



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 484**

51 Int. Cl.:
A61K 31/718 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06726178 .4**

96 Fecha de presentación : **04.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1871394**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **Composición anti-inflamatoria y/o analgésica para el intestino que comprende maltodextrinas ramificadas.**

30 Prioridad: **18.04.2005 FR 05 03852**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

73 Titular/es: **ROQUETTE FRERES**
14 rue Saint-Georges
Lotissement "Levillage"
F-59190 Morbecque, FR

72 Inventor/es: **Wils, Daniel;**
Deremaux, Laëtitia y
Saniez, Marie-Hélène

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 356 484 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición anti-inflamatoria y/o analgésica para el intestino que comprende maltodextrinas ramificadas.

5 La presente invención se refiere a una composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino, enriquecida en fibras, caracterizada porque comprende maltodextrinas ramificadas.

10 Las Enfermedades Inflamatorias Crónicas del Intestino (o MICI) reagrupan particularmente dos afecciones distintas: la Recto-Colitis Ulcero-Hemorrágica (RCH) y la Enfermedad de Crohn. Estas dos enfermedades, totalmente distintas y a la vez emparentadas, se caracterizan por lesiones inflamatorias más o menos difusas del intestino, debidas particularmente a un estado de hiperactivación del sistema inmunitario del intestino cuyo origen se desconoce.

15 Su expresión es esencialmente digestiva con diarrea, dolores abdominales, adelgazamiento, e inflamación de los tejidos.

20 La frecuencia de las MICI está en progresión desde los últimos decenios. Esto se explica en parte por los progresos técnicos realizados que permiten diagnosticar más fácilmente las enfermedades, pero parece sobre todo que el cambio de los hábitos alimentarios interviene en la evolución de estas enfermedades, del mismo modo que las alergias alimenticias, la obesidad y otras “enfermedades de la civilización”.

Desde hace algún tiempo, se ha prestado un interés considerable a la asociación de regímenes alimentarios adaptados a los tratamientos terapéuticos más clásicos.

25 Los prebióticos y los probióticos son estudiados más particularmente para entrar en la dietética de las personas afectadas por estas enfermedades, permitiendo mejorar sus condiciones de vida y jugar un papel importante en cuanto al aspecto preventivo de estos problemas.

Más particularmente, se reconoce que el aporte de fibras apropiadas en la alimentación tiene un efecto benéfico sobre la salud, ejerciendo estas fibras un efecto protector en las inflamaciones del colon.

30 Estas fibras se clasifican generalmente en dos categorías: las fibras solubles y las fibras insolubles.

35 Las fibras solubles, como la pectina y la inulina, no digeribles por las enzimas del hombre, son fermentadas por la flora bacteriana intestinal. Esta fermentación libera ácidos grasos de cadena corta en el colon, que tienen por efecto disminuir el pH de éste y como consecuencia limitar el desarrollo de bacterias patógenas.

40 Las fibras insolubles, como la celulosa, los almidones resistentes, las fibras de maíz (bagazo) o de soja, tienen un papel esencialmente mecánico en el tracto gastro-intestinal. Las mismas son sólo muy poco fermentadas por la flora intestinal y contribuyen a la reducción del tiempo de tránsito intestinal por efecto de lastre.

45 De los numerosos estudios tendentes a demostrar la importancia del régimen alimentario en la prevención de la inflamación del colon, se deduce que existe una relación entre los azúcares complejos (polisacáridos, almidón) y la buena fisiología del colon.

Son particularmente los almidones resistentes, no digeridos en el intestino delgado, los que presentan gran interés para la salud del colon.

50 Sin embargo, queda todavía mucho trabajo por realizar, a fin de modificar la composición de los alimentos en almidones resistentes sin cambiar sus propiedades organolépticas.

Desde 1997, KANAUCHI *et al* describen los efectos de productos alimenticios a base de cebada germinada sobre las colitis o las diarreas inducidas en los animales de laboratorio (en Biosci. Biotech. Biochem. 1997, 61, 449-454 y en J. Gastroenterol. 1998, 33, 179-188).

55 Pero a partir de estos últimos años, los especialistas de estas patologías se han vuelto más bien hacia los “alimentos cólicos”, y más particularmente los prebióticos.

Estos prebióticos se definen como fertilizantes de bacterias benéficas para la salud que colonizan el colon.

60 Los prebióticos son ingredientes funcionales presentes en numerosas plantas comestibles y en numerosos productos alimenticios.

65 Los compuestos clásicamente clasificados en los prebióticos son los fructooligosacáridos y los transgalactooligosacáridos, pero también la lactulosa, los isomaltooligosacáridos, los oligosacáridos extraídos de la soja, los xilooligosacáridos, etc.

ES 2 356 484 T3

Las dianas de sus efectos funcionales son la flora cólica que los fermentan y para la cual sirven de sustratos específicos y selectivos, la fisiología gastrointestinal y en particular las funciones aseguradas por el intestino grueso, el sistema inmunitario, la biodisponibilidad de los minerales y el metabolismo de los lípidos.

5 Entre la flora cólica benéfica cuyo crecimiento es favorecido por los prebióticos, se citan sobre todo las bifidobacterias y los lactobacilos.

Los lactobacilos presentan la ventaja de conducir a una disminución del pH del medio por producción de ácido láctico, impidiendo esta disminución del pH el crecimiento de floras patógenas tales como las proteobacterias o las enterobacterias, agentes causales de patologías como la enfermedad de Crohn o ciertas colitis ulcerosas.

Las bifidobacterias se describen particularmente por su producción de actividades enzimáticas de tipo glucosidasas, que favorecen la liberación de flavonoides con efectos anti-mutágeno y anti-oxidante.

15 Las enfermedades inflamatorias y su tratamiento respectivo son objeto de investigaciones activas. Se han elaborado unos modelos experimentales de inducción de colitis, tales como la inducción de colitis por administración de una solución que contiene un alérgeno (TriNitroBenceno-Sulfonato o TNBS) en etanol en la rata o el ratón de laboratorio.

20 El etanol permite la destrucción de la barrea constituida por la mucosa intestinal y favorece así la penetración del TNBS en la pared intestinal, provocando el TNBS necrosis agudas, a menudo transmurales, probablemente debidas a daños por oxidación.

Este modelo está ideado para estudios de hipersensibilidad localizada del colon, y es particularmente apropiado por el hecho de que las inflamaciones provocadas por este modelo son sensibles a los medicamentos administrados en el marco de las MICI.

Se han propuesto y ensayado varias composiciones anti-inflamatorias de intestino gracias a este modelo animal.

30 Los fructooligosacáridos (FOS) son unos polímeros de unidades fructosa con cadenas cortas que no son hidrolizados en el intestino delgado del hombre, pero son degradadas por la flora residente del colon.

Los FOS inducen principalmente el crecimiento de los lactobacilos y de las bifidobacterias endógenas del intestino en el hombre y los animales.

35 Además, la fermentación de los FOS induce una disminución del pH del colon, induce la producción de ácidos grasos volátiles, de los lactatos, y aumenta accesoriamente la producción de butiratos.

40 En su revista publicada en 2003 en American Society for Nutritional Sciences, Vol. 133, 21-27, C. CHERBUT *et al* describen el efecto preventivo de los FOS en la inflamación intestinal inducida por el TNBS en la rata de laboratorio.

Los efectos protectores de los FOS se miden por el seguimiento del índice macroscópico de deterioro del colon (investigación visual de las necrosis y de las úlceras provocadas por el TNBS) y la medición de la actividad mieloperoxidasa (enzima específica de los gránulos neutrófilos polinucleares, marcador de la inflamación intestinal).

45 Se demuestra así en este artículo que los FOS reducen de manera significativa la inflamación intestinal, permitiendo limitar los daños intestinales (necrosis y úlceras), disminuyen la actividad de mieloperoxidasa, y disminuyen asimismo la pérdida de peso inducida por el TNBS.

50 Por otra parte, C. CHERBUT *et al* demuestran asimismo que los FOS tienen realmente un efecto prebiótico, es decir son capaces de estimular el crecimiento intestinal de bacterias benéficas en el colon, en este caso las bacterias lácticas y butíricas, lo cual conduce a una disminución del pH del colon.

El mecanismo de protección de los FOS no se ha explicado claramente.

55 Se ha propuesto, en la solicitud de patente US 2004/0219157, que los FOS estimularían la homeostasis de parámetros inmunológicos no específicos y estimularían el crecimiento de sub-poblaciones de linfocitos.

60 Se supone asimismo que las bacterias lácticas, cuyo crecimiento es estimulado por los FOS, son antagonistas de las bacterias patógenas, cuyo desarrollo bloquean por la producción de sustancias antimicrobianas y por disminución del pH del colon.

Las bacterias lácticas pueden adherirse asimismo a las paredes intestinales e impedir así la colonización por estas mismas bacterias patógenas.

65 Por otra parte, los FOS actúan asimismo sobre la disminución del pH del colon por la producción inducida de los ácidos láctico y butírico.

Sin embargo, este efecto de acidosis intestinal no sólo presenta ventajas.

ES 2 356 484 T3

En la solicitud de patente internacional WO 04/026316, se describe en efecto que esta acidosis, particularmente favorecida por el crecimiento de las bacterias lácticas, acaba por provocar una erosión de la mucosa cólica, aumentando el riesgo de colitis ulcerosas.

5 Por otra parte, la acumulación del ácido láctico en el colon puede tener asimismo como consecuencia la difusión de las cantidades excedentarias en la sangre, provocando así una acidosis metabólica.

La inulina, pero asimismo los FOS, adolecen del inconveniente de ser fermentados muy rápidamente en el colon, y pueden conducir así a desequilibrios en la población microbiana que perjudican su efecto protector del colon.

10 Para compensar este efecto nefasto, se propone en dicha solicitud de patente WO 04/026316 asociar a los FOS un polisacárido caracterizado por su lenta fermentación en el colon, en este caso la polidextrosa.

15 La polidextrosa se sintetiza por polimerización aleatoria de la glucosa en presencia de sorbitol, de un catalizador ácido adecuado (tal como el ácido cítrico) y a temperatura elevada.

La polidextrosa se utiliza en gran escala en la alimentación como agente de carga y como ingrediente con aporte bajo de calorías. La polidextrosa no es digerida ni absorbida en el intestino delgado, y una parte importante se recupera en las heces.

20 Lo que la solicitud de patente WO 04/026316 enseña sobre todo, es la utilización de la polidextrosa para impedir los efectos de acidosis inducidos por los desequilibrios provocados en la población microbiana del colon, particularmente por los inducidos por agentes prebióticos tales como la inulina y los FOS.

25 La polidextrosa favorecería así el consumo de ácido láctico por unas floras específicas, compensando su sobreproducción inducida por los FOS.

De todo lo expuesto anteriormente, se deduce que no existe, según le consta a la compañía solicitante, una composición polisacarídica única que satisfaga todas las exigencias de una composición protectora eficaz del intestino.

30 La presente invención tiene por lo tanto por objetivo evitar los inconvenientes de la técnica anterior.

La compañía solicitante ha descubierto así que la incorporación de maltodextrinas ramificadas permitía conciliar ventajosamente todos los objetivos considerados hasta ahora como inconciliables, imaginando y elaborando, a costa de numerosas investigaciones, una composición nueva anti-inflamatoria y/o analgésica del colon enriquecida en fibras, que responde a todos los criterios citados anteriormente, a saber un efecto protector de la mucosa cólica, una disminución moderada del pH del colon, una producción favorecida de las bacterias propiónicas y butíricas, y en menor medida de las bacterias lácticas.

40 La invención tiene por lo tanto por objeto unas maltodextrinas ramificadas que presentan entre 15 y 35% de enlaces glucosídicos 1→6, un contenido de azúcares reductores inferior a 20%, un índice de polimolecularidad inferior a 5 y una masa molecular numérica Mn como máximo igual a 4.500 g/mol para su utilización en un procedimiento de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

45 Por maltodextrinas ramificadas, se entienden en el sentido de la presente invención las maltodextrinas descritas en la patente EP 1 006 128 de la cual es titular la compañía solicitante.

Todas las composiciones de maltodextrinas ramificadas descritas en la patente EP 1 006 128 son apropiadas para la preparación de composiciones anti-inflamatorias y/o analgésicas del intestino de acuerdo con la invención.

50 Según una variante preferida, éstas presentan un contenido de azúcares reductores comprendido entre 2 y 5%, y un peso molecular numérico Mn comprendido entre 2.000 y 3.000 g/mol.

55 Las maltodextrinas ramificadas presentan una tasa de fibras totales superior o igual a 50% en seco, determinada según el procedimiento AOAC n° 2001-03 (2001).

La invención tiene por objeto una composición enriquecida en fibras para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, caracterizada porque comprende como principio activo las maltodextrinas ramificadas.

60 Una composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino enriquecida en fibras según la invención comprende 0,5 a 20%, preferentemente 5 a 10% en peso seco de dichas maltodextrinas ramificadas de manera que constituya un aporte de fibras y un efecto protector del colon suficiente.

65 Por debajo de 0,5% en peso de maltodextrinas ramificadas en la composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino de acuerdo con la invención, el aporte de fibras es insuficiente para alcanzar un efecto detectable.

Estas maltodextrinas ramificadas presentan un carácter de indigeribilidad que tiene como consecuencia impedir su asimilación a nivel del intestino delgado.

ES 2 356 484 T3

Las mismas presentan una fuente de fibras indigeribles, benéficas para el metabolismo y para el equilibrio intestinal.

5 Su contenido elevado en enlaces glucosídicos 1-6 les confiere en efecto unas propiedades prebióticas muy particulares: de hecho, se ha encontrado que las bacterias butirógenas, lácticas o propiónicas metabolizan estos compuestos altamente ramificados.

10 Estas maltodextrinas ramificadas favorecen asimismo el desarrollo de las bacterias bifidógenas en detrimento de las bacterias indeseables, y favorecen así asimismo la expresión de las actividades α y β -glucosidasas.

10 La composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino de acuerdo con la invención permite estimular en un factor de 2 a 10, preferentemente 3 a 8, las actividades enzimáticas α y β -glucosidasas del contenido cecal y de las deposiciones, como se ilustrará más adelante.

15 De ello resultan unas propiedades sumamente benéficas para la salud del consumidor.

20 Por otra parte, el consumo de las maltodextrinas ramificadas de la composición anti-inflamatoria y/o analgésica de acuerdo con la invención por los microorganismos del colon conducirá a rebajar en 0,5 a 1 unidad el pH del contenido cecal, intestinal y fecal, lo cual traduce un crecimiento equilibrado de dichos microorganismos.

20 La utilización de la composición anti-inflamatoria y/o analgésica de acuerdo con la invención permite asimismo aumentar la producción de ácidos orgánicos volátiles en el ciego, ácidos orgánicos seleccionados de entre el grupo constituido por ácido acético, butírico y propiónico, preferentemente los ácidos propiónico y butírico.

25 El efecto protector de la mucosa cólica se demuestra particularmente en el animal después de administración de TNBS y se traduce por resultados notables, como se ilustrará más adelante.

30 Los animales continúan alimentándose normalmente, y están protegidos significativamente contra la inflamación necrosante inducida por el TNBS, como lo demuestra la disminución de la actividad mieloperoxidasa (o MPO), dosificada en el epitelio intestinal.

En efecto, esta actividad de MPO traduce la infiltración de los neutrófilos en los fagosomas y el espacio extracelular, y permite cuantificar el proceso de inflamación con el cual está correlacionada directamente.

35 La composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino de acuerdo con la invención permite entonces disminuir en un 5 a 40%, preferentemente en un 7 a 35%, la actividad de mieloperoxidasa del epitelio intestinal.

40 Este efecto traduce de manera significativa el efecto protector de dichas composiciones contra la inflamación intestinal, permitiendo contemplar la preparación de composiciones anti-inflamatorias y/o analgésicas del intestino que mejoran el bienestar de los enfermos, tanto en el hombre como en los animales.

Por otra parte, se ha descubierto que las maltodextrinas ramificadas de acuerdo con la invención no generaban diarreas osmóticas incluso a dosis importantes.

45 El fenómeno de diarreas osmóticas se observa durante el consumo de carbohidratos fermentables de peso molecular bajo, tales como por ejemplo la lactulosa y los fructooligosacáridos.

50 Este fenómeno se traduce por un aumento del contenido de agua de las deposiciones como reacción a un aumento de la osmolaridad del contenido fecal, pudiendo llegar este aumento del contenido de agua hasta la aparición de diarreas. De manera sorprendente e inesperada, las maltodextrinas ramificadas de acuerdo con la invención no generan este fenómeno aunque sean fermentables.

55 En alimentación, la composición anti-inflamatoria y/o analgésica del intestino de acuerdo con la invención puede presentarse en una forma lista para su empleo, o incluso en forma de bebida, como un zumo de frutas, una sopa, o incluso en forma de yogures o incorporada en los cereales del desayuno.

60 Dicha composición puede utilizarse por otra parte en los animales y más particularmente en el gato, el perro, el cerdo, el conejo u otros animales de producción que son sensibles a la inflamación intestinal, animales que presentan una disminución de su inmunidad.

Esta composición puede proponerse asimismo para el complemento alimenticio de las personas que padecen MICI, pero también para las personas que padecen el síndrome de intestino irritable, personas que padecen diarrea del viajero, y dolores abdominales cuya etiología es a menudo desconocida.

65 En farmacia, una composición anti-inflamatoria y analgésica del intestino de acuerdo con la invención puede comprender las maltodextrinas ramificadas y por lo menos otro principio activo, en una proporción en función de la naturaleza del principio activo considerado.

ES 2 356 484 T3

Preferentemente, este otro principio activo es un agente anti-inflamatorio del intestino.

En el tratamiento de las MICI, por ejemplo, se pueden proponer dos tipos de tratamientos:

- 5 - un tratamiento con ayuda de medicamentos derivados de compuestos salicilados como la sulfasalazina o sus derivados tales como los 5-aminosalicilatos (5-ASA),
- un tratamiento a base de medicamentos de la familia de los corticoides como la cortisona o la prednisolona.

10 Un modo de realización de la invención se refiere a una composición tal como la descrita anteriormente que comprende las maltodextrinas ramificadas, caracterizada porque comprende además por lo menos un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por la sulfasalazina y sus derivados y los corticoides.

15 Según un modo particular de realización, la invención se refiere a una composición tal como la descrita anteriormente que comprende las maltodextrinas ramificadas, que comprende además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por la sulfasalazina y sus derivados, caracterizada porque la relación en peso de maltodextrinas ramificadas y peso de sulfasalazina o de uno de sus derivados está comprendida entre 2 y 30.

20 Un modo particular de realización de la invención se refiere a una composición tal como la descrita anteriormente que comprende las maltodextrinas ramificadas, que comprende además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por los corticoides, caracterizada porque la relación entre el peso de maltodextrinas ramificadas y el peso de corticoide está comprendida entre 2 y 250.

25 Típicamente, una composición según la invención se puede presentar en forma líquida, en polvo, en jarabe, en supositorio, en comprimido o en tableta.

Un modo de realización de la invención se refiere a un kit para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, que comprende:

- 30 a) una primera composición tal como la descrita anteriormente que comprende las maltodextrinas ramificadas; y
- b) una segunda composición que comprende un agente anti-inflamatorio del intestino.

35 Un modo de realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir las inflamaciones del intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino que comprende la administración a un individuo de una cantidad terapéutica suficiente de maltodextrinas ramificadas.

40 Un modo particular de realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir las inflamaciones del intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino que comprende la administración a un individuo o a un animal de una composición tal como la descrita anteriormente que comprende las maltodextrinas ramificadas.

45 Las composiciones descritas anteriormente que comprenden maltodextrinas ramificadas se podrán administrar ventajosamente a un individuo o a un animal en combinación con una segunda composición que comprende un agente anti-inflamatorio del intestino. Durante el tratamiento, las dos composiciones se podrán administrar de manera concomitante o de manera espaciada en el tiempo. El modo de administración de la segunda composición es función del agente anti-inflamatorio del intestino utilizado.

50 Un modo particular de realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir las inflamaciones del intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino que comprende la administración concomitante o espaciada en el tiempo de las dos composiciones descritas en el kit descrito anteriormente.

55 Un modo de realización de la invención es la utilización de maltodextrinas ramificadas para la fabricación de una composición o de un kit para tratar o prevenir las inflamaciones del intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino.

60 Entre las enfermedades y los dolores que se pueden tratar o prevenir, se pueden citar la enfermedad inflamatoria crónica del intestino, el síndrome de intestino irritable, la diarrea del viajero o los dolores abdominales. Entre las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino se pueden citar la recto-colitis ulcero-hemorrágica y la enfermedad de Crohn.

65 En cuanto al papel analgésico de la composición de la invención, se estima en relación con la expresión de los receptores PPAR γ y MOR.

Los PPAR γ (o “*Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ* ”) forman parte de la familia de los receptores nucleares. Los mismos son activados particularmente por los ácidos grasos y están implicados en la transducción de las

ES 2 356 484 T3

señales metabólicas y nutricionales en respuestas transcripcionales. Los mismos juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal.

5 Es conocido por el experto en la materia que los PPAR γ están fuertemente implicados en la regulación de la inflamación del colon. Los mismos se expresan también en el caso de los cánceres del colon y su activación inhibe el crecimiento celular y la diferenciación celular.

10 Los MOR (o “ μ Opioid Receptor”) se encuentran en el sistema nervioso central y periférico y pueden estar presentes particularmente en el colon. La principal función de los MOR es la función analgésica. La segunda función es la inhibición de la movilidad intestinal. Los MOR están implicados asimismo en la regulación de la inflamación intestinal.

15 Como se ilustrará más adelante, se debe observar que la composición de la invención permite aumentar en un factor de 1,2 a 3, preferentemente un factor de 1,6 a 2, la actividad de los *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* γ (PPAR- γ).

20 De la misma manera, la composición de la invención permite aumentar el número de los “ μ Opioid Receptor” (MOR) en un factor de 1,2 a 10, preferentemente en un factor de 2,5 a 7,5, y más preferentemente todavía en un factor de 4 a 5.

Por último, dicha composición está particularmente adaptada a los individuos estresados cuyo estrés se manifiesta a nivel digestivo.

25 La invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de la lectura de los ejemplos siguientes y que deben considerarse como ilustrativos y no limitativos.

Ejemplo 1

30 Se estudia en la rata de laboratorio el efecto en su alimentación de las composiciones que comprenden maltodextrinas ramificadas de la invención (MDB) o glucosa (testigo) asociadas con fibras insolubles (bagazo de maíz o celulosa), en la protección de su mucosa cólica después de la administración de TNBS.

35 La asociación de las fibras solubles (en este caso los bagazos de maíz) con las MDB de la invención se realiza de manera que se imite el aporte en fibras de los productos de tipo cereal en la alimentación según las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

40 Además, se han seleccionado los bagazos de maíz por su riqueza en carotenoides y en polifenoles (particularmente en ácidos fenólico y ferúlico).

Las maltodextrinas ramificadas de la invención seleccionadas en este ejemplo presentan entre 15 y 35% de enlaces glucosídicos 1 \rightarrow 6, un contenido de azúcares reductores comprendido entre 2 y 5%, un índice de polimolecularidad inferior a 5 y una masa molecular media numérica Mn comprendida entre 2000 y 3000 g/mol:

45

Azúcares reductores	2,3
Mn (g/mol)	2.480
Mw (g/mol)	5.160
Enlace 1,2 (%)	10
Enlace 1,3 (%)	12
Enlace 1,4 (%)	49
Enlace 1,6 (%)	29

50

55

Las mismas presentan además una tasa de fibras totales de 90% en seco, determinada según el procedimiento AOAC (N° 2001-03).

60 Se reparten 64 ratas OFA de origen Sprague Dawley en 8 grupos que reciben cada uno en su alimentación y en su bebida un régimen particular cuya composición se proporciona en la tabla I siguiente.

65 La glucosa y las maltodextrinas ramificadas están presentes en la bebida de la ración alimenticia a razón de 5% en peso/peso. La celulosa y los bagazos están presentes en el alimento de la relación alimenticia a razón de 5% en peso/peso.

ES 2 356 484 T3

TABLA I

Grupo	Producto ensayado en la bebida	Producto ensayado en el alimento	Inyección intra-rectal
1	Glucosa	Celulosa	NaCl
2	MDB	Celulosa	NaCl
3	Glucosa	Bagazo	NaCl
4	MDB	Bagazo	NaCl
5	Glucosa	Celulosa	TNBS
6	MDB	Celulosa	TNBS
7	Glucosa	Bagazo	TNBS
8	MDB	Bagazo	TNBS

Después de una semana de cuarentena en el curso de la cual los animales reciben una alimentación estándar y agua potable, las ratas consumen el alimento y la bebida según el régimen alimentario descrito en la tabla 1 durante 20 días.

Posteriormente los animales se dejan en ayunas durante 24 horas.

El D₂₁, los animales se tratan por inyección intrarrectal con los productos preconizados en la tabla I.

Los animales de los grupos 5 a 8 reciben una inyección intrarrectal de 500 μ l de TNBS diluida en etanol al 40% Gay Lussac, mientras que los grupos 1 a 4 reciben una inyección intrarrectal de 500 μ l de NaCl al 9%.

El TNBS se inyecta a la dosis de 10 mg/kg de peso corporal y por día.

Esta dosis es conocida por producir una reacción inflamatoria severa pero reversible.

La evolución ponderal de los animales se sigue los 3 días siguientes a la inyección.

El D₂₄ los animales se sacrifican por asfixia con CO₂.

Los animales se pesan, y a continuación, después de la autopsia, se extirpa el colon, se vacía y se pesa.

Se observa a continuación a simple vista y se le atribuye un índice de Wallace.

Se dosifica asimismo la actividad mieloperoxidasa (o MPO) en el epitelio intestinal.

Esta actividad traduce la infiltración de los neutrófilos en los fagosomas y el espacio extracelular, y permite cuantificar el proceso de inflamación, con el cual está correlacionada directamente.

El índice de Wallace se establece utilizando la escala de Wallace tal como se presenta en la tabla II siguiente.

TABLA II

Índice	Observaciones macroscópicas
0	Ausencia de daños.
1	Hiperemia. Sin úlcera.
2	Hiperemia y espesamiento de la mucosa. Sin úlcera.
3	Una úlcera sin espesamiento de la mucosa.
4	Dos o más sitios de ulceración o de inflamación.
5	Dos o más sitios de ulceración o de inflamación o un sitio de ulceración/inflamación que se extiende sobre más de 1 cm a lo largo de la longitud del colon.
6 y +	Si los daños cubren más de 2 cm de la longitud del colon, el índice se aumenta en 1 por cada centímetro lesionado suplementario.

ES 2 356 484 T3

En cuanto a la dosificación de la actividad de MPO, requiere una preparación del colon según el protocolo siguiente.

Se disponen los fragmentos de colon en suspensión en 6 ml de tampón bromuro de hexa-decil-trimetil-amonio (0,5% de HTAB en un tampón fosfato 50 mM, pH 7,0). Se trituran y homogeneizan los fragmentos así tratados con ayuda de un Polytron durante 10 s. Se trata cada muestra por ultrasonidos con ayuda de un aparato de marca VIBRA CELL de 500 vatios de la compañía Sonics & Materials Inc. Danbury Connecticut, USA (potencia del convertidor de 500 vatios y potencia disipada en la sonda de 30% -o sea 150 W/cm², pulsador en posición 2- es decir 66% de segundo).

Los sonicados sufren a continuación 3 ciclos de congelación-descongelación antes de ser tratados de nuevo por ultrasonidos en las mismas condiciones. Se centrifugan las muestras a continuación durante 15 minutos a 10.000 g a 4°C.

Se recupera el sobrenadante para la dosificación de la MPO. La determinación de la actividad de MPO está basada en una oxidación de un donante de hidrógeno artificial dependiente del peróxido de hidrógeno (guayacol) que, en su forma oxidada, se vuelve anaranjado.

El seguimiento de la densidad aparente a 470 nm y a 30°C proporciona los valores de actividades (expresadas en Unidades de absorbancia/minuto/gramo de colon). El conjunto de los resultados obtenidos se presentan en las tablas III y IV siguientes (valores expresados como la media de los resultados de las mediciones efectuadas sobre los 8 animales de cada grupo \pm desviación tipo).

TABLA III

Lote	D0	D7	D14	D20	D21	D22	D23	D24
1	140,5 7,4	\pm 199,6 \pm 13,6	259,0 19,6	\pm 308,2 \pm 14,9	275,3 15,4	\pm 301,5 \pm 15,8	306,6 15,8	\pm 316,6 \pm 16,6
2	141,3 4,9	\pm 204,1 \pm 14,2	263,3 14,1	\pm 313,2 \pm 10,9	294,4 45,4	\pm 301,7 \pm 12,7	310,7 13	\pm 320,9 \pm 12,1
3	139,0 7,1	\pm 199,2 \pm 14,5	257 17,7	\pm 312,6 \pm 19,9	280,8 18,8	\pm 310,1 \pm 18,5	316,9 18,6	\pm 327,1 \pm 20,9
4	138,9 4,6	\pm 199,1 \pm 11,5	258,9 17,2	\pm 305,6 \pm 17,8	274,5 16,7	\pm 299,2 \pm 15,0	305,1 16,0	\pm 315,3 \pm 16,0
5	140,2 10,3	\pm 200,6 \pm 13,4	259,4 14,5	\pm 305,8 \pm 15,4	274,7 14,8	\pm 275,9 \pm 14,4	270,0 13,0	\pm 276,8 \pm 20,9
6	147,2 9,3	\pm 211,4 \pm 19,4	270,6 23,8	\pm 317,3 \pm 22,7	280,9 22,1	\pm 288,5 \pm 22,0	287,4 26,6	\pm 296,6 \pm 28,6
7	145,9 14,6	\pm 208,8 \pm 24,2	266,1 31,7	\pm 314,7 \pm 34,0	281,9 31,2	\pm 285,4 \pm 37,0	275,0 38,8	\pm 286,7 \pm 40,7
8	144,6 13,7	\pm 208,1 \pm 19,4	266,6 18,2	\pm 319,1 \pm 11,1	286,0 13,6	\pm 297,3 \pm 14,3	301,8 15,0	\pm 312,5 \pm 12,5

La evolución ponderal demuestra que, el D₂₀, todos los animales tienen el mismo peso. El D₂₁, todos los animales adelgazan porque se mantienen en ayunas antes de la inyección intrarrectal.

El D₂₂, todos los animales que se han tratado con una inyección intrarrectal de NaCl al 9% recuperan peso de manera significativa.

El grupo n° 8 es el único que ha recibido una administración que desencadena la inflamación por el TNBS cuya evolución ponderal aumenta a partir del D₂₂.

La evolución ponderal de los animales de los grupos 5, 6 y 7 únicamente aumenta moderadamente a partir de los D₂₃ y D₂₄.

La curva de peso de los animales del grupo 8, idéntica a la de los animales que no han recibido TNBS indica que estos animales han vuelto a alimentarse a partir del D₂₁. Estos animales han sido protegidos por tanto contra la inflamación necrosante inducida por el TNBS.

ES 2 356 484 T3

TABLA IV

Lote	Índices de Wallace	Peso de los cólonos vacíos (g)	Actividades MPO (Unidades de absorbancia/min/g)
1	$0,0 \pm 0,0$	$2,04 \pm 0,30$	$0,126 \pm 0,072$
2	$0,0 \pm 0,0$	$2,19 \pm 0,21$	$0,119 \pm 0,084$
3	$0,0 \pm 0,0$	$1,95 \pm 0,39$	$0,154 \pm 0,120$
4	$0,0 \pm 0,0$	$1,96 \pm 0,26$	$0,096 \pm 0,047$
5	$5,8 \pm 1,0$	$2,82 \pm 0,48$	$3,152 \pm 1,244$
6	$5,9 \pm 2,0$	$2,90 \pm 0,43$	$2,908 \pm 1,330$
7	$6,5 \pm 1,9$	$2,99 \pm 0,73$	$2,685 \pm 0,650$
8	$3,9 \pm 2,7$	$2,76 \pm 0,37$	$2,114 \pm 1,639$

Este resultado se confirma por la determinación del índice de Wallace. En efecto, los animales que han recibido las composiciones de acuerdo con la invención con bagazos y TNBS tienen un índice de Wallace de 3,9, a comparar con los índices medios de 5,8, 5,9 y 6,5 obtenidos para los otros grupos que han recibido TNBS.

Este índice medio de 3,9 indica un nivel de inflamación significativamente más bajo para los animales del grupo 8.

Los resultados de las mediciones del peso de los cólonos demuestran en primer lugar que los animales que han recibido una inyección de TNBS presentan un colon de peso superior al peso del colon de los animales que no han sido tratados con TNBS.

Este fenómeno es debido particularmente al edema que invade la mucosa de los cólonos inflamados.

El peso medio del colon de los animales del grupo 8 se mantiene elevado con relación al peso medio de los cólonos de los animales de los grupos que no han recibido TNBS, pero el mismo sigue siendo el peso más bajo de todos los grupos de animales tratados con TNBS.

En cuanto a las mediciones de las actividades de MPO, con poca evidencia para los animales de los grupos no tratados con TNBS, parece una vez más que es el grupo 8 el que presenta la menor actividad MPO con relación a los otros grupos de animales tratados con TNBS.

Los animales del grupo 8 están por tanto significativamente protegidos contra la inflamación necrosante inducida por el TNBS.

Ejemplo 2

Se estudia en la rata de laboratorio el efecto de las maltodextrinas ramificadas de la invención (idénticas a las del ejemplo 1) y de la dextrosa (testigo) sobre la irritación del colon inducida por la administración de TNBS en ratas macho WISTAR y sobre sus eficiencias cognitivas en el ensayo de condicionamiento de evitación de un estímulo luminoso aversivo.

Este ensayo utiliza la aversión de la rata a un ambiente fuertemente iluminado. El principio es que un animal que sufre es un animal que aprende menos deprisa en el marco de un ensayo de condicionamiento.

En un primer momento, la rata aprende a dominar su ambiente luminoso aversivo en el marco de un condicionamiento operativo: el animal aprende a apoyarse sobre una palanca activa (LA) para obtener periodos de oscuridad de 30 segundos como refuerzo positivo.

El dispositivo comprende asimismo otra palanca que, cuando es accionada no permite obtener luz: palanca inactiva (LI).

El número total de apoyos activos e inactivos permite evaluar el nivel de actividad manipuladora de las ratas.

La adquisición del aprendizaje (discriminación entre las dos palancas) se evalúa comparando los números de apoyos sobre cada una de las dos palancas en fase "luz" (LA frente a LI).

Se reparten 48 ratas macho WISTAR/AF EOPS en 4 grupos que reciben en su alimentación un régimen constituido de la manera descrita en la tabla V siguiente.

ES 2 356 484 T3

TABLA V

Grupo	Régimen alimenticio	Naturaleza del tratamiento el D17
1	Dextrosa (5%)	Etanol (20%)
2	Dextrosa (5%)	TNBS - alcohol (20%)
3	MDB (5%)	Etanol (20%)
4	MDB (5%)	TNBS - alcohol (20%)

Después de un período de cuarentena en el curso del cual los animales reciben una alimentación estándar y agua potable, los animales consumen un alimento adicionado o bien con 5% de maltodextrinas ramificadas de la invención, o bien con 5% de dextrosa durante 15 días.

El D₁₅, los animales se dejan en ayunas durante 48 horas.

El D₁₇, las ratas se anestesian y reciben para 2 grupos de cada 4 (grupos 2 y 4), una administración intracólica de 500 μ l de TNBS-etanol al 20% Gay-Lussac, a razón de 3 mg/kg de peso corporal (es decir 1 mg por rata - esta dosis está reconocida para inducir el dolor asociado a una pequeña irritación intestinal).

Del D₁₇ al D₂₃, los animales continúan recibiendo los regímenes complementarios a las MDB o a la dextrosa.

El D₂₂, se realiza un ensayo cognitivo: el ensayo de Evitación de un Estímulo Luminoso Aversivo (TESLA).

Las tablas VI y VII siguientes presentan el resultado del ensayo TESLA aplicado a los animales de los diferentes grupos. La tabla VII presenta el número de apoyos totales en el curso del ensayo.

TABLA VI

Grupos	1	2	3	4
ANOVA				
F(3,41) = 0,77;	39,33 \pm	35,20 \pm	40,08 \pm	53,27 \pm
N.S.	8,63	9,43	7,43	9,72

La tabla VII presenta el número de apoyos sobre las LA y las LI.

Aunque los resultados no sean significativamente diferentes, la tabla VII muestra que las ratas que han recibido en su alimentación la MDB de la invención apoyan más sobre las palancas, y más particularmente el grupo 4 con relación al grupo 2.

TABLA VII

Grupos	1	2	3	4
Apoyos LA	10,50 \pm 1,79	9,60 \pm 2,13	10,25 \pm 1,45	12,45 \pm 1,67
Apoyos LI	9,00 \pm 2,20	8,20 \pm 2,02	6,42 \pm 1,19	7,64 \pm 1,07
Ensayo t apareado (prob. bilat.) (LA vs LI)	t = 0,73 N.S.	t = 1,63 N.S.	t = 4,60 P < 0,001	t = 5,59 P < 0,001
Significatividad				

Según la tabla VIII, únicamente los animales que han recibido la MDB de la invención, con o sin TNBS, son capaces de establecer la diferencia entre la LA y la LI, apoyándose de modo más significativo sobre la LA, demostrando así un efecto positivo del producto contra el dolor inducido por el TNBS.

El D₂₃, se sacrifican los animales; se extirpa el colon, y se examina según la escala de índices presentada por la tabla VIII siguiente.

ES 2 356 484 T3

TABLA VIII

Índice de los cólonos	Observación microscópica
0	Sin daño
1	Hiperemia localizada sin úlcera
2	Ulceración sin inflamación significativa
3	Ulceración con inflamación
4	Varios sitios de úlceras y de inflamaciones; Tamaño de las úlceras < 1 cm
5	Múltiples sitios de úlceras y de inflamaciones; Tamaño de las úlceras ≥ 1 cm

Los cólonos extirpados en los 4 grupos se fijan en el líquido fijador de Carson y se realiza una observación microscópica.

La tabla IX siguiente presenta el índice de los cólonos de dichos grupos diferentes.

TABLA IX

Grupos	1	2	3	4
ANOVA F(3,41) = 3,89; P = 0,02	2,50 ± 0,42	2,10 ± 0,41	1,17 ± 0,30	1,00 ± 0,36

El análisis estadístico (ANOVA) muestra que los índices de los cólonos del grupo 3 son significativamente inferiores a los de las ratas del grupo 1 y tienden a ser significativamente inferiores a los del grupo 2.

Los índices de los cólonos de las ratas del grupo 4 son asimismo significativamente inferiores a los del grupo 1 y tienden a ser significativamente inferiores a los del grupo 2.

La tabla X siguiente presenta el resultado de los exámenes de microscopía realizados sobre los cólonos fijados en el líquido fijador de Carson (índices macroscópicos), expresado en términos de grado medio de enteropatía (inflamaciones y necrosis/ulceraciones).

TABLA X

Grupo		1	2	3	4
Inflamación	Incidencia	12/12	12/12	12/12	12/12
	Grado medio	2,8	2,8	2,3	2,2
Necrosis/ulceración	Incidencia	11/12	9/12	12/12	12/12
	Grado medio	2,9	3,1	2,2	1,7
Inflamación+Necrosis/ulceraciones	Incidencia	12/12	12/12	12/12	12/12
	Grado medio	2,8	2,8	2,2	1,9

Los índices macroscópicos de la tabla IX son menos elevados para los animales que reciben las MDB según la invención con respecto a los animales que han recibido la dextrosa (animales testigo).

Esta observación está perfectamente correlacionada con la observación microscópica, puesto que se ha atribuido al grupo 4 el índice de 1,9, mientras que el mismo es de 2,8 para el grupo 2.

Se puede, por tanto, llegar a la conclusión de que todos los animales presentan una inflamación pero con grados de gravedad diferentes.

La enteropatía es menos severa cuando los animales han recibido las MDB de acuerdo con la invención, lo cual confirma los resultados macroscópicos enunciados anteriormente.

Estos resultados deben ponerse en relación con los resultados del ensayo de aprendizaje que demuestra que los animales que aprendían mejor estaban protegidos contra el dolor inducido por el TNBS, demostrando el carácter analgésico de la composición de acuerdo con la invención.

ES 2 356 484 T3

Ejemplo 3

Se estudia el efecto protector de las maltodextrinas ramificadas de la invención (las del Ejemplo 1) contra la inflamación intestinal del lechón, por la dosificación de la haptoglobina sanguínea.

La haptoglobina es una glicoproteína plasmática ($\alpha 2$ globulina) sintetizada por el hígado, capaz de fijar la hemoglobina. El contenido de haptoglobina se mide por el procedimiento inmunológico con ayuda de kits de diagnóstico accesibles para el experto en la materia.

El contenido sanguíneo de haptoglobina aumenta en los síndromes inflamatorios, cualquiera que sea su causa. Su cinética es lenta, de modo que su elevación atestigüa una cierta antigüedad de la inflamación.

Por el contrario, su disminución en la sangre traduce un efecto protector de la inflamación.

El ensayo se efectúa sobre un grupo de 128 lechones destetados con un peso de $7,2 \pm 1,04$ kg al comienzo del estudio, grupo que se divide en 4 lotes de 32 animales cada uno, homogéneo en peso vivo y en sexo (16 machos castrados y 16 hembras).

Los tratamientos experimentales son los siguientes (para un periodo total de 77 días):

Lote n° 1: animales testigo alimentados con una alimentación convencional.

Lote n° 2: animales que reciben la MDB según la invención a razón de 2% en peso del alimento.

Lote n° 3: animales tratados médicamente, puesto que se nutren con un alimento que contiene dos antibióticos (clorotetraciclina y espiramicina) a razón de 1.000 y 400 mg/kg respectivamente, durante el periodo de ensayo (14 días) y se nutren después nuevamente con una alimentación convencional durante el plazo restante del ensayo (15-77 días).

Lote n° 4: animales tratados médicamente, puesto que se nutren con un alimento que contiene dos antibióticos (clorotetraciclina y espiramicina) a razón de 1000 y 400 mg/kg respectivamente, durante el periodo de ensayo (14 días) y reciben después la MDB de acuerdo con la invención a razón de 2% en peso del alimento durante el plazo restante del ensayo (15-77 días).

Al final del ensayo, se efectúan extracciones de sangre sobre 6 lechones por subgrupo y se determina el contenido de haptoglobulina (expresado en mg/ml de sangre).

La tabla XI siguiente presenta los resultados obtenidos.

TABLA XI

	Lote n°1	Lote n°2	Lote n°3	Lote n°4
Contenido de haptoglobulina	5,74	1,83	4,45	4,36

Los resultados demuestran que el contenido de haptoglobulina de la sangre de los animales nutridos con la composición antiinflamatoria y analgésica del intestino enriquecida con fibras de acuerdo con la invención (lote n° 2) es significativamente más bajo que el de los animales que han recibido una alimentación convencional, lo cual traduce así un nivel de inflamación sanguínea, y por tanto sistémica, más bajo que los testigos.

En el lote n° 4, el resultado es inferior al del grupo de control, aunque no significativo. Esta disminución confirma sin embargo el efecto buscado, a saber un estatuto anti-inflamatorio inferior.

Ejemplo 4

Se estudia el efecto de las maltodextrinas ramificadas de la invención (las del ejemplo 1) sobre las fermentaciones intestinales en la rata de laboratorio.

Se reparten 40 ratas OFA de origen Sprague Dawley en 4 grupos que reciben en su alimentación un régimen alimentario cuyo detalle figura en la tabla XII siguiente.

El grupo 4 recibe una alimentación complementada por fructo-oligosacáridos (RAFTILOSE® P95 comercializado por la compañía ORAFTI).

ES 2 356 484 T3

TABLA XII

Lote	Alimento y producto ensayado
1	Alimento AO4C
2	Alimento AO4C + 10% glucosa
3	Alimento AO4C + 10% MDB
4	Alimento AO4C + 10% RAFTILOSE® P95

Después de una semana de aislamiento en el curso de la cual los animales reciben una alimentación estándar y agua potable, las ratas consumen el alimento durante 36 días.

El D₀, los animales se mantienen en ayunas durante 24 horas. La bebida se permite *ad libitum*. El D₁, se recogen las heces.

Se proporciona a los animales el régimen descrito de la tabla XII.

El D₂₈, los animales se dejan en ayunas durante 24 horas. La bebida se permite *ad libitum*.

El D₂₉, se recogen de nuevo las heces.

El D₃₆, se sacrifican los animales.

Se realiza una observación macroscópica general de los órganos. Los ciegos se atan y se extirpan. Se pesan los ciegos llenos, los contenidos cecales y los ciegos vacíos.

Se determinan el pH y la materia seca de las heces y de los contenidos cecales.

Se evalúan asimismo las actividades enzimáticas de las heces (α -glucosidasa y β -glucosidasa).

El reparto de los ácidos grasos volátiles se estudia a nivel del contenido cecal (ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico).

La tabla XIII siguiente reagrupa los datos que se refieren al peso de los ciegos llenos, el peso de los ciegos vacíos, y el pH del contenido cecal (expresados en valor medio sobre 10 animales por lote \pm desviación tipo).

TABLA XIII

Lote	Peso del ciego lleno (g)	Peso del ciego vacío (g)	PH del contenido cecal
1	5,64 \pm 0,31	0,96 \pm 0,09	6,77 \pm 0,28
2	5,78 \pm 0,78	0,93 \pm 0,11	6,75 \pm 0,18
3	8,29 \pm 1,45	1,25 \pm 0,16	6,21 \pm 0,16
4	8,68 \pm 1,08	1,44 \pm 0,21	6,49 \pm 0,20

La tabla XIII muestra que el peso de los ciegos llenos y vacíos es significativamente más importante para los animales que reciben 10% de MDB según la invención o 10% de RAFTILOSE® P95 en comparación con los animales que reciben una alimentación estándar o que contiene 10% de dextrosa.

Con relación al lote testigo, los pesos del ciego lleno de los animales que reciben 10% de MDB aumenta en un 46%, y en un 53% para los animales que reciben 10% de RAFTILOSE® P95.

Por lo que respecta al peso del ciego vacío, evoluciona en un 30% para el lote que recibe la MDB y en un 50% para el lote que recibe RAFTILOSE® P95.

Estos resultados demuestran que la MDB y el RAFTILOSE® P95 aumentan el peso del ciego y por consiguiente de la masa bacteriana cecal, así como el peso de la mucosa cecal, provocando así una protección física frente a una inflamación.

Esta tabla muestra asimismo que existe una disminución significativa del pH del control cecal para el lote que recibe MDB, traduciendo así una actividad fermentativa cecal importante.

ES 2 356 484 T3

Esta disminución del pH traduce un aumento de moléculas ácidas en favor de una disminución de moléculas básicas que presentarían un carácter más agresivo.

5 Por su parte, el RAFTILOSE® P95 no presenta estas propiedades, puesto que el pH del contenido cecal no disminuye de manera significativa.

La tabla XIV reagrupa los datos relativos al reparto de los ácidos grasos volátiles del contenido cecal.

10

TABLA XIV

15

Lote	Ácido acético (mg/g del contenido cecal)	Ácido butírico (mg/g del contenido cecal)	Ácido propiónico (mg/g del contenido cecal)
1	3,07 ± 0,68	2,33 ± 0,97	0,75 ± 0,11
2	2,88 ± 0,60	1,97 ± 0,63	0,76 ± 0,19
3	3,55 ± 0,50	2,65 ± 0,67	1,56 ± 0,32
4	3,37 ± 0,31	2,46 ± 0,56	0,99 ± 0,15

20

Esta tabla muestra que una alimentación suplementada con 10% de MDB provoca un aumento significativo del ácido propiónico del contenido cecal.

25

Este resultado se obtiene asimismo para el lote que recibe RAFTILOSE® P95, pero de manera menos acentuada.

No se aprecia ninguna diferencia significativa para la dosificación del ácido acético del contenido cecal.

30

La tabla XV reagrupa los datos relativos al pH fecal.

TABLA XV

35

Lote	D ₁ pH de las heces	D ₂₉ pH de las heces
1	6,38 ± 0,34	6,58 ± 0,40
2	6,34 ± 0,34	6,59 ± 0,29
3	6,37 ± 0,22	6,23 ± 0,47
4	6,29 ± 0,40	6,23 ± 0,47

40

45 Estos resultados no permiten constatar una disminución significativa del pH fecal en los animales que reciben la MDB, aunque se ha observado una disminución de pH cecal.

Por el contrario, el pH fecal disminuye para los animales que reciben RAFTILOSE® P95.

50 Las Tablas XVI y XVII reagrupan las actividades enzimáticas de las heces determinadas respectivamente el D₀ y el D₂₉.

TABLA XVI

55

Lote	α-glucosidasa (Uabs/min/g de heces)	β-glucosidasa (Uabs/min/g de heces)
1	3,23 ± 1,17	4,40 ± 2,86
2	3,19 ± 1,72	3,86 ± 2,03
3	3,37 ± 1,85	2,55 ± 1,11
4	3,10 ± 1,37	2,94 ± 1,19

60

En J₀ no se observa, evidentemente, diferencia significativa entre los lotes.

65

ES 2 356 484 T3

TABLA XVII

Lote	α -glucosidasa (Uabs/min/g de heces)	β -glucosidasa (Uabs/min/g de heces)
1	5,62 \pm 1,24	6,08 \pm 1,39
2	5,97 \pm 2,60	6,74 \pm 3,38
3	23,09 \pm 7,29	24,21 \pm 9,10
4	15,32 \pm 3,91	9,94 \pm 3,05

En J₂₉, las actividades glucosidasas han aumentado en gran medida por la administración de 10% de MDB. Éste es asimismo el caso para los animales que reciben 10% de RAFTILOSE® P95, pero de manera menos acentuada.

En efecto, se observan aumentos de 310% y de 298% para respectivamente la α -glucosidasa y la β -glucosidasa del lote que recibe la MB con relación al lote testigo, mientras que los aumentos son sólo respectivamente de 172 y 63% para el lote de RAFTILOSE® P95.

Las elevaciones de las actividades glucosidasas de las heces provocan la digestión cólica de los bagazos polisacáridos presentes.

Esta actividad glucosidásica elevada puede provocar así el aumento de la biodisponibilidad de ciertos polifenoles (actores importantes de la reparación de una inflamación cólica), así como la disminución del estrés oxidante.

Ejemplo 5

Se estudia el efecto de las maltodextrinas ramificadas de la invención (idénticas a las del ejemplo 1) sobre la producción de ácido butírico en la rata de laboratorio.

Se reparten 18 ratas de laboratorio FISCHER en 3 grupos que reciben en su alimentación un régimen presentado en la tabla XVIII siguiente.

El grupo 3 recibe una alimentación complementada por fructo-oligosacáridos (ACTILIGHT® comercializado por la compañía BEGHIN-MEIJL).

TABLA XVIII

Lote	Alimento y producto ensayado
1	Alimento AO4C
2	Alimento AO4C + 5% MDB
3	Alimento AO4C + 5% de ACTILIGHT®

Después de una semana de cuarentena, en el curso de la cual los animales reciben una alimentación estándar y agua potable, las ratas consumen alimento enunciado en la tabla XVIII durante 14 días.

El D₁₄, se sacrifican los animales. Se realiza una observación macroscópica general de los órganos. Se atan los ciegos y se extraen.

Se estudia la repartición de los ácidos grasos volátiles del contenido cecal.

La tabla XIX siguiente presenta los resultados obtenidos para el ácido butírico.

TABLA XIX

Lote	Ácido butírico (mg/ciego)
1	12,6 \pm 2,5
2	17,5 \pm 3,0
3	16,3 \pm 3,8

ES 2 356 484 T3

La cantidad de ácido butírico cecal aumenta para los animales que han recibido la MDB, que puede clasificarse así entre los sustratos glucídicos butirógenos en los animales.

5 El ácido butírico es un factor importante de crecimiento y de diferenciación celular, lo cual justifica la acción de protección de la MDB contra las inflamaciones del colon.

Ejemplo 6

10 Se estudia en el ratón de laboratorio el efecto de las maltodextrinas ramificadas de la invención (idénticas a las del Ejemplo 1) y de la dextrosa (testigo) sobre la producción de diversos receptores celulares implicados en la inflamación y la analgesia del intestino en el ratón de laboratorio.

15 Se reparten 20 ratones BALb/c de 7 semanas en 2 grupos.

Un grupo recibe bebida que consiste en una solución de 10% de dextrosa en agua potable, y el otro grupo recibe una solución de 10% de MDB en agua potable.

20 Los animales reciben esta bebida y el alimento para ratones estándar a discreción durante 29 días.

En J₂₉, se sacrifican los ratones y se extirpa el colon, sobre el cual se realiza el análisis de los marcadores siguientes:

- 25 - “Peroxisome Proliferator-activated receptors” (PPAR- γ)
- “ μ Opioid receptor” (MOR)

30 Para evaluar el papel de las maltodextrinas ramificadas de la invención en la regulación fisiológica de la inflamación, se aíslan los ARN totales de los cólones extraídos con ayuda del kit NucleoSpin[®] RNA II, comercializado por la compañía CLONTECH LABORATORIES Inc. Los ARN totales son retranscritos por la transcriptasa inversa en ADNc.

35 La reacción de transcripción inversa se amplifica y se cuantifica por PCR en tiempo real (APPLIED BIOSYSTEM) utilizando un cebador para PPAR γ y MOR. Los resultados se expresan en cantidad de moléculas de ARNm por molécula de ARNm del control interno de β -actina.

La tabla XX siguiente presenta las medias de los resultados obtenidos como resultado de la dosificación de los PPAR γ y de los MOR en la mucosa cólica de las ratas.

40 TABLA XX

PPAR γ		MOR	
Lote testigo 10% Dextrosa (n=6)	Lote tratado 10% MDB (n=8)	Lote testigo 10% Dextrosa (n=7)	Lote tratado 10% MDB (n=9)
5,02 \pm 1,65	8,64 \pm 2,42	0,98 \pm 0,70	4,34 \pm 3,02

50 Se observa un aumento importante de estos dos factores con la introducción en el alimento de 10% de la MDB de la presente invención durante 29 días:

- aumento en un factor de 1,72 para los PPAR γ
- 55 - aumento en un factor de 4,43 para los MOR.

Los resultados del lote tratado con 10% de la MDB son significativamente más importantes que los resultados obtenidos para el lote testigo con 10% de dextrosa ($p < 0,03$ para los PPAR γ y $p < 0,04$ para los MOR).

60 La MDB de la invención puede ser así una ayuda para la regulación de una posible inflamación mediante el mantenimiento, particularmente, de la integridad de la mucosa intestinal.

En efecto, el aumento del número de moléculas PPAR γ indica que el colon dispone de un mejor estatuto antiinflamatorio cuando los animales han consumido MDB.

65 El aumento del número de receptores al dolor MOR es por su parte sinónimo de una disminución de la sensibilidad visceral al dolor. Estos resultados están en perfecta adecuación con los del ejemplo 2, en el que se había demostrado el papel analgésico de la MDB por un efecto sobre el comportamiento cognitivo de los animales.

ES 2 356 484 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Maltodextrinas ramificadas que presentan entre 15 y 35% de enlaces glucosídicos 1→6, un contenido de azú-
cares reductores inferior a 20%, un índice de polimolecularidad inferior a 5 y una masa molecular numérica Mn
como máximo igual a 4500 g/mol para su utilización en un procedimiento para tratar o prevenir las inflamaciones del
intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino.

10 2. Maltodextrinas ramificadas según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque dichas maltodextrinas ramificadas
presentan un contenido de azúcares reductores comprendido entre 2 y 5%, y una masa molecular media numérica Mn
comprendida entre 2000 y 3000 g/mol.

15 3. Maltodextrinas ramificadas según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizadas** porque las maltodex-
trinas ramificadas presentan una tasa de fibras totales, determinada según el procedimiento AOAC nº 2001-03, superior
a 50% sobre materia seca.

20 4. Composición enriquecida en fibras para utilización en un procedimiento para tratar o prevenir las inflamaciones
del intestino y/o calmar los dolores a nivel del intestino, **caracterizada** porque comprende como principio activo las
maltodextrinas ramificadas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

25 5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque comprende 0,5 a 20%, preferentemente 5 a 10%
en peso seco de dichas maltodextrinas ramificadas.

30 6. Composición según una u otra de las reivindicaciones 4 y 5, **caracterizada** porque se presenta en forma de
bebida, de sopa, de yogur o está incorporada en los cereales del desayuno.

35 7. Composición según una u otra de las reivindicaciones 4 y 5, **caracterizada** porque comprende además por
lo menos un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por la sulfasalazina y sus derivados y los
corticoides.

40 8. Composición según una u otra de las reivindicaciones 4 y 5, que comprende además un principio activo selec-
cionado de entre el grupo constituido por la sulfasalazina y sus derivados, **caracterizada** porque la relación entre el
peso de maltodextrinas ramificadas y el peso de sulfasalazina o de uno de sus derivados está comprendida entre 2 y
30.

45 9. Composición según una u otra de las reivindicaciones 4 y 5, que comprende además un principio activo seleccio-
nado de entre el grupo constituido por los corticoides, **caracterizada** porque la relación entre el peso de maltodextrinas
ramificadas y el peso de corticoide está comprendida entre 2 y 250.

50 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizada** porque se presenta en forma líquida,
en polvo, en jarabe, en supositorio, en comprimido o en tableta.

55 11. Kit para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal que comprende:

- 60 a) una primera composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10; y
b) una segunda composición que comprende un agente anti-inflamatorio del intestino.

65 12. Utilización de maltodextrinas ramificadas tales como las descritas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
3 para la preparación de una composición o de un kit para tratar o prevenir las inflamaciones del intestino y/o calmar
los dolores a nivel del intestino.

70 13. Utilización según la reivindicación 12 para la preparación de una composición o de un kit para tratar o prevenir
la enfermedad inflamatoria crónica del intestino, el síndrome de intestino irritable, la diarrea del viajero, o los dolores
abdominales.

75 14. Utilización según la reivindicación 13, **caracterizada** porque la enfermedad inflamatoria crónica del intestino
se selecciona de entre la recto-colitis ulcero-hemorrágica y la enfermedad de Crohn.

80

85