C por 2 horas (7.200 segundos), os valores de G' e G'' são registrados. Os dados experimentais são então processados com o *software* RheoWinPro-Data Manager da ThermoHaake, usando o
 10 subprograma Crossover, para determinar o tempo no qual $G' = G''$. Este tempo é referido com "tempo de biodegradação", t_{bio} , em minutos. O tempo t_{bio} indica que PMSF, como quimo artificial, sofre um processo de biodegradação enzimática a partir do gel para uma solução polimérica. Além disso, t_{bio} reflete a sensibilidade à biodegradação enzimática do PMSF.

15 O processo gráfico para converter os dados do teste reológico em t_{bio} está exemplificado na Figura 8.

Exemplificação

Fazendo referência aos exemplos, a presente invenção será explicada ainda mais abaixo mais detalhadamente. Entretanto, estes exemplos
 20 são meramente a título ilustrativo e de forma alguma limitativo.

SMAC foi caracterizado do ponto de vista de teor de ácido maléico e de peso molecular viscosimétrico médio, obtendo os resultados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização do polímero de SMAC

Nome do polímero	BOP para Síntese [%]	Peso molecular viscosimétrico M_v [Da]	Ácido maléico em SMAC [mol%]
SMAC-1	0,15	1.980.000	0,495
SMAC-2	0,3	1.615.000	0,488
SMAC-3	0,55	1.050.000	0,49

25 O peso molecular, M_v , de SMAC foi determinado usando o método viscosimétrico (Raju, K. V. S. N., Yaseen, M. "A new Equation for Estimating $[\eta]$ from Single-Viscosity Measurement in Dilute Solution" *J. Appl. Polym. Sci.*, 45:677-681 (1992); Chee, K. K. "A Critical Evaluation of the Single-

Point Determination of Intrinsic Viscosity", *J. Appl. Polym. Sci.*, 34:891-899 (1987); e Spiridon, D., Panaitescu, L., Ursu, D., Uglea, C.V., Popa, I., Ottenbrite, R. M. "Synthesis and Biocompatibility of Maleic Anhydride Copolymers : 1.Maleic Anhydride - Vinyl Acetate, Maleic Anhydride - Methyl Methacrylate and Maleic Anhydride - Styrene", *Polymer International* , 43:175-181 (1997)), com tetraidrofurano como solvente.

A composição monomérica de polímeros de de polímeros de SMAC foi determinada por titulação potenciométrica (Vilcu, R., Ionescu, Bujor, I., Olteanu, M., Demetrescu, I. "Thermal stability of copolymer acrylamide-maleic anhydride" *J. Appl. Polym. Sci.* 33:2431-2437 (1987)).

Exemplos 1-5

Estes exemplos apresentam métodos para preparar produtos acabados de PMSF, PMSF-1, PMSF-2, PMSF-3, PMSF-4, e PMSF-5, usando o mesmo modo de operação, mas com parâmetros diferentes especificados na Tabela 2. O modo de operação para obter os produtos acabados compreende o que se segue.

As quantidades de matérias-primas, necessárias para a preparação, foram: m_A gramas de polímero sintético; m_B gramas de gelatina (da pele porcina, SIGMA, Número do Catálogo 9000-70-8); m_C gramas de agentes alcalino (NaOH ou NH_4OH , da ACROS) e m_w gramas de água destilada (condutividade de 10 μS) usada para preparar o compósito polimérico em estado de solução [ABC-sol] com um teor de sólidos, c_s , de 25%.

SOL-C foi preparado dissolvendo m_C gramas de agentes alcalinos em 100 g de água destilada em um bécher de 150 mL. SOL-B foi preparado colocando m_B gramas de gelatina em um bécher de 150 mL com $m_w - 100/2$ g de água destilada. O gel foi deixado expandir durante 24 horas à temperatura ambiente. O gel resultante foi derretido a 50 °C e o resto da água foi adicionado enquanto se agitava para obter SOL-B com um teor de substância sólida, c_s , de 25%.

Em uma amassadeira de laboratório (Catálogo MKD 0.6-H60 IKA, Laboratory Technology), tendo um volume nominal de 500 mL e equipada com uma manta de aquecimento/resfriamento, m_A gramas de polímero

sintético e SOL-C foram adicionados e misturados a 60 °C por 2 horas. SOL-B preaquecido até 50 °C foi adicionado e a mistura continuou por 3 horas. [ABC- sol] foi obtido como uma mistura com uma consistência similar a um fundido de polímero.

- 5 A massa viscosa de [ABC- sol] foi resfriada até 30 °C, evacuada da amasadeira e extrudada a partir de um moedor de carne (Food Grinder da ARTISAN modelo MKSM 150 da KitchenAid, EUA) equipado com uma placa perfurada de aço inoxidável com furos de 5 mm. Os pedaços cilíndricos de 12 mm do material foram descarregados sobre uma armação metálica
- 10 coberta com uma tela de aço inoxidável com furos de 250 microns. A armação com o material foi colocada em um forno com ar quente circulante (Laboratory Air Circulation Oven HERAEUS modelo UT 12, da KENDRO Laboratory Products, Alemanha) para eliminar o excesso de água por evaporação. A secagem do material ocorreu em ar quente a 65 °C por 6 horas produzindo $m_{\text{sólido}}$ gramas de material sólido com um teor de umidade, w_{seco} como uma porcentagem. O material seco foi moído em um moinho de cone (moinho de cone da MAZZER Luigi slr, Itália). O material moído foi separado peneirando com peneiras vibratórias (Vibratory Sieve Shaker, modelo Analysette 3, da FRITSCH, Alemanha) em duas frações sólidas: $m1_{\text{sólido}}$ gramas
- 15 com $d_{\text{eq}} = 0,2-0,8$ mm ou $d_{\text{eq}} = 0,5-1,0$ que representam [ABC-seco] e $m2_{\text{sólido}}$ gramas com características granulométricas de d_{eq} menor do que 0,2 mm que representam [ABC-rec]. A fração graduada [ABC-rec] foi coletada para reprocessamento.
- 20

- A massa granular [ABC-seco] é distribuída uniformemente sobre
- 25 uma bandeja de aço inoxidável e colocada em um forno de laboratório (o mesmo usado para a secagem) preaquecido a T_1 °C e mantido por t_1 horas. Finalmente, a massa granular foi retirada e resfriada até a temperatura ambiente, produzindo PMSF como produto acabado que foi coletado em caixas de polietileno de 100 g cada uma e vedadas hermeticamente por 24 horas.

Tabela 2. Preparação de parâmetros de propriedades para os Exemplos 1-5.

Parâmetros de Preparação	Amostras do Exemplos 1-5				
	PMSF-1	PMSF-2	PMSF-3	PMSF-4	PMSF-5
Matéria-prima e Composições Químicas para Amostras de PMFS					
Tipo de SMAC	SMAC-2	SMAC-2	SMAC-2	SMAC-2	SMAC-2
M _A , [g]	45	40	35	45	35
Tipo de Gelatina	Tipo A (bovina)	Tipo A (bovina)	Tipo A (bovina)	Tipo A (bovina)	Tipo A (bovina)
Índice de Bloom	175	175	175	175	175
M _B , [g]	5	10	15	5	15
A : B	90: 10	80 :20	70 :30	90 : 10	70 :30
Tipo de C ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾	NH ₄ ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾
C ⁽⁺⁾ , mol/g (A+B)	0.006	0.006	0.005	0.007	0.007
m _C , [g]	12	10.5	10	14	14
m _w , [g]	186	181.5	180	192	192
Parâmetros Tecnológicos					
[ABC-Sol], c _s , [%]	25	25	25	25	25
Temperatura de Secagem, [°C]	65	65	65	65	65
Tempo de Secagem, [horas]	6	6	6	6	6
Temperatura da Reticulação Térmica, T ₁ , [°C]	110	125	105	110	115
Tempo de Reticulação Térmica, t ₁ , [min]	90	60	180	120	60
Resultado da Preparação					
m _{sólido} , [ABC-seco], [g]	50.8	51.4	49.8	53.1	53.7
W _{seco} [%]	7.2	8.03	7.76	7.41	8.12

Parâmetros de Preparação	Amostras do Exemplos 1-5				
	PMSF-1	PMSF-2	PMSF-3	PMSF-4	PMSF-5
Dimensão das Partículas, [mm]	0.2-0.8	0.5-1.0	0.2-0.8	0.2 - 0.8	0.2 - 0.8
$(\Phi_{eq})_{seco}$, [mm]	0.568	0.843	0.496	0.524	0.612
$m_{2sólido, [ABC-rec]}$, [g]	11.2	9.1	10.2	10.8	10.3
PMSF, [g]	50.8	51.4	49.8	53.1	53.7
W, [%]	7.24	8.03	7.76	17.41	8.12

Os produtos acabados PMSF-1, PMSF-2, PMSF-3, PMSF-4, e PMSF-5 foram analisados de acordo com os métodos apresentados na Seção de "Procedimento dos Testes". As condições e os resultados dos testes estão apresentados na Tabela 3.

5 Tabela 3. Caracterização de Produtos Acabados das Amostras dos Exemplos 1-5.

Propriedades	Amostras dos Exemplos 1-5				
	PMSF-1	PMSF-2	PMSF-3	PMSF-4	PMSF-5
Propriedades Gerais					
FADW, [g/g]	336	306	278	351	322
E, [kPa]	1.15	0.84	1.58	1.26	2.31
AcBC, [mEq [HCl] /g]	6.35	6.59	5.77	6.28	7.83
Condições de Testes de Expansão Gástrica Simulada					
m_{exp} , [g]	6	8	8	4	6
V_{Liq} , [ml]	450	360	380	250	450
V_{1W} , [ml]	400	300	300	200	400
V_{2SGF} , [ml]	50	60	80	50	50
V_{3SGF} , [ml /hour]	75	75	75	75	75
Propriedades de PMSF correlacionadas com o Princípio do Estômago					
t_{gel} , [sec]	127	131	169	104	152
t_{cheio} , [min]	10	20	30	10	20
$[\tau_c]_{cheio}$, Pa	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3
t_{dry} , [min]	75	60	90	105	75
t_{se} , [min]	255	150	315	270	330
$[\tau_c]_{se}$ Pa	5.6	1.23	3.44	6.22	2.58

Propriedades	Amostras dos Exemplos 1-5				
	PMSF-1	PMSF-2	PMSF-3	PMSF-4	PMSF-5
$(\Phi)_{eq} \text{ full, [mm]}$	4.28	6.33	5.11	5.07	6.44
$(\Phi)_{eq} \text{ se, [mm]}$	2.08	1.56	0.783	1.825	1.663
$T_{emp, [\text{min}]}$	315	255	345	300	360
$T_{bio, [\text{min}]}$	66	52	45	98	39

A avaliação das propriedades associadas à Expansão Gástrica Simulada para PMSF-1 e PMSF-5 e como elas variam com o tempo está representada para $(DLA)_t$, $[\tau_c]_t$, e $(\Phi)_{(eq)t}$ apresentadas nas Figuras 9 e 10.

Exemplos 6-10

5 Estes exemplos apresentam métodos para preparar produtos acabados de PMSF, PMSF-6, PMSF-7, PMSF-8, PMSF-9, e PMSF-10, usando o mesmo modo de operação, mas com parâmetros diferentes especificados na Tabela 4. O modo de operação para obter os produtos acabados compreende o que se segue.

10 As quantidades de matérias-primas necessárias para a preparação foram: m_{Al} gramas de polímero sintético; M_{B1} gramas de gelatina (da pele porcina, da SIGMA, Número do Catálogo 9000-70-8); m_c , gramas de agentes alcalinos (NaOH da ACROS) e m_{w1} , gramas água destilada (condutividade de 10 μS), usadas para preparar o composto polimérico em estado
15 de solução [ABC-sol].

Para preparar SOL-C, m_{c1} gramas de agentes alcalinos foram dissolvidos em 100 g de água destilada por simples misturação em um bécher de 150 mL. Para preparar SOL-B, m_{B1} gramas de gelatina foram colocados em um bécher de 150 mL. $(m_w-100)/2$ g de água destilada foram adicionados e a gelatina foi deixada expandir por 24 horas à temperatura ambiente. O gel resultante foi derretido a 50 °C e a adição do retante da água da solução resultante sob agitação forma SOL-B com um teor de substâncias sólidas c_s .
20

Em uma amassadeira de laboratório (Catálogo MKD 0.6-H60 IKA, Laboratory Technology), tendo um volume nominal de 500 mL e equipada com uma manta de aquecimento/resfriamento, M_A gramas de polímero sintético e SOL-C foram adicionados e misturados a 60 °C por 2 horas. SOL-
25

B preaquecido até 50 °C foi adicionado e a mistura continuou por 3 horas. [ABC- sol] é obtido com uma consistência similar a um fundido de polímero.

A massa viscosa de [ABC- sol] foi resfriada até 30 °C e removida da amassadeira por extrusão através de um moedor de carne (Food Grinder da ARTISAN modelo MKSM 150 da KitchenAid, EUA) equipado com uma placa perfurada de aço inoxidável com furos de 5 mm. Os pedaços cilíndricos de 12 mm do material foram descarregados sobre uma armação metálica coberta com uma tela de aço inoxidável com furos de 250 microns. A armação é introduzida em um forno com ar quente circulante (Laboratory Air Circulation Oven HERAEUS modelo UT 12, da KENDRO Laboratory Products, Alemanha) para eliminar o excesso de água por evaporação. A secagem do material ocorreu a 65 °C por 6 horas produzindo $m_{\text{sólido}}$ gramas de material sólido com um teor de umidade, W_{seco} como uma porcentagem. O material seco foi moído em um moinho de cone (moinho de cone da MAZZER Luigi slr, Itália), após o que o material moído foi separado peneirando com peneiras vibratórias (Vibratory Sieve Shaker, modelo Analysette 3, da FRITSCH, Alemanha) como duas frações sólidas: $m1_{\text{sólido}}$ gramas com $d_{\text{eq}} = 0,2-1,5$ mm representado como [ABC-seco] e $m2_{\text{sólido}}$ gramas com características granulométricas de d_{eq} menor do que 0,2 mm representados como [ABC-rec]. A fração graduada [ABC-rec] foi coletada para reprocessamento.

[ABC-seco] foi distribuído uniformemente sobre uma bandeja de aço inoxidável e colocado em um forno de laboratório com ar preaquecido a T_1 °C, onde ele foi mantido por t_1 horas. A massa granular foi retirada do forno e resfriada até a 40-45 °C. Os gramas de PMSF-bruto resultantes foram coletados em caixas de polietileno de 50 g com lacres herméticos e estocados por 24 h em uma temperatura média de 24 °C.

O [PMSF-gross] foi colocado no mesmo forno de laboratório que acima com ar preaquecido a T_2 °C e mantido por T_2 minutos. Finalmente, a massa granular foi retirada do forno e resfriada até 40-45 °C, produzindo o produto acabado de PMSF com um teor de umidade de $W\%$. O produto acabado de PMSF foi coletado em uma caixa de polietileno com lacres herméticos.

cos e estocado à temperatura ambiente para maturação do produto por 24 horas.

Tabela 4. Parâmetros de Preparação e Propriedades dos Exemplos 6-10.

Parâmetros de Preparação	Amostras dos Exemplos 6-10				
	PMSF-6	PMSF-7	PMSF-8	PMSF-9	PMSF-10
Matérias-primas e Composições Químicas de Amostras de PMFS					
Tipo de SMAC	SMAC-2	SMAC-2	SMAC-2	SMAC-1	SMAC-3
M _A , [g]	45	48	48	42.5	52.5
Tipo de gelatina	Tipo A	Tipo A	Tipo A	Tipo A	Tipo A
Índice de Bloom	175	100	300	225	225
M _B , [g]	5	12	12	7.5	17.5
A : B	90: 10	80 :20	80 :20	85 15	75 : 25
C ⁽⁺⁾ , tipo	Na ⁽⁺⁾	NH ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾	Na ⁽⁺⁾
C ⁽⁺⁾ , mol/g(A+B)	0.006	0.005	0.0055	0.0065	0.006
m _c , [g]	12	10.5	13.2	13	16.8
m _w , [g]	186	282	414.8	357	161
Parâmetros Tecnológicos					
[ABC-Sol], c _s , [%]	25	20	15	15	35
Temperatura de Secagem, [°C]	65	65	65	50	90
Tempo de Secagem, [horas]	6	6	6	8	4
Temperatura da Reticulação Térmica, T ₁ , [°C]	110	125	105	110	115

Parâmetros de Preparação	Amostras dos Exemplos 6-10				
	PMSF-6	PMSF-7	PMSF-8	PMSF-9	PMSF-10
Tempo de Reticulação Térmica, t_1 , [min]	90	60	180	120	60
Tempo de Consolidação da Superfície térmica, T_2 , [min]	130	135	130	125	135
Tempo de Consolidação de Superfície térmica, t_2 , [min]	15	20	10	20	15
Resultado da Preparação					
m_{solid} , [ABC-seco], [g]	50.8	59.2	59.3	53.5	73.1
W_{seco} [%]	7.2	6.88	8.15	6.92	7.27
Dimensão das Partículas, [mm]	0.2-0.8	0.5-1.0	0.2-0.8	0.8	0.2 - 0.8
$(\Phi_{\text{eq}})_{\text{seco}}$, [mm]	0.568	0.744	0.619	1.283	0.583
$m_{2\text{sólido}}$ [ABC-rec], [g]	11.2	11.28	13.9	9.45	13.88
PMSF, [g]	49.6	58.7	58.8	53.1	72.6
W, [%]	5.87	5.11	5.23	5.06	5.41

Os produtos acabados PMSF-6, PMSF-7, PMSF-8, PMSF-9, e PMSF-10 foram analisados em conformidade com os métodos apresentados nos "Procedimentos de Testes." As condições e os resultados dos testes obtidos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Caracterização de Produtos Acabados dos Exemplos 6-10.

Propriedades	Amostras dos Exemplos 1-5				
	PMSF-6	PMSF-7	PMSF-8	PMSF-9	PMSF-10
Propriedades Gerais					
FADW, [g/g]	251	283	245	278	306
E, [kPa]	3.22	4.58	5.39	7.47	2.07
AcBC, [mEq [HCl]/g]	6.35	5.21	5.83	6.84	6.25
Condições de Testes de Deglutição Gástrica Simulada					
m_{exp} , [g]	10	15	12	8	14
V_{Liq} , [ml]	450	400	500	450	450
V_{1W} , [ml]	400	350	400	400	400
V_{2SGF} , [ml]	50	50	100	50	50
V_{3SGF} , [ml /hour]	75	75	75	75	75
Propriedades de PMSF, correlacionadas com "princípio de estômago cheio"					
t_{gel} , [sec]	103	85	158	172	95
t_{cheio1} , [min]	10	10	20	30	10
$[\tau_c]_{cheio}$, Pa	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3
t_{seco} , [min]	90	60	105	135	75
t_{se} , [min]	285	165	225	300	265
$[\tau_c]_{se}$ Pa	7.32	4.52	1.73	9.41	2.37
$(\Phi)_{eq\ cheio}$, [mm]	3.55	8.238	6.21	10.217	5.83
$(\Phi)_{eq\ se}$, [mm]	2.27	1.56	2.083	3.691*	1.944
t_{emp} , [min]	345	315	330	>360	285
t_{bio} , [min]	83	91	98	117	107

* As partículas de "quimo artificial" são maiores do que as dimensões do esfíncter pilórico, o que significa que o tempo estacionário no estômago é prolongado e é possível introduzir uma nova quantidade de água para determinar uma acidulação suplementar e implicitamente diminuir a dimensão das partículas.

Os exemplos apresentados não são restritivos, os produtos acabados de PMSF podem ser adaptados para cada tipo de protocolo médico

para o tratamento de sobrepeso e/ou obesidade, tanto do ponto de vista do "princípio de estômago cheio" e em associação com outras estratégias de tratamento.

Referências Citadas

- 5 Patentes nºs US: 3,046,988; 3,507,952; 3,859,942; 3,926,891; 3,935,099; 3,959,569; 3,980,663; 3,983,095; 3,997,484; 4,076,663; 4,090,013; 4,117,184; 4,124,748; 4,133,315; 4,190,562; 4,246,893; 4,207,890; 4,264,155; 4,389,513; 4,416,267; 4,434,153; 4,485,805; 4,525,527; 4,570,629; 4,610,678; 4,654,039; 4,666,983; 4,735,804; 10 4,739,758; 4,767,627; 4,784,002; 4,808,637; 4,833,222; 4,837,285; 4,855,179; 4,899,747; 4,950,485; 4,959,341; 4,971,954; 5,063,073; 5,075,344; 5,118,719; 5,153,174; 5,284,936; 5,336,486; 5,352,448; 5,405,616; 5,408,019; 5,453,323; 5,489,261; 5,567,478; 5,629,377; 5,654,028; 5,674,495; 5,676,967; 5,712,316; 5,750,585; 5,760,082; 15 5,795,895; 5,847,013; 5,847,03; 5,859,077; 5,863,984; 5,869,080; 5,948,429; 6,018,033; 6,020,324; 6,071,544; 6,103,269; 6,107,432; 6,168,762; 6,271,278; 6,309,853; 6,322,826; 6,403,657; 6,426,077; 6,468,962; 6,468,988; 6,472,002; 6,475,530; 6,507,109; 6,833,488; and RE33997
- Documentos de Patentes Estrangeiras: WO 04156343 e WO 20 05184724.

Outras Referências:

1. Chen Jun , Blevins W.E., Park Haesun, Park Kinam in "Gastric retention properties of superporous hydrogel composite," J. Controlled Release ,64,39-51,2000.
- 25 2. Freita Jr , R.A. , in "Nanomedicine " , Volume 1 Landes Bioscience ,Georgetown, TX, 1999.
3. Johnson L.R. in "Physiology of the Gastrointestinal Tract", Raven Press, New York, 1981.
4. Nielsen, L. E. in "*Mechanical Properties of Polymers Composites*"; Marcel Dekker: New York, 1974.
- 30 5. Schramm GA..in " A Practical Approach to Rheology and Rheometry". Karlsruhe, Germany: Gebrueder HAAKE GmbH, pp 17-18.

1994.

6. Morita R., Honda R., Takahashi Y., "Development of oral controlled preparation, a PVA swelling controlled release system, SCRS.I. Design of SCRS and its release controlling factor", *J. Controlled Release*, 5 63,297-304, 2000.
7. Shalaby W.S.W., Blevins W.E., Park K., "In vitro and in vivo studies of enzyme-digestible hydrogels for oral drug delivery" , *J. Controlled Release* ,19,289-296,1992.
8. Podual K., Doyle F.J., Pappas N.A., "Dynamic behavior of glucose oxidase-containing microparticles of poly(ethylene glycol)-grafted cationic hydrogels in an environment of changing pH", *Biomaterials* 10 21,14391450,2000.
9. Deshpande A.A., Shah N.H., Rhodes C.T., Malick W., "Development of a novel controlled-release system for gastric retention ", *Pharm, Res.*,14,815-819,1997.
10. Hang Y., Leobandung W., Foss A., Peppas N.A. "Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Treated structures and site-specific surfaces", *J. Controlled Release* , 65,63-71,2000.
11. Black J., "Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility", 2d ed. M. Dekker, N.Y., 1992.
12. Breitzkreutz , J. in "Leakage of enteric (Eudragit L)-coated dosage forms in simulated gastric juice in the presence of poly(ethylene glycol)", *Journal of Controlled Release* 67: 79-88, 2000.
13. Sethi, N., R. K et al. in -"Safety evaluation of a male injectable antifertility agent, styrene maleic anhydride copolymer, in rats", *Contraception* 39:217-226,1989.
14. Lohiya N.K et al. in "Repeated vas occlusion and non-invasive reversal with styrene maleic anhydride for male contraception in langur monkeys " , *Int J Androl* ; 23 : 36-42, 2000.
15. Ottenbrite , R.M. in "Antitumor activity of polycarboxylic acid polymers", *J. Macromol. Sci.-Chem.*, A22(5-7), 819-832, 1985.
16. Spiridon D., Panaitescu L., Ursu D., Uglea C.V., Popa

- I., Ottenbrite R.M. in "Synthesis and Biocompatibility of Maleic Anhydride Copolymers 1. Maleic Anhydride - Vinyl Acetate, Maleic Anhydride - Methyl Methacrylate and Maleic Anhydride - Styrene ", *Polymer International* , 43 175-181 , 1997.
- 5 17. Hoffman A.S., Daly C.H., "Biology of Collagen", Viidik Vunst J. Eds., Academic Press New York, 1980 ; Ward A.G., Courts A., "The Science and Technology of Gelatin," Academic Press N.Y., 1977.
18. Bo J. , "Study on PVA Hydrogel Crosslinked by Epichlorohydrin", *J. Appl. Polym. Sci.*, 46, 783-786, 1992.
- 10 19. Scotchford C.A., Cascone G.D., Ownes S., Gusti P., "Osteoblast responses of collagen-PVA bioartificial polymers in vitro :the effects of cross-linking method and collagen content ", *Biomaterials* 19, 1-11, 1998.
20. Giunchedi P., Genta I., Conti B., Muzzarelli R.A.A., Conti B.,
15 *Biomaterials* 19, 157-161, 1998.
21. Raju K.V.S.N., Yaseen M. - "A new Equation for Estimating [η] from Single-Viscosity Measurement in Dilute Solution " *J. Appl. Polym. Sci.* , 45 , 677-681 , 1992.
22. Chee K.K. - "A Critical Evaluation of the Single-Point Determination of Intrinsic Viscosity", *J. Appl. Polym. Sci.*, 34, 891-899, 1987.
20
23. Vilcu, R., Ionescu Bujor, I., Olteanu M. , Demetrescu I., in "Thermal stability of copolymer acrylamide-maleic anhydride ", *J. Appl. Polym. Sci.*, 33: 2431-2437 , 1987.
24. Gaylord N.G.- "Copolymers, Polyblends and Composites " -
25 *Adv chem.* 142, 76, 1975.
25. Paul D.R., Newman S. "Polymer Blends", Academic Press, New York , 1978.
26. Manson J.A., Sperling L.H.- "Polymer Blends and Composites", Plenum Press, N.Y., 1976.

REIVINDICAÇÕES

1. Material polimérico expansível que compreende um composto de um polímero sintético e um um, onde o polímero sintético é um copolímero que contém um grupo carboxílico.
- 5 2. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 1, onde o material polimérico é um sólido granular com um diâmetro circunscrito equivalente, O_{eq} , de não menos do que 0,2 mm e não mais do que 2 mm.
- 10 3. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 2, onde o O_{eq} é entre 0,4 mm e 1,5 mm.
4. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 1, representado pela fórmula:
- $[(AB)^{(-)} C^{(+)}] W$
- onde,
- 15 A representa um copolímero que contém grupo carboxílico;
 B representa um biopolímero;
 C representa um contra-íon; e
 W representa água ligada ao polímero.
- 20 5. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde A compreende os co-monômeros M1 e M2 em uma razão de 20:80 a 80:20.
6. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde A compreende os co-monômeros M1 e M2 em uma razão de 40:60 a 60:40.
- 25 7. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico.
8. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido itacônico e ácido itacônico.
- 30 9. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido citracônico e ácido citracônico.

10. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido 2-octenilsuccínico maléico e ácido 2-octenilsuccínico.

11. The swellable polymeric material of claim 5, wherein M2
5 comprises an olefin.

12. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M2 compreende uma monoolefina.

13. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M2 compreende etileno, propeno, isobutileno, estireno, alfa-
10 metil-estireno, estirenos alquilados, etil-estireno, t-butil-estireno, vinil-tolueno, ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos saturados de C₁-C₄, formiato de vinila, acetato de vinila, propionato de vinila, alquil-vinil-éteres, etil-vinil-éter, butil-vinil-éter, ésteres acrilato, metacrilato, acrilato de 2-etil-hexila, acrilato de n-butila, acrilato de isobutila, acrilato de t-butila, acrilato de hexila, metacrilato
15 de n-butila, metacrilato de laurila, metacrilato de isodecila, diolefinas conjugadas, butadieno, isopreno, piperileno, alenos, aleno, metal-aleno, cloroaleno, halogenetos de olefins, cloreto de vinila, fluoreto de vinila, polifluorolefinas, ésteres de ácidos carboxílicos com insaturação etilênica de C₃ - C₆, ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ésteres do ácido acrílico, ésteres de álcoois monoidroxilados de álcoois de C₁- C₈ e ácido metacrílico,
20 ésteres de álcoois monoidroxilados de C₁- C₈ e ácido maléico, monoésteres de ácido maléico, maleato de monometila, acrilato de 2-hidróxi-etila, acrilato de hidróxi-propila, acrilato de hidróxi-butila, metacrilato de hidróxi-etila, metacrilato de hidróxi-propila, metacrilato de hidróxi-butila, N-vinil-lactamas, N-vinil-pirrolidona, N-vinil-caprolactama, ésteres acrílicos e metacrílicos de álcoois monoidroxilados saturados alcóxilados, vinil-piridina, vinil-morfolina, N-vinil-formamida, halogenetos de dialquil-dialil-amônio, cloreto de dimetil-dialil-amônio, cloreto de dietil-dialil-amônio, brometo de alil-piperidínio, N-vinil-imidazóis, N-vinil-imidazol, 1-vinil-2-metil-imidazol, N-vinil-imidazolinas,
25 N-vinil-imidazolina, 1-vinil-2-metil-imidazolina, 1-vinil-2-etil-imidazolina, 1-vinil-2-propil-imidazolina, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida ou acrilonitrila.

14. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M2 compreende estireno.

15. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde a razão de M1:M2 não é menos do que 20: 80 e não mais do que 80:20.

16. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde a razão de M1:M2 não é menos do que 40:60 e não mais do que 60:40.

17. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico, e M2 compreende estireno.

18. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B compreende uma proteína, proteína de soja, colágeno, biopolímeros olagenosos, gelatina, hidrolisados de colágeno, ou albumina caseína.

19. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B é uma gelatina ou carboidrato.

20. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 19, onde a gelatin é derivada de animais terrestres ou marinhos.

21. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 19, onde o carboidrato é derivado de fontes vegetais.

22. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B tem um Índice de Bloom de não menos do que 20 e não mais do que 500 bloom.

23. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B tem um Índice de Bloom de não menos do que 100 e não mais do que 300 bloom.

24. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B tem um ponto isoelétrico (IP) de não menos do que 3,5 e não mais do que 9,5.

25. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde B tem um ponto isoelétrico (IP) de não menos do que 4,5 e não

mais do que 8,5.

26. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde a razão de A:B é entre 95:5 e 55:45 em peso.

5 27. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde a razão de A:B é entre 90:10 e 70:30 em peso.

28. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde a razão de A:B é 90:10, 85:15, 80:20, ou 75:25 em peso.

29. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde C é um cátion inorgânico.

10 30. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde C é Li⁽⁺⁾, Na⁽⁺⁾, K⁽⁺⁾, ou NH₄⁽⁺⁾.

31. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde C é Na⁽⁺⁾ ou NH₄⁽⁺⁾.

15 32. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde a concentração molar de C⁽⁺⁾, expressa em mol/grama de (A+B), não é menos do que 0,002 mol/g e não mais do que 0,004 mol/g.

33. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 4, onde a concentração molar de C⁽⁺⁾, expressa em mol/grama de (A+B), não é menos do que 0,0025 mol/g e não mais do que 0,0035 mol/g.

20 34. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 5, onde M1 compreende os co-monômeros anidrido maléico e ácido maléico, M2 compreende estireno, B é uma gelatina, C é Na⁽⁺⁾ ou NH₄⁽⁺⁾.

35. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 34, onde a razão de A:B é entre 95:5 e 55:45 em peso.

25 36. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 34, onde a razão de A:B é entre 90:10 e 70:30 em peso.

37. Material polimérico expansível, de acordo com a reivindicação 34, onde a razão de A:B é 90:10, 85:15, 80:20, ou 75:25 em peso.

30 38. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-37, onde o material polimérico tem um teor de umidade não menor do que 1% e não maior do que 15% em peso.

39. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1-37, onde o material polimérico tem um teor de umidade entre 5% e 10% em peso.

40. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-39, onde o peso molecular viscosimétrico médio, M_v , é de não menos do que 100.000 e não mais do que 1.000.000, avaliado a partir da viscosidade intrínseca, $[\eta]$, em tetraidrofurano a 25 °C.

41. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-39, onde o peso molecular viscosimétrico médio, M_v , é de não menos do que 300.000 e não mais do que 700.000, avaliado a partir da viscosidade intrínseca, $[\eta]$, em tetraidrofurano a 25 °C.

42. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde a absorbilidade livre para água destilada, FADW, a 37 °C depois de 24 horas de contato com água não é menos do que 200 g /g.

43. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde a FADW a 37 °C depois de 24 horas de contato com água é mais alta do que 250 g/g.

44. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde a capacidade de ligação a ácidos, ABC, em meq de HCl/g do material polimerico não é menos do que 0,002 meq de H-Cl/g.

45. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde a ABC, em meq de HCl/g de material polimérico, é mais alta do que 0,0025 meq de HCl/g.

46. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o fenômeno de expansão ocorre não mais do que 30 minutos depois da administração oral a um indivíduo.

47. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o fenômeno de expansão ocorre não menos do que 30 segundos e não mais do que 10 minutos depois da administração oral a um indivíduo.

48. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1-41, onde o fenômeno de expansão ocorre não menos do que 1 minuto e não mais do que 5 minutos depois da administração oral a um indivíduo.

49. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até a sensação percebida de plenitude em um indivíduo não é maior do que 30 minutos.

50. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até a sensação percebida de plenitude em um indivíduo não é maior do que 15 minutos.

51. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até um indivíduo começar o esvaziamento do estômago não é menor do que 50 minutos.

52. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até um indivíduo começar o esvaziamento do estômago não é maior do que 300 minutos..

53. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde o tempo a partir da administração oral do material polimérico expansível até um indivíduo começar o esvaziamento do estômago não é de 80 minutos a 200 minutos.

54. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde depois da administração oral do material polimérico expansível a pressão exercida no início do esvaziamento do estômago não é maior do que 5 Pa.

55. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-41, onde depois da administração oral do material polimérico expansível a pressão exercida no início do esvaziamento do estômago é menor do que 1 Pa.

56. Material polimérico expansível, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1-41, onde o material polimérico expansível tem as mesmas propriedades reológicas que alimentos triturados.

57. Composição que compreende o material polimérico expansível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-56.

5 58. Composição, de acordo com a reivindicação 57, compreendendo ainda um carreador farmacêutico.

59. Composição, de acordo com a reivindicação 57, na forma de um comprimido, cápsula, pílula, ou elixir.

60. Método para tratar sobrepeso ou obesidade, compreendendo
10 administrar a um indivíduo com sobrepeso ou obesidade, mpreendendo administrar a um indivíduo, que dela necessita, uma quantidade eficaz do material polimérico expansível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-56.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, compreendendo
15 ainda administrar outra forma de tratamento.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, onde o tratamento é terapia gênica, intervenções cirúrgicas, ou administrar um suppressor do apetite.

63. Método para induzir a sensação de saciedade em um indivíduo, compreendendo administrar a um indivíduo, que dela necessita, uma
20 quantidade eficaz do material polimérico expansível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-56.

64. Método, de acordo com a reivindicação 60 ou 63, onde o material polimerico expansível toma o lugar de uma refeição.

25 65. Método, de acordo com a reivindicação 60 ou 63, onde a quantidade do material polimérico expasível não é menor do que 2 gramas e não maior do que 20 gramas.

66. Método, de acordo com a reivindicação 60 ou 63, onde a quantidade do material polimérico expasível não é menor do que 5 gramas e
30 não maior do que 15 gramas.

67. Método, de acordo com a reivindicação 60 ou 63, onde o material polimérico expansível é administrado com água.

68. Método, de acordo com a reivindicação 67, inde a quantidade de água não é menor do que 100 mL e não maior do que 600 mL.

69. Método, de acordo com a reivindicação 67, inde a quantidade de água não é menor do que 200 mL e não maior do que 400 mL.

5 70. Método para preparar um material polimérico expansível capaz de induzir a sensação de saciedade depois da ingestão, compreendendo:

(a) preparar uma mistura aquosa de um copolímero sintético que compreende grupos carboxílicos;

10 (b) preparar uma solução aquosa de um sal inorgânico;

(c) preparar uma mistura aquosa de um biopolímero;

(d) misturar a mistura de polímero sintético da etapa (a) com a solução de sal inorgânico da etapa (b) para formar a mistura de polímero sintético/sal inorgânico;

15 (e) adicionar a mistura de biopolímero da etapa (c) à mistura de polímero sintético/sal inorgânico da etapa (d) para formar uma mistura aquosa do material polimérico;

(f) secar o material polimérico da etapa (e); e

20 (g) reticular termicamente o material polimérico da etapa (f) para formar o material polimérico expansível.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura aquosa do copolímero sintético e a solução aquosa do sal inorgânico são misturadas em uma temperatura não menor do que 20 °C e não maior do que 90 °C.

25 72. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura aquosa do copolímero sintético e a solução aquosa do sal inorgânico são misturadas a menos do que 40 °C e não mais do que 70 °C.

73. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura aquosa do copolímero sintético e a solução aquosa do sal inorgânico são misturadas por não menos do que 1 hora e não mais do que 4 horas.

30 74. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura aquosa do copolímero sintético e a solução aquosa do sal inorgânico são

misturadas por não menos do que 2 horas e não mais do que 3 horas.

75. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura aquosa do biopolímero é preaquecida até 50 °C.

76. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura
5 de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas a cerca de 50 °C.

77. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas por não menos do que 1 hora e não mais do que 4 horas.

10 78. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura de polímero sintético/sal inorgânico e a mistura de biopolímero são misturadas por não menos do que 2 horas e não mais do que 3 horas.

79. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é secado por correntes de ar quente a não menos do que 40 °C e
15 não mais do que 100 °C.

80. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é secado por correntes de ar quente a não menos do que 50 °C e não mais do que 90 °C.

81. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico depois de secar tem um teor de umidade de 5-10% em peso.
20

82. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é reticulado termicamente em uma temperatura não menor do que 100 °C e não maior do que 130 °C.

83. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é reticulado termicamente em uma temperatura não menor do que 105 °C e não maior do que 125 °C..
25

84. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é reticulado termicamente por não menos do que 30 minutos e não mais do que 4 horas.

30 85. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde o material polimérico é reticulado termicamente por não menos do que 1 hora e não mais do que 3 horas.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82-85, onde o material termicamente reticulado é deixado descansando por 24 horas à temperatura ambiente.

87. Método, de acordo com a reivindicação 70, onde a mistura-
5 ção é feita em uma amassadeira.

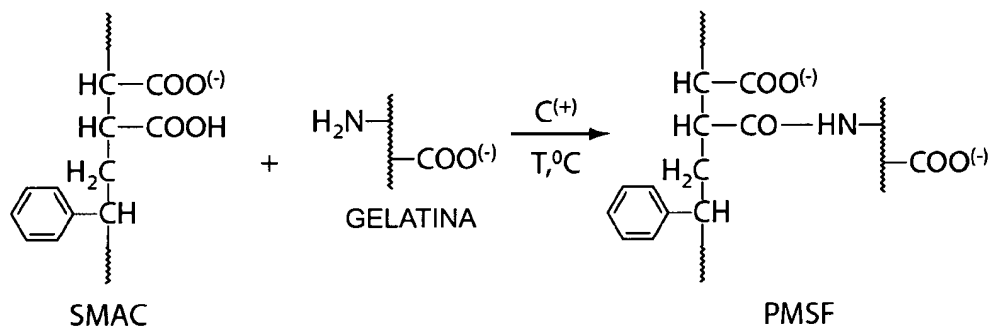


FIG. 1

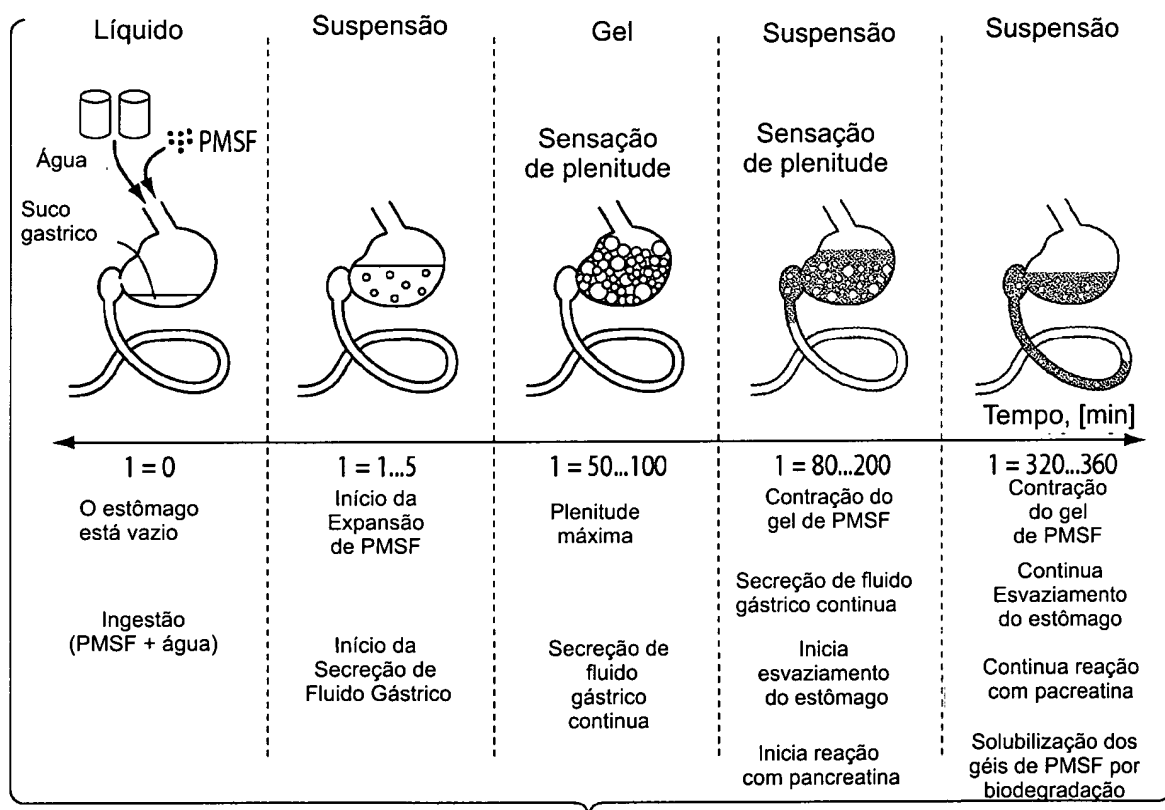


FIG. 2

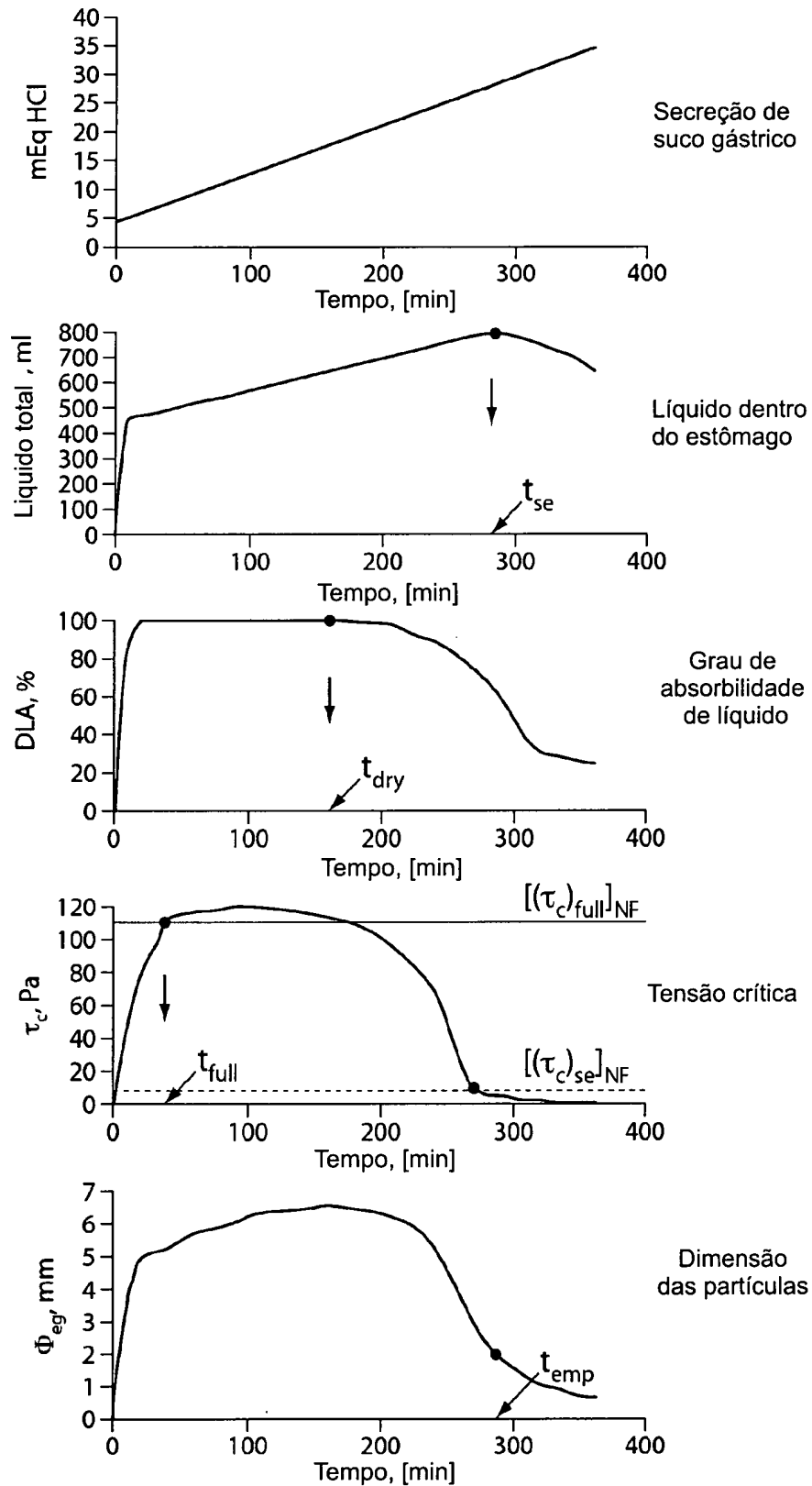


FIG. 3

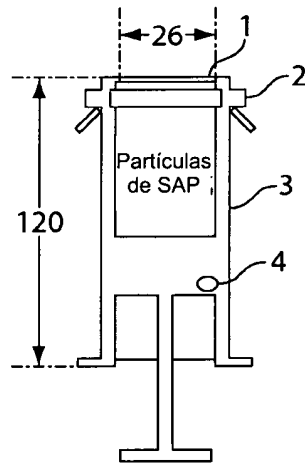


FIG. 4

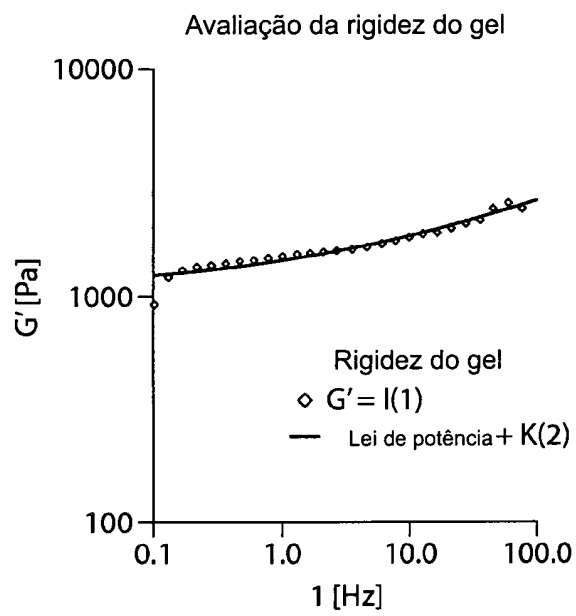


FIG. 5

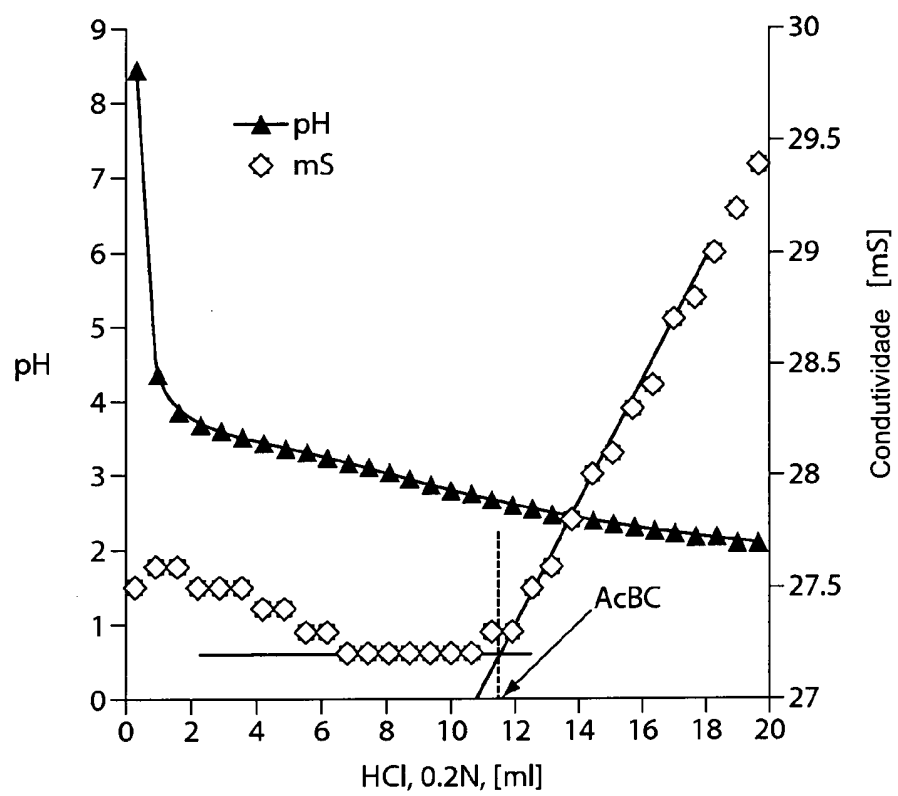


FIG. 6

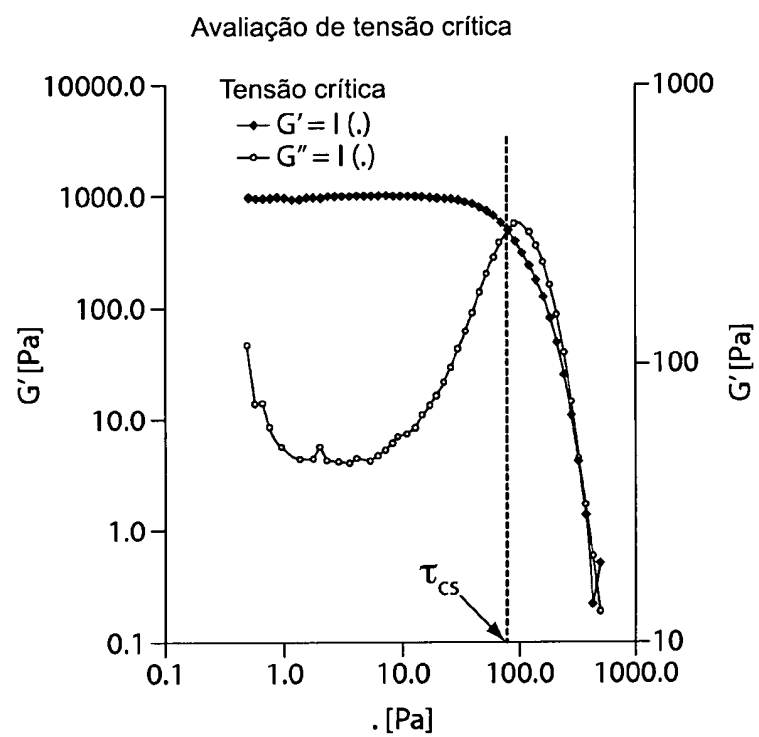


FIG. 7

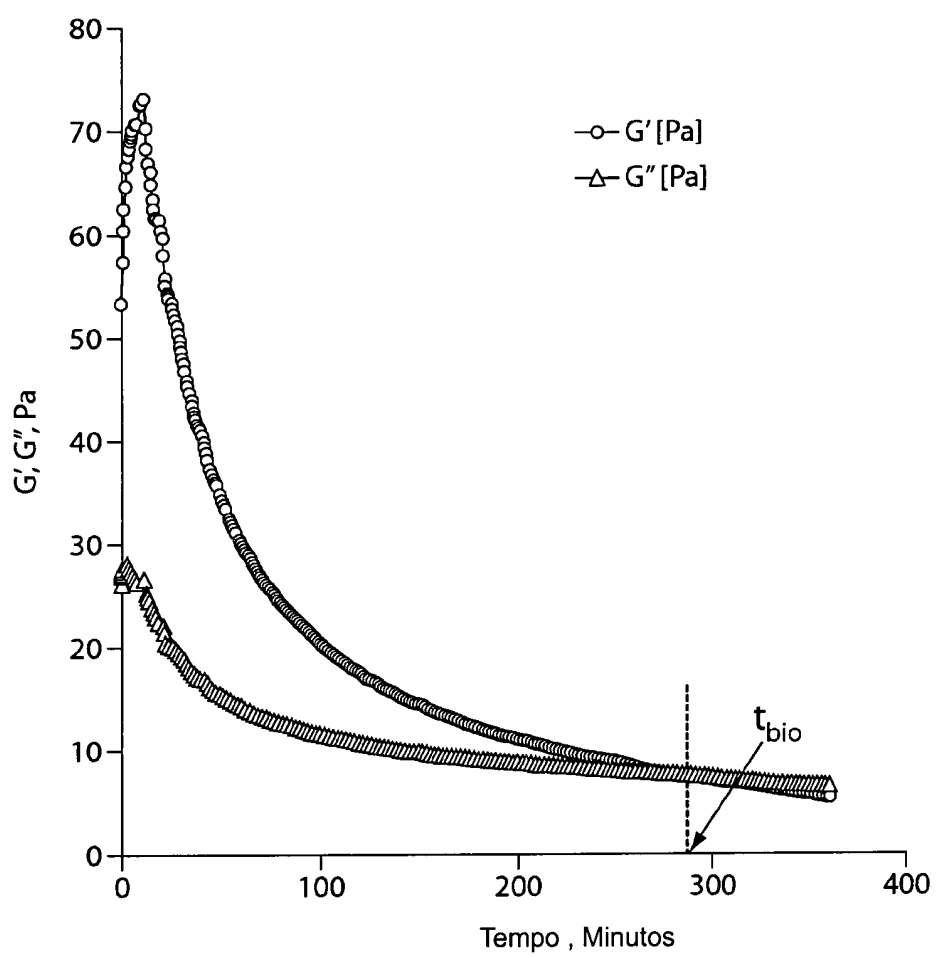


FIG. 8

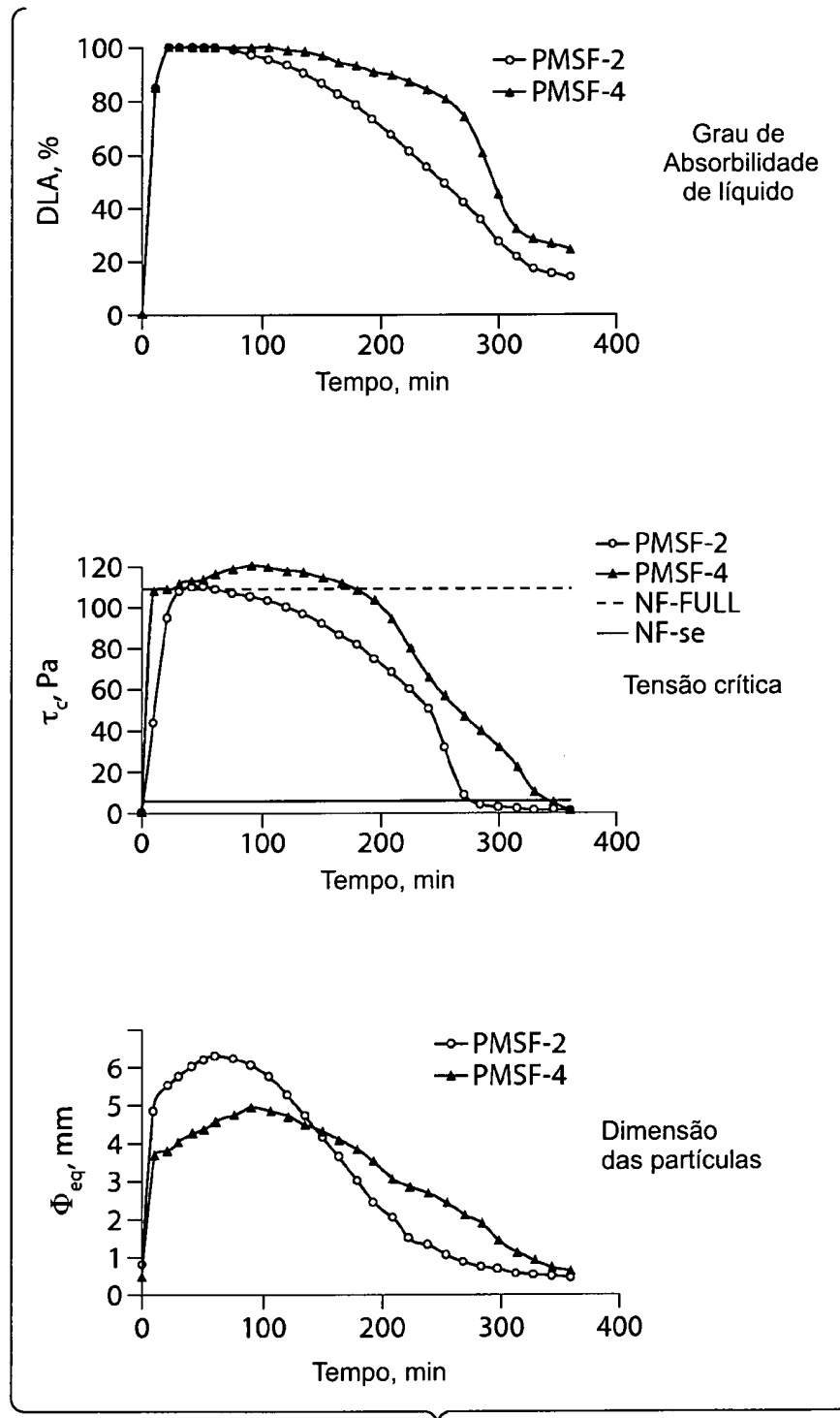


FIG. 9

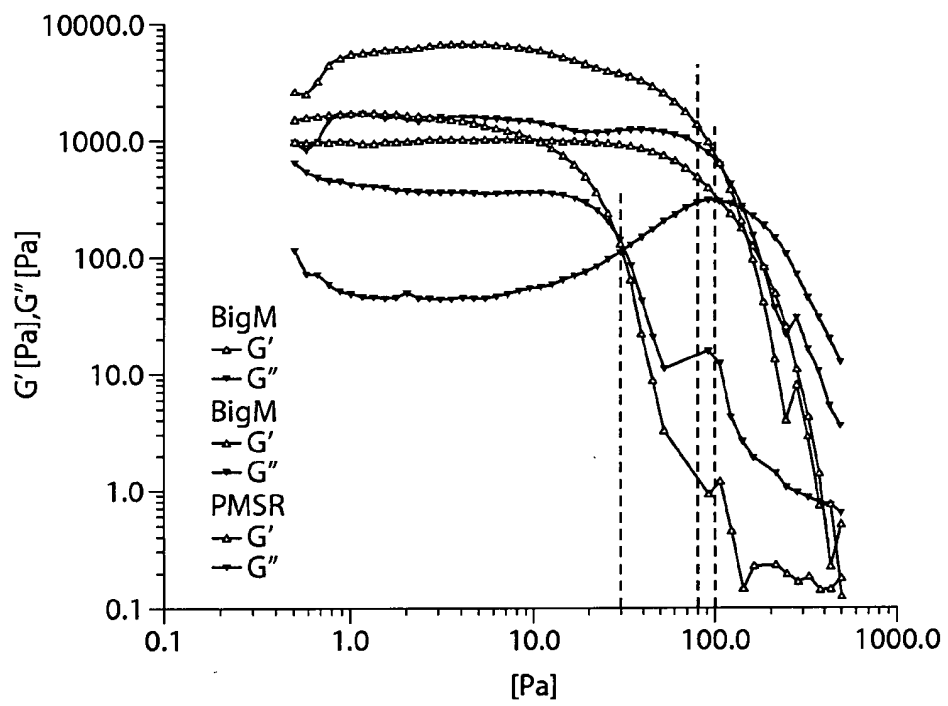


FIG. 10

RESUMO

Patente de Invenção: "MATERIAIS POLIMÉRICOS COMO ENCHIMENTO DO ESTÔMAGO E SUA PREPARAÇÃO".

A presente invenção refere-se a materiais poliméricos expansíveis que compreendem um polímero, ou copolímero, sintético, que compreende um grupo carboxílico, e um biopolímero, que são apropriados para bioaplicações. Por causa da sua capacidade de expandir, os materiais poliméricos são apropriados para uso como enchimentos de estômago, para o tratamento de um indivíduo com sobrepeso ou obeso, ou para induzir a sensação de estar saciado. São descritos também métodos para preparar os materiais poliméricos expansíveis, que compreendem sistemas aquosos de reação.