

DESCRIPCIÓN

UNA COMPOSICIÓN DE FIBRA DIETARIA

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con una composición de fibra dietaria. Más particularmente, la presente invención se relaciona con una composición para uso en la reducción del apetito, promoción de la saciedad, así en el tratamiento o prevención de la obesidad y/o para tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas, tales como síndrome metabólico.

Fundamento de la invención

- 10 La inclusión o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta especificación no debería ser tomado necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es conocimiento general común.

- 15 La obesidad es una condición médica que tiene prevalencia creciente en la población global. Ocurre cuando una persona que tiene grasa corporal que se ha acumulado en exceso, causa posiblemente un efecto adverso en la salud. La grasa acumulada en el cuerpo de una persona obesa juega un papel significativo en la patogénesis de diferentes enfermedades, incluyendo diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias del corazón y diferentes tipos de síndromes metabólicos relacionados con lo cardiovascular. Por ello, el manejo del peso corporal se ha convertido en un elemento clave del cuidado moderno de la salud.

- 20 La obesidad y exceso de peso corporal pueden ser el resultado de un elevado nivel de ingesta de energía, que excede el gasto de energía del cuerpo, que puede ser causado por comer en exceso, un estilo de vida inactivo o sedentario, genética o historia familiar, condiciones médicas y/u otros factores. Con objeto de combatir o prevenir la obesidad o el exceso de peso corporal, el cambio en el estilo de vida podría ser una de las principales soluciones. Sin embargo, dado que los cambios en el estilo de vida pueden ser de difícil ejecución y la actividad física en el mundo desarrollado continúa descendiendo, el control de la ingesta de calorías se ha convertido en una vía más cómoda y eficaz para prevenir el incremento adicional de la prevalencia de la obesidad mundial y sus problemas de salud asociados.

- 30 La reducción de la ingesta calórica total de dieta podría ser lograda mediante planeación de la dieta, lo cual incluye la reducción de la cantidad de ingesta dietaria o la ingestión de fármacos o suplementos tales como bloqueadores calóricos, reemplazo de comida, reductores de apetito y otros. Sin embargo, la efectividad de los fármacos y suplementos disponibles actualmente para promover el control de peso o la pérdida de peso es muy variable, en particular si no son usados junto con una dieta con restricción de calorías y régimen de ejercicio.

- 35 Ha habido unas pocas tecnologías existentes descritas en la técnica previa, relacionadas con composiciones para promover o inducir la sensación de saciedad como un medio para suprimir el apetito. A este respecto, es conocido en la técnica que la viscosidad, hinchamiento y propiedades físicoquímicas de formación de gel de la fibra dietaria, podrían estar asociados con el vaciado gástrico prolongado, incremento en la distensión gástrica y saciedad, y atenuación de glicemia postprandial.

- 40 Por ejemplo, el documento US 7,410,660 describe composiciones farmacéuticas, nutraceuticas, dietéticas y nutricionales basadas en fibras vegetales. Las composiciones comprenden glucomanano, *Opuntia ficus indica* y celulosa microcristalina, y se dice que presentan un elevado índice de hinchamiento gastrointestinal, que induce una inmediata sensación de llenura, liberación de colecistoquininas y lentificación de evacuación gástrica, lo

cual prolonga la sensación de llenura. También se dice que la asociación del complejo de tres fibras vegetales con una mezcla de mucílagos secados por congelación (1-10% en peso de la composición) incrementa sus propiedades de hinchamiento gastrointestinal. Sin embargo, se mostró que el índice de hinchamiento de la composición del documento US 7,410,660 aumentaba de manera sinérgica bajo condiciones neutras, no bajo condiciones que se asemejan a aquellas halladas en el sitio pretendido de acción, es decir el estómago.

Takigami et al (2009) (Handbook of Hydrocolloids, pp 889-901, Woodhead Publishing Ltd) describe cómo el glucomanano exhibe una interacción sinérgica con cualquiera de goma xantano o carragenina kappa. Debido al sinergismo que surge de las dos fibras, la viscosidad y fuerza de gel de la mezcla de glucomanano y cualquiera de carragenina kappa o goma xantano son varias veces mayores que la viscosidad y fuerza de gel inherentes de las fibras individuales. Se dice que el sinergismo depende de varios factores, incluyendo la relación de la mezcla, fuerza iónica y pH de la solución. Se observó la máxima viscosidad a una relación de 80:20 para una mezcla de glucomanano y carragenina kappa o goma xantano, mientras la máxima fuerza de gel ocurrió a una relación de 40:60 para ambas mezclas. Sin embargo, no se menciona una composición que contenga sales de potasio. En Takigami, 2009 se muestra que la viscosidad de glucomanano se reduce con el descenso del valor de pH. Sin embargo, no hay divulgación en esa técnica previa de cualquier combinación de las fibras dietarias para uso en la reducción de apetito o manejo de peso, que suministre buenos efectos de hinchamiento, viscosidad y formación de gel.

Teniendo en cuenta que las composiciones existentes para la reducción de apetito o inducción de la saciedad disponibles en el campo, no suministran las propiedades físicoquímicas deseadas que incrementen su efectividad como un reductor de apetito o para inducir la saciedad, para controlar el peso corporal y/o tratar la obesidad y desórdenes relacionados, tales como síndrome metabólico, es por ello una necesidad continua para la industria tener una composición única y óptima con combinación innovadora de ingredientes, que muestre propiedades físicoquímicas sinérgicas, en particular hinchamiento, viscosidad y efecto de formación de gel, para superar las limitaciones de las tecnologías existentes.

Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es suministrar una composición que contenga una combinación única de ingredientes activos, que muestre propiedades físicoquímicas sinérgicas, particularmente hinchamiento, viscosidad y efecto de formación de gel, que esté adaptada para promover la saciedad o llenura; reducción del apetito, sensación de hambre o ansia de comida, que esté directa o indirectamente correlacionada con el manejo y control del peso corporal, prevención o tratamiento de obesidad así como sus síndromes metabólicos asociados.

El objeto precedente es logrado, en totalidad o en parte, por una o más de las realizaciones de la presente invención, en las cuales una de las realizaciones divulga una composición de fibra dietaria que comprende glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de catión monovalente/divalente.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el glucomanano es glucomanano de konjac. Preferiblemente, está presente en una cantidad de 30-50% p/p en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, la carragenina se deriva de un alga roja, que es seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en Gigartinaceae; Solieriaceae; Hypneaceae; y Furcellariaceae. La carragenina es preferiblemente carragenina kappa. Se prefiere que la carragenina esté presente en una cantidad de 15-25% p/p en peso de la composición.

Aún otra realización preferida de la presente invención divulga que la goma xantano está presente en una cantidad de 10-25% p/p en peso de la composición.

5 Todavía otra realización preferida de la presente invención divulga que la sal de catión monovalente/divalente es una sal de potasio, que es preferiblemente una sal de potasio soluble en agua. Más preferiblemente, la sal de potasio es seleccionada del grupo que consiste en bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio y citrato de potasio. Preferiblemente, la sal de potasio está presente en una cantidad de 10-30% p/p en peso de la composición.

10 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se divulga que la composición comprende 40% p/p de glucomanano; 24% p/p de carragenina; 16% p/p de goma xantano; y 20% p/p sal de catión monovalente/divalente.

Todavía otra realización preferida de la presente invención divulga que la composición se hincha, aumenta viscosidad y geles bajo condiciones gástricas e intestinales.

15 La composición, como se describe en una de las realizaciones preferidas de la presente invención, está preferiblemente en la forma de una cápsula. Preferiblemente, la composición es un producto alimenticio o producto de bebida tal como un suplemento dietario, un suplemento de salud o un aditivo alimentario.

20 Una realización adicional de la presente invención divulga una composición de fibra dietaria que comprende adicionalmente un agente terapéutico, tal como un agente que altera la absorción, un agente que altera la apetito, un agente que altera el metabolismo, un agente que baja el colesterol o cualquier combinación de ellos.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica, que comprende una composición como se describió en las realizaciones previas, y un vehículo y/o excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

25 Otra realización adicional de la presente invención es una composición que comprende glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de potasio, para uso en la promoción de la saciedad, reducción del apetito, manejo de peso, combatir la obesidad, manejo del nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, bajar el colesterol en la sangre, o combatir el síndrome metabólico.

30 Aún otra realización de la presente invención es un método para promover la saciedad, reducir el apetito, manejar en peso, combatir la obesidad, manejar el nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, bajar el colesterol en la sangre o combatir el síndrome metabólico, en el que el método comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de un catión monovalente/divalente.
35 Preferiblemente, la composición es administrada al sujeto entre aproximadamente 10 minutos y 120 minutos antes o después de una comida, tal como entre 60 minutos y 30 minutos antes o después de una comida o cualquier momento entre dos comidas.

40 La composición, como es realizada en la presente invención, es capaz de suministrar una composición con ingredientes activos que actúan de manera sinérgica para formar una estructura de gel altamente hinchable, viscosa, espesa e indigerible, bajo condiciones gástricas o intestinales. Esta estructura física incrementa el volumen del contenido gástrico, reduce la rata a la cual el alimento abandona el estómago en el duodeno, induciendo de este modo la sensación de saciedad o llenura. Por ello, se espera que una composición que comprende estos cuatro ingredientes activos, induzca la pérdida de peso aumentando la
45 sensación de llenura, lo cual subsiguientemente reduce el apetito o sensación de hambre y la ingesta de calorías.

Una persona diestra en la técnica notará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como aquellos inherentes allí. No se pretende que las realizaciones descritas aquí sean limitaciones al alcance de la invención.

5 Breve descripción de los dibujos

FIG. 1 es una gráfica que muestra la capacidad relativa de hinchamiento (%) de composiciones que sirven de ejemplo, como se describió en una de las realizaciones preferidas de la presente invención. Capacidad relativa de hinchamiento = (volumen de hinchamiento de la muestra probada/volumen de hinchamiento de IQP-AK-102 x 100%).

10 Descripción detallada de la invención

A continuación, la invención será descrita de acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención y haciendo referencia a la descripción acompañante. Sin embargo, debe entenderse que se limita la descripción a las realizaciones preferidas de la invención, simplemente para facilitar la discusión de la presente invención y se imagina que aquellos diestros en la técnica pueden crear diferentes modificaciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones anexas.

De acuerdo con ello, un primer aspecto de la invención suministra una composición que comprende: glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de catión monovalente/divalente. Se aprecia que la composición puede ser llamada una composición de fibra dietaria.

En una realización, la composición de la invención consiste esencialmente en glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de catión monovalente/divalente. Sin embargo, se notará que puede ser deseable incorporar otros componentes a la composición. Por ejemplo, como será claro posteriormente, la composición puede ser parte de un producto alimenticio o producto de bebida y/o puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como un agente que altera la absorción, un agente que altera el apetito, un agente que altera el metabolismo, un agente para reducir el colesterol o cualquier combinación de ellos.

Los glucomananos son polisacáridos neutros producidos por muchas plantas, donde ellos sirven como reservas de energía y en algunos casos tienen papeles estructurales. Los polisacáridos comprenden, en la mayoría de los casos, predominantemente residuos de manosa con glucosa como el segundo azúcar. Los polisacáridos pueden contener algunos residuos que tienen grupo acetilo, y pueden contener algunas cadenas laterales de galactosa.

Los glucomananos pueden ser aislados de una variedad de fuentes naturales, incluyendo pino canadiense (*Pinus strobes*), higanbana (*Lycoris radiata*), konjac (*Amorphophallus konjac*), lirio (*Lilium auratum*), orquídea (*Tubera salep*), ramio (*Boehmeria nivea*), y secoya (*Sequois sempervirens*). Todos estos glucomananos están incluidos en el alcance de la presente invención, aunque se prefiere que el glucomanano provenga de konjac. Las relaciones de manosa a glucosa en el glucomanano varían típicamente de 1.5 a 4.2, y el peso molecular de glucomanano puede variar de 500,000 a 2,000,000 daltons. Se sabe en la técnica de diferentes fuentes de glucomanano pueden suscitar diferentes propiedades físicoquímicas.

Más comúnmente, el glucomanano es aislado de la raíz de konjac. El glucomanano de konjac es un polisacárido extraído de la planta *Amorphophallus konjac* (o grupo de plantas) que es, en sí mismo, un miembro de la familia, *Araceae*.

Así, en una realización particular y preferida de la invención, el glucomanano es glucomanano de konjac.

Los glucomananos de konjac son polímeros de alto peso molecular, donde típicamente el peso molecular excede 1×10^6 daltons. Es un polisacárido de alto peso molecular hecho de bloques de residuos de manosa y glucosa que están conectados mediante enlaces glicosídicos β -(1-4) con una relación usual de 1.6:1.0 de residuos de manosa a glucosa, dentro de los polisacáridos en un orden aleatorio. Generalmente esta estructura lineal está intercalada con ramas en C3 de los residuos de azúcar, conectados a través de un enlace β -(1-3), en aproximadamente cada décima unidad de hexosa, con un grupo acetilo esterificado a aproximadamente cada nueve - diez y nueve residuos, contribuyendo a una elevada solubilidad del glucomanano en agua.

También se prefieren los glucomananos que tienen propiedades fisicoquímicas similares a las del glucomanano de konjac, como se describió aquí. La relación específica de manosa a glucosa en glucomanano de konjac lo habilita para interactuar con carragenina y goma xantano. Así, el glucomanano (por ejemplo glucomanano de konjac) tiene preferiblemente una relación manosa a glucosa de entre 1.6:1 y 3:2 (por ejemplo 1.6:1) y/o ramificación en C3 de los residuos de azúcar en aproximadamente cada décima unidad de hexosa, y/o un grupo acetilo esterificado en aproximadamente cada 9-19° residuo. Los grupos acetilo están unidos cada 9-19 unidades, lo cual puede dar como resultado la alta solubilidad del glucomanano de konjac en agua. En general, el grado de polimerización afecta la fuerza de la fibra. Generalmente el glucomanano de konjac tiene un grado de polimerización mayor a 6000, y así se prefieren los glucomananos que tienen un grado de polimerización mayor a 6000. La composición de cadena molecular y ratas de acetilación de glucomanano de konjac pueden ser descritas o probadas usando cromatografía de gases (GC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y resonancia magnética nuclear (RMN). Es conocido en la técnica que la viscosidad y solubilidad de glucomanano de konjac pueden ser impedidas por la adición de solutos que compiten, ingredientes de bajo peso molecular tales como goma guar o maltodextrina parcialmente hidrolizadas, dextrinas ramificadas y sales, o mediante el uso de alcoholes tales como etanol o isopropil alcohol, que finalmente precipitarán las cadenas de glucomanano de la solución.

El glucomanano está comercialmente disponible de varias fuentes en forma cruda, por ejemplo harina de konjac. El glucomanano disponible comercialmente puede ser dividido en dos tipos, es decir harina de konjac/goma de konjac (E425i) y el glucomanano de konjac (E425ii). En la presente invención se usa preferiblemente glucomanano purificado con al menos 80% de pureza. El glucomanano de grado purificado podría ser obtenido comercialmente bajo los nombres comerciales de goma konjac E425ii, glucomanano KJ22, KS30, Konjac A, BJ-A1, BJ-C1 u otros.

Aquellos expertos en la técnica conocen bien los métodos para extraer glucomanano de una fuente (por ejemplo, de konjac). Un método de obtención de glucomanano que sirve de ejemplo es delineado posteriormente. Por ejemplo, el glucomanano de konjac puede ser fabricado a través de dos preparaciones continuas principales: (a) preparación de polvo crudo de raíz/tubérculo de konjac seguido por (b) preparación de extracto/polvo purificado de tubérculo de konjac. En (a), el tubérculo de konjac es sometido simplemente al lavado, corte secado y molienda. Después de que se ha obtenido el polvo crudo de tubérculo de konjac, se extrae el glucomanano de konjac mediante procesos que incluyen remojo y una serie de molienda y separación. En este proceso de extracción, se usa como un solvente para extracción aproximadamente alcohol grado alimenticio de 98% diluyendo a 40-50% con agua. Este es un proceso crucial de purificación y extracción que retira el almidón y otros alcaloides no deseados que pueden presentar efecto dañino. Generalmente se ejecuta una revisión de control de calidad, después del secado al vacío y cribado del polvo de glucomanano. Al final del procesamiento, se recolectan muestras del glucomanano purificado, para análisis de viscosidad y caracterización (tal como pureza), para asegurar el cumplimiento con los

parámetros de especificación establecidos. Puede utilizarse un procedimiento similar para obtener glucomanano de otras fuentes naturales, adaptado según sea apropiado.

Preferiblemente, el glucomanano es suministrado en una forma purificada, por ejemplo con una pureza de por lo menos 80%, 85%, 90% o 95%.

- 5 Las carrageninas son una familia de polisacáridos lineales sulfatados que son extraídas típicamente de varias algas rojas (Rhodophyta), tales como un Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae o Furcellariaceae. Por ejemplo, la carragenina puede derivarse de *Kappaphycus alvarezii* o *Eucheuma denticulatum*. Los polisacáridos están compuestos de unidades de galactosa y 3,6-anhidrogalaactosa (3,6-AG), tanto sulfatadas como no sulfatadas que se repiten, unidas por enlaces alternantes alfa-1,3 y beta-1,4. Ellas tienen un peso molecular promedio por encima de 100,000 daltons. Sin embargo, una persona diestra en la técnica apreciará también que la carragenina puede ser obtenida a partir de distintas fuentes, diferentes de los tipos de algas rojas, como se expuso en esta descripción.

- 15 En una realización, la carragenina es una que ha sido obtenida de un alga marina tal como un alga roja incluyendo cualquiera de Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae, y Furcellariaceae.

Aquellos diestros en la técnica conocen bien los métodos para extraer carragenina de una fuente apropiada (por ejemplo de un alga marina tal como un alga roja). Posteriormente se delinean un ejemplo de método para producir un grado refinado de carragenina.

- 20 Por ejemplo, la carragenina puede ser extraída de un alga marina tal como un alga roja, hacia una solución acuosa que contiene un álcali, tal como hidróxido de sodio o de potasio. El álcali retira algunos de los grupos sulfato de las moléculas e incrementa la formación de 3,6-anhidrogalaactosa, lo cual conduce a una mejor fuerza de gel. Se aplica centrifugación y/o filtración, para retirar cualquier material no disuelto. La carragenina es entonces recuperada de la solución resultante de carragenina (por ejemplo mediante precipitación con cloruro de potasio o alcohol), y entonces es típicamente secada. El producto es conocido como carragenina refinada.

- 30 Se conocen varios miembros de la familia de las carrageninas, que difieren en sus cantidades de éster de sulfato y/u otros grupos sustituyentes, incluyendo carragenina kappa o carragenina iota. Los tipos de carragenina pueden ser distinguidos, parcialmente, por su grado y posición de sulfatación, la proporción de 3,6-anhidrogalaactosa, así como el alga roja de la cual fueron obtenidos. Las carrageninas pueden variar también en peso molecular, contenido de catión y tipo de catión. La fuerza de gel de la carragenina debería ser mayor a 1000 g/cm². La fuerza de gel puede ser medida mediante cualquier equipo para análisis de textura, disponible comercialmente.

- 40 En una realización particular, la carragenina es carragenina kappa. Así, la carragenina puede ser carragenina kappa que ha sido extraída de un alga tal como un alga roja, incluyendo cualquiera de *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Hypneaceae*, y *Furcellariaceae*. Por ejemplo, la carragenina kappa puede derivarse de *Kappaphycus alvarezii*, que es de la familia Solieriaceae. Por ejemplo, la carragenina kappa usada en la presente invención puede ser obtenida comercialmente bajo el nombre comercial de Gelcarin^{MR}, GRINDSTED^{MR}, Satiagel^{MR}, BLG carragenina Kappa refinada, o Lautagel R.

- 45 Típicamente, la carragenina kappa contiene sulfato de éster y en particular alrededor de 22% de sulfato de éster y 36% de 3,6-anhidrogalaactosa. Puede formar un gel frágil termoreversible y ha sido usada ampliamente como un agente para formar gel en la industria de los alimentos desde los años 1950.

Preferiblemente, la carragenina kappa es sal de sodio de carragenina kappa. La sal de sodio de carragenina kappa tiene una afinidad por cationes monovalentes/divalentes (y, en particular, iones potasio), que estabiliza las zonas de unión con geles característicamente firmes y frágiles. Las interacciones entre las sales de sodio de carragenina kappa y los cationes monovalentes/divalentes conducen a un gel que es menos frágil.

También se prefieren carrageninas que tienen propiedades físicoquímicas similares a la carragenina kappa. Por ello, la carragenina puede ser una que contenga sulfato de éster y 3,6-anhidrogalactosa, tal como alrededor de 22% de sulfato de éster y 36% de 3,6-anhidrogalactosa. Preferiblemente, la carragenina está también en forma de una sal de sodio. Estas características de carragenina kappa pueden ser identificadas con base en los parámetros de identificación de prueba establecidos en la European Pharmacopoeia (8ª edición) o British Pharmacopoeia (2010, ISBN: 9780113228287).

La goma xantano es un heteropolisacárido exocelular de alto peso molecular producido por la bacteria *Xanthomonas*. Es un polisacárido soluble en agua compuesto de una columna vertebral de D-glucosa con unión beta-(1,4), con cadenas de trisacárido sobre unidades alternantes de anhidroglucosa. Cada cadena lateral comprende una unidad de ácido glucurónico entre dos unidades de manosa. En la mayoría de los extremos, las unidades de manosa están piruviladas, y la unidad de manosa adyacente a la cadena principal lleva típicamente un éster acetilo con enlace en 6. Las gomas xantano con diferentes grados de acetilación y/o piruvilación están incluidas dentro del alcance de la invención. También se incluyen variantes no acetiladas y no piruviladas de goma xantano, las cuales pueden ser producidas mediante fermentación de cepas mutantes de *Xanthomonas* o fabricadas vía procesos químicos o enzimáticos ejecutados sobre goma xantano convencional (es decir, goma xantano con acetilación y/o piruvilación que ocurren de modo natural). Generalmente, la goma xantano es estable a los ácidos, sustancias alcalinas y enzimas, y muestra hinchamiento y efecto de viscosidad sinérgicos, cuando se combina con glucomanano y carragenina kappa.

Preferiblemente, la goma xantano tiene una pureza de por lo menos 91%, tal como en el intervalo de 91.0-117% o 91.0-108% (por ejemplo en el intervalo de 91%-100%); y tiene una viscosidad de por lo menos 1000 mPa.s. La pureza de la goma xantano puede ser probada de acuerdo con un método de pureza de ensayo establecido en una monografía de JECFA de goma xantano, mientras la viscosidad puede ser probada de acuerdo con el método de viscosidad establecido en USP, BP o monografía EP de goma xantano usando un viscosímetro. Se notará que los valores de pureza pueden ser valores medidos que incluyen el margen de error en cualquier método de prueba que se use.

También se prefiere si el grado de piruvilación es por lo menos 1.5%. El grado de piruvilación puede ser determinado midiendo el contenido de ácido pirúvico de la goma xantano, usando el método establecido en el Food Chemical Codex (FCC), el Comité Conjunto de Expertos FAO/WHO sobre Food Additives (JECFA), monografías de Pharmacopoeia de los Estados Unidos (USP), British Pharmacopoeia (BP), o European Pharmacopoeia (EP) de goma xantano.

La goma xantano produce una solución altamente viscosa a bajas concentraciones. A diferencia de otras gomas, tales como carboximetilcelulosa (CMC), carragenina, pectina, y otras, la viscosidad de la solución de goma xantano es notablemente estable dentro de un amplio intervalo de pH de 2-12, durante un período prolongado de tiempo.

La goma xantano puede ser obtenida mediante un proceso de fermentación bien conocido, vía precipitación con isopropanol desde un caldo fermentado de una bacteria que produce goma xantano, tal como *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas carotata*, *Xanthomonas incanae*, *Xanthomonas begoniae*, *Xanthomonas papavericola*, *Xanthomonas translucens*,

Xanthomonas vasculorum, y *Xanthomonas hederae*. Todas estas especies pueden producir un caldo fermentado de goma xantano; sin embargo, se prefiere si la goma xantano para uso en la presente invención es preparada de *Xanthomonas campestris*. La goma xantano puede ser obtenida comercialmente bajo el nombre comercial de XANTURAL®, KELTROL®, GRINDSTEDTM Xanthan, Satiaxane™, Ziboxan^{MR}, goma xantano FuFeng.

La goma xantano es obtenible fácilmente como una sal de sodio, potasio o calcio, o como mezclas de sales de sodio, potasio o calcio, y en niveles variables de piruvato y/o acetilación.

En sal de catión monovalente o divalente se incluye el significado de cualquier sal monovalente o cualquier sal divalente conocidas por una persona diestra en la técnica. La sal monovalente o divalente puede ser una sal de potasio, rubidio, cesio, amonio, sodio, litio, calcio, bario, magnesio o zinc. Preferiblemente, la sal monovalente o divalente usada en la presente invención es una sal soluble que es capaz de suministrar un catión, y con máxima preferencia es una sal de potasio. Preferiblemente, la sal de potasio es una sal de potasio soluble en agua. Ejemplos incluyen bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, acetato de potasio y citrato de potasio. En una realización preferida, la sal de potasio es bicarbonato de potasio. Preferiblemente la sal es una que juegue un papel en la formación de gel de carragenina kappa.

Las composiciones de la invención comprenden cantidades efectivas de glucomanano, carragenina, goma xantano y una sal de potasio. Por una "cantidad efectiva" se incluye una cantidad que produce la viscosidad y capacidad de hinchamiento deseadas (tal como la mostrada en el Ejemplo 3). Las cantidades efectivas de glucomanano, carragenina, goma xantano, y una sal monovalente o divalente (tal como sal de potasio) son cantidades proporcionales de cada uno de estos componentes, que producen la viscosidad y capacidad de hinchamiento deseadas. Cantidades efectivas de la composición pueden referirse también a las cantidades de la composición que producen la viscosidad y capacidad de hinchamiento deseadas, bajo una condición de pH que se asemeja al pH de un estómago y/o una condición de pH que se asemeja al pH de un intestino. Por ejemplo, la viscosidad y capacidad de hinchamiento deseadas de la composición pueden ser producidas bajo una condición de pH de un pH inferior a 3.5 (por ejemplo 1.2) y/o bajo una condición de pH de 6-7.5 (por ejemplo 6.8). Se apreciará que estas condiciones de pH son unas que, respectivamente, se asemejan al pH de un estómago e intestino, y así la composición puede comprender cantidades efectivas de los componentes listados que producen los índices de hinchamiento citados bajo condiciones (por ejemplo condiciones de pH) que se asemejan a las condiciones del estómago y/o condiciones del intestino. Cantidades efectivas de la composición también se refieren a las cantidades de la composición que producen la viscosidad y capacidad de hinchamiento deseadas, cuando son ingeridas por un sujeto.

Otra propiedad ventajosa de la composición de la invención es su capacidad de hinchamiento. Esta puede ser evaluada a través de un índice de hinchamiento, medido en ml/g, que corresponde a un volumen de gel formado a continuación de incubación de la composición en un líquido, dividido por el peso inicial de la composición antes de la incubación. Así, en una realización preferida, la composición se hincha bajo condiciones de pH que se asemejan al pH de un estómago y/o una condición de pH que se asemeja al pH de un intestino. Por ejemplo, la composición puede hincharse bajo una condición de pH de un pH inferior a 3.5 (por ejemplo 1.2) y/o una condición de pH de 6-7.5 (por ejemplo 6.8). Se notará que estas condiciones de pH son unas que, respectivamente, se asemejan al pH de un estómago e intestino, y así la composición puede comprender cantidades efectivas de los componentes listados, que habilitan a la composición para hincharse bajo condiciones (por ejemplo condiciones de pH) que se asemejan a una condición de estómago y/o condición de intestino. Por hinchamiento bajo condiciones gástricas y/o intestinales se incluye el significado del incremento de volumen de la composición, cuando se expone a tales condiciones.

La capacidad de hinchamiento de la composición bajo condición de pH que se asemeja al pH de un estómago o una condición de pH que se asemeja al pH de un intestino, puede ser simulada preparando un fluido gástrico simulado o un fluido intestinal simulado. En el Ejemplo 3 se explica en más detalle un ejemplo de la preparación del fluido gástrico simulado y el método de la prueba de hinchamiento.

En otra realización preferida, la composición forma gel bajo condiciones gástricas e intestinales.

Debe notarse que la capacidad de hinchamiento de la presente composición en condiciones gástricas, es decir ácidas, es más crucial en la medida que logra su efecto pretendido a través de la formación de una estructura de gel viscosa, espesa e indigerible que aumenta el volumen del contenido gástrico y lentifica el abandono del alimento desde el estómago hacia el duodeno, induciendo de ese modo la sensación de saciedad o llenura.

Las proporciones de glucomanano, carragenina, goma xantano y una sal de catión monovalente o divalente pueden ser aproximadamente 30-50% p/p de glucomanano (por ejemplo aproximadamente 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, o 50% w/w); aproximadamente 15-25% p/p de carragenina (por ejemplo aproximadamente 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, o 25% w/w); aproximadamente 10-25% p/p de goma xantano (por ejemplo aproximadamente 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, o 25%); y aproximadamente 10-30% p/p de sal de potasio (por ejemplo aproximadamente 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, o 30% w/w). preferiblemente, el glucomanano es glucomanano de konjac, la carragenina es carragenina kappa, y la sal de catión monovalente o divalente es una sal de potasio, tal como bicarbonato de potasio.

En una realización preferida, la composición comprende glucomanano (por ejemplo glucomanano de konjac) en una cantidad de 30-50% p/p en peso de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende carragenina (por ejemplo carragenina kappa) en una cantidad de 15-25% p/p en peso de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende goma xantano en una cantidad de 10-25% p/p en peso de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende una sal de catión monovalente o divalente en una cantidad de 10-30% p/p en peso de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende: 40% p/p de glucomanano; 24% p/p de carragenina; 16% p/p de goma xantano; y 20% p/p de sal de potasio. Preferiblemente, el glucomanano es glucomanano de konjac, la carragenina es carragenina kappa, y la sal de catión monovalente o divalente es una sal de potasio, tal como bicarbonato de potasio.

Como se explicará en detalle posteriormente, la composición de la invención es preparada típicamente en forma adecuada para uso oral, tal como en forma de una cápsula. Una formulación ejemplo comprende aproximadamente 625 mg de la composición. Así, la composición puede comprender aproximadamente 220-280 mg de glucomanano (por ejemplo aproximadamente 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, o 280mg); aproximadamente 140-160 mg de carragenina (por ejemplo aproximadamente 140 mg, 150 mg o 160 mg); aproximadamente 90-110 mg de goma xantano (por ejemplo aproximadamente 90 mg, 100 mg o 110 mg); y aproximadamente 90-160 mg de sal de potasio (por ejemplo aproximadamente 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg o 160 mg). En una realización preferida, la composición comprende 250 mg de glucomanano; 150 mg de carragenina; 100 mg de goma xantano; y 125 mg de sal de potasio.

Preferiblemente, el glucomanano es glucomanano de konjac, la carragenina es carragenina kappa, y la sal de catión monovalente o divalente es una sal de potasio, tal como bicarbonato de potasio.

Mientras es posible que el agente de la invención sea administrado solo, puede ser deseable presentarlo como una formulación farmacéutica, junto con uno o más excipiente(s)/diluyente(s)/vehículo(s) aceptables. El(los) excipiente(s)/diluyente(s)/vehículo(s) tienen que ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con el agente terapéutico y no dañinos al receptor del mismo. Así, se aprecia que la invención suministra una composición farmacéutica que comprende la composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, se usa un excipiente/diluyente/vehículo adecuado para forma sólida de dosificación.

Cuando sea apropiado, las composiciones de la invención son presentadas de manera conveniente en formas de dosificación unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y/o la manufactura de composiciones orales. Tales métodos incluyen el paso de llevar a asociación el ingrediente activo (por ejemplo la composición) con el vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones son preparadas llevando de manera uniforme e íntima a asociación el ingrediente activo (por ejemplo la composición) con vehículos sólidos finamente divididos o vehículos líquidos o ambos, y entonces, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención, adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, bolsas o comprimidos, donde cada una contiene una cantidad predeterminada de la composición; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. La composición puede ser presentada también como un bolo, electuario o pasta. Desde luego, se notará que la formulación es una que puede ser administrada con seguridad al paciente, por ejemplo sin el riesgo de asfixia. De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación de la composición es cápsula.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo (por ejemplo la composición) en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; cápsulas o pastillas que comprenden el ingrediente activo (por ejemplo la composición) en una base inerte tal como gelatina o glicerina, o sacarosa y acacia.

Debe entenderse que adicionalmente a los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

En una realización preferida, la composición de la invención está en la forma de una cápsula (por ejemplo cápsula de gelatina), comprimido, polvo, jarabe, solución, suspensión, bolsita o batido.

Para consumo oral, se notará que las composiciones pueden ser añadidas a un alimento o bebida. Por ejemplo, puede mezclarse una forma en polvo de la composición con un líquido (por ejemplo un líquido no digerible) para formar una bebida acuosa o mezclarse con masa para galletas antes del horneado. De nuevo, sin embargo, se notará que la composición no debería alterar la inocuidad del producto alimenticio o producto de bebida.

Por ello, la invención también suministra un producto alimenticio o producto de bebida que comprende una cantidad efectiva de la composición de la invención que comprende glucomanano, carragenina, goma xantano y una sal de potasio. Las preferencias por el glucomanano, carragenina, goma xantano y una sal de potasio, y proporciones para ello, incluyen aquellas descritas posteriormente. Los productos alimenticios pueden ser suplementos dietarios o reemplazos de comida. Ejemplos incluyen batidos o golosinas. Típicamente, los productos alimenticios o productos de bebida de la invención comprenden de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% p/p (por ejemplo de aproximadamente 2% a aproximadamente 40%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%) de una composición que comprende glucomanano, carragenina, goma xantano y una sal de potasio. De modo similar, los productos alimenticios o productos de bebida comprenden típicamente entre aproximadamente 2 gramos y aproximadamente 20 gramos de la composición por porción (tales como entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 gramos, o aproximadamente 4 y aproximadamente 8 gramos por porción).

Los productos alimenticios o productos de bebida pueden comprender componentes adicionales, tales como proteínas o aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales, y co-factores, sabores naturales o artificiales, pigmentos u otros aditivos colorantes y conservantes.

En algunas realizaciones, la composición (o producto alimenticio o producto de bebida que incorpora la composición) comprende además uno o más agentes terapéuticos, tales como: agentes que alteran la absorción incluyendo inhibidores de lipasa, por ejemplo orlistat y cetilistat, inhibidores de alfa amilasa, por ejemplo extracto de frijol blanco, e inhibidores de alfa glucosidasa, por ejemplo acarbosa y tanino; agentes para alterar el apetito incluyendo agentes farmacéuticos, por ejemplo sibutramina, fentermina, dietilpropion, rimonabant, benzfetamina, y agente nutracéutico, por ejemplo extracto de patata; agentes que alteran el metabolismo tales como monoxidina, extracto de té verde, extracto de garcinia cambogia, extracto de citrus aurantium; agentes que reducen el colesterol incluyendo estatinas, por ejemplo simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina, fibratos, por ejemplo gemfibrosil, bezafibrato, fenofibrato o ciprofibrato, secuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo colestipol, colestiramina y nutracéuticos, por ejemplo esteroles vegetales; o cualquier combinación de ellos.

Aunque la composición de la invención puede ser suministrada en forma de una cápsula o en alguna otra forma lista, adecuada para administración oral, se notará que glucomanano, carragenina, goma xantano, y sal de catión monovalente o divalente, tal como sal de potasio, individuales pueden mezclarse justamente antes de la administración.

Un segundo aspecto de la invención suministra una composición del primer aspecto de la invención, para uso en medicina.

Un tercer aspecto de la invención suministra un método para la preparación de una composición del primer aspecto de la invención o un producto alimenticio o producto de bebida, que comprende tal composición. Por ejemplo, el método puede comprender la combinación de cantidades efectivas de glucomanano, carragenina, goma xantano y sal de catión monovalente o divalente, para que tenga un índice de hinchamiento de por lo menos 120 ml/g bajo condición de pH que se asemeja al pH de un estómago y/o para tener un índice de hinchamiento de por lo menos 250 ml/g bajo condición de pH que se asemeja al pH un intestino. Por ejemplo, el método puede tener el índice de hinchamiento de por lo menos 120 ml/g o de por lo menos 250 ml/g bajo una condición de pH de un pH de menos de 3.5 (por ejemplo 1.2) y/o una condición de pH de 6-7.5 (por ejemplo 6.8). Se notará que estas condiciones de pH son unas que, respectivamente, se asemejan al pH de un estómago e intestino, y así el método puede comprender la combinación de cantidades efectivas de los

componentes listados, para hinchar bajo condiciones (por ejemplo condiciones de pH) que se asemejan a la condición del estómago y/o condiciones del intestino. Típicamente, el índice de hinchamiento es medido después de por lo menos 1, 2, 3 o 4 horas después de la exposición a las condiciones establecidas, y preferiblemente alrededor de 4 horas después de la exposición a las condiciones establecidas. Las preferencias por el glucomanano, carragenina, goma xantano y sal de potasio, así como sus proporciones relativas, incluyen aquellas descritas anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención.

En una realización adicional, el método de preparación de un alimento o producto de bebida que comprende la composición del primer aspecto de la invención, comprende la adición de una cantidad efectiva de glucomanano, carragenina, goma xantano y potasio a un alimento o producto de bebida.

Como se mencionó anteriormente, la composición de la invención forma una estructura de gel viscosa, espesa y no digerible, bien sea en el estómago ácido y/o en el intestino alcalino. Se cree que esta estructura física incrementa la distensión gástrica y retarda el vaciado gástrico, induciendo de ese modo la sensación de saciedad o llenura. Se cree también que la formación de una matriz viscosa de gel atrapa nutrientes y alimento, conduciendo a una respuesta de glucosa aplanada y prolongada después de las comidas, y reduce así los sentimientos de hambre y ansias de comida. Por ello, la composición de la invención tiene utilidad en el manejo general del peso.

De acuerdo con ello, un cuarto aspecto de la invención suministra un método para promover la saciedad, reducir el apetito, manejar el peso, combatir la obesidad, manejar el nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, reducir el colesterol en la sangre o combatir el síndrome metabólico, donde el método comprende la administración a un sujeto, de una composición que comprende: glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de potasio.

La obesidad es una condición médica en la cual el exceso de grasa corporal se ha acumulado en una extensión que puede tener un efecto adverso en la salud, conduciendo a reducción en la expectativa de vida y/o aumento en los problemas de salud. Los sujetos son considerados obesos cuando su índice de masa corporal (BMI), una medición obtenida dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado del peso de la persona en metros, es 30 kg/m² o más.

La obesidad aumenta la probabilidad de diferentes enfermedades, particularmente enfermedades del corazón, diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer y osteoartritis.

El BMI es calculado dividiendo la masa del sujeto por el cuadrado de su peso, expresado típicamente en unidades métricas:

$$\text{BMI} = \text{peso en kilogramos} / (\text{altura en metros})^2$$

Las definiciones más comúnmente usadas, establecidas por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1997 y publicadas en 2000, suministran los valores listados en la tabla abajo.

BMI	Clasificación
< 18.5	Peso bajo
18.5 - 24.9	Peso normal
25.0 - 29.9	Sobre peso

30.0 - 34.9	Obesidad clase I
35.0 - 39.9	Obesidad clase II
≥ 40.0	Obesidad clase III

5 El síndrome metabólico es una combinación de desórdenes médicos que, cuando ocurren juntos, aumentan el riesgo de que un sujeto desarrolle enfermedades tales como enfermedad cardiovascular y diabetes. El síndrome metabólico es conocido también como síndrome metabólico X, síndrome cardiometabólico, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven (nombrado por Gerald Reaven), y CHAOS (en Australia).

Existen varias definiciones de síndrome metabólico, como sigue:

10 La definición por consenso mundial de la International Diabetes Federation para síndrome metabólico (2006) es: obesidad central (definida como circunferencia de la cintura con valores étnicos específicos) y cualesquiera dos de los siguientes:

- triglicéridos elevados: > 150 mg/dL (1.7 mmol/L), o tratamiento específico para esta anomalía de lípidos
- colesterol HDL reducido: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en machos, < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) en hembras, o tratamiento específico para esta anomalía de lípidos
- 15 • presión sanguínea elevada (BP): BP sistólica > 130 o BP diastólica > 85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente
- glucosa elevada en plasma después de ayuno (FPG): > 100 mg/dL (5.6 mmol/L), o diabetes tipo 2 diagnosticada previamente

20 Si el BMI de un sujeto es mayor a 30 kg/m², puede asumirse obesidad central y no se requiere la medición de la circunferencia de cintura.

El criterio de la Organización Mundial de la Salud (1999) requiere la presencia de uno cualquiera de diabetes mellitus, deterioro en la tolerancia a la glucosa, deterioro de la glucosa después de ayunar o de la resistencia a la insulina, y dos de los siguientes:

- presión sanguínea: ≥ 140/90 mm Hg
- 25 • dislipidemia: triglicéridos (TG): ≥ 1.695 mmol/L y colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) ≤ 0.9 mmol/L (machos), ≤ 1.0 mmol/L (hembras)
- obesidad central: relación cintura:cadera > 0.90 (machos); > 0.85 (hembras), o índice de masa corporal > 30 kg/m²
- 30 • microalbuminuria: relación de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 µg/min o relación albúmina: creatinina ≥ 30 mg/g

El European Group for the Study de Insulin Resistance (1999) requiere la resistencia a la insulina, definida como el 25% más alto de los valores de insulina después de ayuno, entre individuos no diabéticos y cualesquier dos o más de los siguientes:

- obesidad central: circunferencia de cintura ≥ 94 cm (machos), ≥ 80 cm (hembras)

- dislipidemia: TG $\geq$ 2.0 mmol/L y/o HDL-C $<$ 1.0 mmol/L o ser tratado para la dislipidemia
- hipertensión: presión sanguínea $\geq$ 140/90 mmHg o medicación contra la hipertensión

- 5 • glucosa en plasma después de ayuno $\geq$ 6.1 mmol/L

El US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001) requiere por lo menos tres de los siguientes:

- obesidad central: circunferencia de cintura $\geq$ 102 cm o 40 pulgadas (machos), $\geq$ 88 cm o 36 pulgadas (hembras)

- 10 • dislipidemia: TG $\geq$ 1.7 mmol/L (150 mg/dl)
- dislipidemia: HDL-C $<$ 40 mg/dL (machos), $<$ 50 mg/dL (hembras)
 - presión sanguínea $\geq$ 130/85 mm Hg, o ser tratado para la hipertensión
 - glucosa en plasma después de ayuno $\geq$ 6.1 mmol/L (110 mg/dl)

- 15 En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se definió de acuerdo con la definición del consenso mundial de la International Diabetes Federation, para el síndrome metabólico (2006).

En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se definió de acuerdo con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (1999).

- 20 En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se definió de acuerdo con The European Group for the Study de Insulin Resistance (1999).

En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se definió de acuerdo con The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001).

- 25 La invención incluye así una composición que comprende: glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de potasio, para uso en la promoción de la saciedad, reducción del apetito, manejo del peso, combatir la obesidad, manejo el nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, reducir el colesterol en la sangre, o combatir el síndrome metabólico.

- 30 De modo similar, la invención también incluye el uso de una composición que comprende: glucomanano; carragenina; goma xantano; y una sal de potasio, en la manufactura de un medicamento para la promoción de la saciedad, reducción del apetito, manejo del peso, combatir la obesidad, manejo el nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, reducir el colesterol en la sangre, o combatir el síndrome metabólico.

- 35 Las preferencias por la composición incluyen aquellas descritas anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención. Así, será claro que el método del quinto aspecto de la invención incluye la administración de la composición del primer aspecto de la invención a un sujeto. Se prefiere si el glucomanano es glucomanano de konjac, la carragenina es carragenina kappa, y la sal de potasio es bicarbonato de potasio. También se prefiere que la composición comprenda 40% p/p de glucomanano; 24% p/p de carragenina; 16% p/p de goma xantano; y 20% p/p de sal de potasio.

- 40 En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano, un primate, bovino, ovino, equino, porcino, ave, roedor (tal como ratón o rata), felino, o canino. Preferiblemente, el sujeto es un humano.

La composición puede ser administrada antes de una comida (tal como por lo menos aproximadamente 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, o 10 minutos antes de una comida), durante una comida (incluyendo como parte de la comida), después de una comida (tal como por lo menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, o 120 minutos después de una comida) o en cualquier momento entre dos comidas. Preferiblemente, la composición es tomada en cualquier momento antes o después de una comida.

Preferiblemente, la composición es administrada al sujeto entre 30 minutos y 60 minutos antes de tomar la comida, por ejemplo aproximadamente 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos o 60 minutos antes de tomar la comida.

Se notará que la composición puede ser administrada al sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más. Preferiblemente, la composición es administrada tres veces al día, y con máxima preferencia, entre 30 minutos y 60 minutos antes de tomar una comida.

Las cantidades adecuadas de dosificación pueden contener una cantidad predeterminada de composición activa, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente y/o vehículo y/o excipiente requerido. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada por el trabajador médico diestro en la técnica, con base en las características del paciente tales como la edad, peso, sexo, condición, complicaciones, otras enfermedades, etc., como es bien conocido en la técnica.

En una realización particular, la composición es administrada en la forma de una cápsula que contiene 250 mg de glucomanano (por ejemplo glucomanano de konjac), 150 mg de carragenina (por ejemplo carragenina kappa), 100 mg de goma xantano y 125 mg de sal de potasio (por ejemplo bicarbonato de potasio). Preferiblemente se ingieren dos de tales cápsulas con aproximadamente 250 ml de agua, antes de una comida, por ejemplo entre 30 minutos y 60 minutos antes de una comida, opcionalmente tres veces el día.

En una realización del quinto aspecto de la invención, el método o uso puede involucrar también la administración de uno o más agentes terapéuticos al sujeto, tales como agentes que alteran la absorción; agentes que alteran el apetito; agentes que alteran el metabolismo; agentes que bajan el colesterol; o cualquier combinación de ellos, como se estableció en la descripción anterior.

Se nota que la composición de la invención será administrada usualmente en forma separada del uno o más agentes terapéuticos. En tal realización, la composición y el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser administrados secuencialmente, o ellos pueden ser administrados de manera sustancialmente simultánea, sea a través de distintas rutas de administración o la misma ruta de administración (por ejemplo oral). Sin embargo, se aprecia que en algunos casos podría ser útil una formulación combinada. Así, en ciertas realizaciones, la composición, composición farmacéutica, el producto alimenticio o producto de bebida de la invención pueden comprender adicionalmente el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Así, la invención incluye uno o más agentes terapéuticos (tales como un agente contra la obesidad, un neutracéutico contra la obesidad, o un supresor del apetito, incluyendo uno cualquiera o más de los ejemplos específicos listados anteriormente) para uso en la promoción de la saciedad, reducción del apetito, manejo del peso, combatir la obesidad, manejo del nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, reducir el colesterol en la sangre, o combatir el síndrome metabólico de un sujeto, en el que al sujeto se administra una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención. De modo similar, la invención incluye una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para uso en la promoción de la saciedad, reducción del apetito, manejo del peso, combatir la obesidad, manejo del nivel de glucosa en la sangre, combatir la diabetes, reducir el colesterol en la

sangre, o combatir el síndrome metabólico de un sujeto, en el que al sujeto se administran uno o más agentes terapéuticos (tales como un agente contra la obesidad, un neutracéutico contra la obesidad, o un supresor del apetito, incluyendo uno cualquiera o más de los ejemplos específicos listados anteriormente).

5 Ejemplos

Ejemplo 1: ejemplo de composición de la invención

1. Descripción del producto

IQP-AK-102 es un producto en forma de cápsula, que contiene los siguientes ingredientes activos:

- 10 a) 40% p/p de glucomanano de konjac
- b) 24 % p/p de carragenina kappa
- c) 16 % p/p de goma xantano
- d) 20% p/p de bicarbonato de potasio

15 La composición alcanza la acción pretendida promoviendo la sensación de saciedad/llenura, lo cual de modo subsiguiente reduce la sensación de hambre y ansiedad de comida.

Los cuatro ingredientes activos en la composición: glucomanano purificado de konjac, carragenina kappa, goma xantano y bicarbonato de potasio actúan de modo sinérgico para formar una estructura de gel viscosa, espesa e indigerible, tanto en condición ácida del estómago como alcalina del intestino. Esta estructura física incrementa la distensión gástrica y retarda el vaciado gástrico, induciendo de ese modo la sensación de saciedad o llenura. La formación de la matriz viscosa de gel también atrapa los nutrientes y alimentos, conduciendo a una respuesta aplanada y prolongada a la glucosa después de la comida y reduce así las sensaciones de hambre y ansias de comida. Por ello la composición está indicada para tratamiento y prevención de la obesidad y para el manejo general del peso.

25 2. Ejemplos de aplicaciones/usos

2.1 Indicaciones

La composición alcanza su acción pretendida promoviendo la sensación de saciedad/llenura, lo cual de modo subsiguiente reduce la sensación de hambre y ansiedad de comida. La composición es para el tratamiento y prevención de la obesidad y para el manejo general del peso.

2.2 Dosificación recomendada

Cada cápsula de la composición contiene 250 mg de glucomanano purificado de konjac, 150 mg de carragenina kappa, 100 mg de goma xantano y 125 mg de bicarbonato de potasio. La dosificación recomendada de la composición es la ingestión de dos cápsulas con un vaso lleno de agua (aproximadamente 250 ml), 30 minutos a 60 minutos antes de las comidas principales (tres comidas/día).

Ejemplo 2: prueba de índice de hinchamiento

La medición del índice de hinchamiento es ejecutada en un sistema *in vitro* que imita la condición gástrica *in vivo*, de acuerdo con el método modificado de índice de hinchamiento de la European Pharmacopeia (Ph Eur. 2.8.4). La condición gástrica *in vitro* puede ser simulada

usando fluido gástrico simulado sin enzimas, hecho mediante disolución de 2.0 g de NaCl en 7 ml de HCl concentrado seguido por dilución con agua destilada hasta 1000ml (véase USP).

- 5 A un cilindro de medición (modelo de prueba) se añade 1 ml de alcohol absoluto, 0.05 g de material de prueba y 25 ml de solución de fluido gástrico simulado. Se agita el modelo de prueba y se incuba. Se observarán dos capas distintas, y el volumen de la capa de gel demuestra la capacidad de hinchamiento del material de prueba.

El índice de hinchamiento puede ser obtenido por el volumen en mililitros ocupado por el peso conocido de material de prueba, después de incubar a temperatura ambiente por cuatro (4) horas, es decir:

- 10 Cálculo del índice de hinchamiento (ml/g) = volumen registrado/peso de muestra, para los tres modelos de prueba.

La capacidad relativa de hinchamiento (como porcentaje) puede ser obtenida con la relación del volumen de hinchamiento de la muestra probada a la composición, es decir:

- 15 Cálculo de la capacidad relativa de hinchamiento = (volumen de hinchamiento de la muestra probada/volumen de hinchamiento de la composición) x 100%, para los tres modelos de prueba.

La tabla 1 muestra los datos de índice de hinchamiento de la composición de IQP-AK-102 en fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado, respectivamente que asemejan las condiciones de estómago e intestino.

- 20 Tabla 1

Material de prueba	Condición de prueba	Índice de hinchamiento (ml/g)	Veces**
IQP-AK-102	pH 1.2	> 120	> 80
	pH 6.8	> 250	> 150

**Veces = volumen de gel formado/volumen de material de prueba

~Volumen de polvo = masa del material de prueba/densidad aparente del material de prueba

Ejemplo 3: capacidad relativa de hinchamiento de composición ejemplo de la invención

La Tabla 2 muestra el promedio de volumen de hinchamiento (ml) para las diferentes muestras de prueba. En la FIG. 1 se mostró una capacidad relativa de hinchamiento.

Tabla 2

Muestra de prueba	Promedio de volumen de hinchamiento (ml)
25 mg de glucomanano (G) + 25 mg KHCO ₃	1.25
15 mg de carragenina kappa (KC) + 25 mg KHCO ₃	2.67
10 mg de goma xantano (X) + 25 mg KHCO ₃	0.00

25 mg de bicarbonato de potasio (KHCO_3)	0.00
IQP-AK-102 (25 mg de G + 15 mg de KC + 10 mg de X + 25 mg de KHCO_3)	25.00