



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 408**

51 Int. Cl.:
A23K 1/02 (2006.01)
A23K 1/00 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/308 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09290004 .2**
96 Fecha de presentación : **06.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2233015**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Composición simbiótica y su procedimiento de fabricación.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **ROSEBUD AG.**
Bahnhofstrasse 7
6300 Zug, CH

72 Inventor/es: **Allemand, Brigitte y**
Pousset, Florence

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 408 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

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición simbiótica (asociación de prebiótico y probiótico) así como a su procedimiento de fabricación.

5 TÉCNICA ANTERIOR

Desde hace muchos años, se conoce el efecto beneficioso para la salud humana o animal de la ingestión de algunos microorganismos vivos. Según la Organización de Naciones Unidas de la Alimentación y la Agricultura, estos microorganismos vivos, denominados «probióticos», ofrecen un beneficio sanitario al anfitrión cuando estos se administran en una cantidad adecuada.

10 Estos probióticos (como entre otros, las bifidobacterias) se utilizan para la fabricación de composiciones dietéticas o farmacéuticas. Algunas composiciones incluyen probióticos microencapsulados y suplementos alimenticios (vitamina C y E, proteinato de cinc, proteinato de manganeso, sulfato ferroso, proteinato de cobre, yoduro de calcio y selenita de sodio) (documento WO 2007/126990). En algunas composiciones, los suplementos alimenticios prolongan la vida de los probióticos.

15 Se reconoce, de forma general, que la ingestión de probióticos permite mantener o restaurar el equilibrio de la flora intestinal en el hombre y los animales al modificar su composición y/o su actividad, por medio de la estimulación de la proliferación de las bacterias comensales beneficiosas y la inhibición de la proliferación de las bacterias patógenas; ejercer una acción trófica sobre las células epiteliales del intestino; mejorar la tolerancia a la lactosa por liberación de β -galactosidasa; estimular la actividad inmunitaria local, en los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), y sistémica (estimulación de la actividad de los macrófagos, presentación del antígeno, producción de inmunoglobulinas y de citoquinas); ejercer una actividad antitumoral, disminuyendo la actividad de las enzimas de la flora intestinal (beta glucuronidasas, beta glucosidasas, azorreductasas y nitrorreductasas, oxidorreductasa) responsables de la transformación de sustancias pro-carcinógenas en carcinógenas, y en particular, sintetizar *in situ* vitaminas y aminoácidos, y aumentar su absorción así como la de algunos minerales.

20 Los probióticos previenen enfermedades entre las que se encuentran las infecciones gastrointestinales, las carencias nutricionales, y ofrecen unos beneficios para la salud y el bienestar del anfitrión como una mejora del tránsito gastrointestinal (mejor motilidad, disminución del tiempo de tránsito, reducción de las interacciones entre carcinógenos fecales y epitelio intestinal) y una mejora del sistema inmunitario. A modo de ejemplo, la mayoría de las bifidobacterias producen, en cantidad reducida, vitaminas (B1, B3, B6, B9, B12) y enzimas digestivas indispensables para la salud y el bienestar del anfitrión; y presentan unos beneficiosos efectos profilácticos y terapéuticos.

25 También se conoce el efecto beneficioso para la salud humana y animal de la ingestión de prebióticos, sustancias alimentarias o dietéticas generalmente compuestas por polisacáridos y oligosacáridos esencialmente no almidonados y no digestibles o alcoholes de azúcares que no se degradan y no se absorben en la parte superior del tracto digestivo, y que estimulan de forma selectiva, en el intestino, el crecimiento y la actividad de uno o de un número limitado de microorganismos vivos y beneficiosos para el anfitrión (Gibson *et al.*, J. Nutr., 1995, 125(6): 1401-12, *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of Prebiotics*). Los prebióticos se caracterizan por un reducido valor calórico del orden de 1,5 kcal/g.

30 Los prebióticos favorecen el crecimiento y el metabolismo de las bacterias comensales beneficiosas en el colon (esencialmente lactobacilos y bifidobacterias), en detrimento de las bacterias patógenas, lo que implica un reequilibrado de la composición de la flora intestinal. Los prebióticos tienen unas propiedades inmunomoduladoras locales, al nivel de la mucosa intestinal: aumentan la producción de las inmunoglobulinas, de las citoquinas y de los linfocitos T. Modifican el espesor y la composición de la mucosa epitelial del colon aumentando el número de células epiteliales calciformes y favoreciendo la aparición de mucinas más ácidas características de una mucosa intestinal estabilizada. De este modo, una flora intestinal estabilizada contribuye a la prevención de las infecciones, de los procesos oxidativos y sobre todo, mejora la función de absorción del intestino. Además, los prebióticos participan indirectamente, por medio de la flora comensal, en la absorción de minerales como el hierro, el calcio, el magnesio y el cinc, reconocidos por sus efectos beneficiosos para la salud. Algunos estudios muestran que la presencia de prebióticos, como las oligofruktosas, aumenta de forma significativa la absorción del magnesio y los depósitos de fósforo en el fémur; además, la ingestión combinada de oligofruktosas y de calcio, en una cantidad elevada, se considera como el régimen alimenticio más saludable, en particular para la solidez de los huesos y la disminución del riesgo de fracturas. Se conoce desde hace poco que los prebióticos tienen un campo de acción más amplio que el sistema gastrointestinal, es decir, la piel, el sistema urinario, el sistema respiratorio y el sistema genital femenino.

Los prebióticos (en particular los fructo-oligosacáridos alimentarios) no tienen un efecto intrínseco, por sí mismos, en el epitelio intestinal sino un efecto por medio de la flora intestinal (bacterias comensales) y de los probióticos; los prebióticos mejoran la viabilidad y favorecen la proliferación y el metabolismo *in vivo* de los probióticos.

5 Algunas asociaciones de probióticos y de prebióticos, comúnmente denominadas simbióticas, se utilizan en la alimentación o en la terapéutica, humana o animal.

10 En esas composiciones simbióticas, los prebióticos representan una fuente de energía selectiva de los probióticos. Un simbiótico ejerce a la vez una acción prebiótica y probiótica. Los simbióticos estimulan el sistema inmunitario local asociado al epitelio intestinal, y el sistema inmunitario sistémico en particular al disminuir la producción de citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF- α) lo que reduce el riesgo de infecciones. Los simbióticos aumentan el número y la diversidad de las bacterias fecales en el hombre, en particular los lactobacilos y bifidobacterias, aumentan la frecuencia de las heces en los pacientes con el síndrome de colon irritable y que padecen de estreñimiento, y reducen los dolores abdominales y los gases. Los simbióticos tienen un efecto protector frente a la formación de tumores al modificar el metabolismo de las bacterias intestinales, inducen una reducción de la concentración en β -glucuronidasa y amoniaco del contenido intestinal, disminuyen la incidencia de la formación de fositas gástricas aberrantes consideradas como factor predictivo de un tumor.

20 Sin embargo, el efecto de un simbiótico es más importante que el de un probiótico o de un prebiótico solos. Sus efectos combinados pueden ser sumativos o sinérgicos y contribuyen a una mayor eficacia de la actividad funcional intestinal, como una mejora del proceso de absorción de los nutrientes, vitaminas, minerales, aminoácidos y oligoelementos. El documento WO 2007/125558 describe por ejemplo unas composiciones simbióticas de este tipo.

No obstante, las composiciones simbióticas propuestas en el estado actual de la técnica no son del todo satisfactorias:

25 (i) En el plano nutricional, los simbióticos conocidos no incluyen más que a prebióticos no digeribles (debido a su composición casi exclusiva de fibras). Principalmente los simbióticos tienen una actividad nutricional directa en la composición y el metabolismo de la flora intestinal; tienen una actividad nutricional limitada en el anfitrión. Algunas composiciones simbióticas se describen como transportador («carrier») de sustancias bioactivas naturales o no y añadidas a la composición, para garantizar la proliferación de los probióticos durante el almacenamiento y tras la ingestión (documentos US 2007/0166433 y EP 938850).

30 (ii) Los simbióticos conocidos no son, en virtud de su procedimiento de obtención, unas formulaciones homogéneas, y por esta razón, los prebióticos se administran generalmente con los probióticos, simultáneamente por una mezcla extemporánea o al mismo tiempo (por la misma vía o por diferente vía) o secuencialmente (por la misma vía o por diferente vía: documentos WO 2007/126990 y WO 2007/785970).

40 Existe, por lo tanto, la necesidad de ofrecer una composición simbiótica homogénea que presente mejores cualidades nutricionales para los probióticos y el anfitrión, y una necesidad de mejorar los efectos beneficiosos de la composición simbiótica en la flora intestinal y la salud general del anfitrión. También existe una necesidad de mejorar la formulación de los simbióticos para una utilización variada y extensa, garantizando al mismo tiempo la protección de los microorganismos con respecto al medio exterior, antes de su llegada al lugar de acción intestinal.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere en primer lugar a una composición que comprende:

- 45
- melaza seca; y
 - unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados.

Según un modo de realización, la composición comprende además unas fibras de poliósido.

Según un modo de realización, las fibras de poliósido son unas fibras de dextrina o de maltodextrina.

50 Según un modo de realización, la composición consta de una proporción másica total de agua inferior o igual al 6%, de preferencia inferior o igual al 5%, de modo más particularmente preferente inferior al 4%.

Según un modo de realización, la composición incluye en proporciones másicas (de preferencia consiste en):

- del 10 al 50% de melaza seca, de preferencia del 15 al 45%, de modo más particularmente preferente del 20 al 40%;
- 5 - del 15 al 70% de fibras de poliósido, de preferencia del 25 al 65%, de modo más particularmente preferente del 35 al 60%; y
- del 4 al 50% de microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados, de preferencia del 10 al 40%, de modo más particularmente preferente del 20 al 30%.

10 Según un modo de realización, la melaza se selecciona de entre las melazas de remolacha, de caña, de frutas, de cereales y sus mezclas, de preferencia de entre las melazas de remolacha, de caña y sus mezclas, y de modo más particularmente preferente de caña.

15 Según un modo de realización, los microorganismos son unos microorganismos probióticos seleccionados de entre las bacterias o levaduras de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Saccharomyces*, *Kluyveromyces* y sus mezclas, y de preferencia de entre las especies *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus* y *Saccharomyces torula*.

Según un modo de realización, la composición incluye una cantidad de microorganismos vivos de al menos 10^7 , de preferencia al menos 10^7 , de forma ideal al menos 5×10^7 cfu/g.

20 La invención se refiere también a un producto alimenticio o dietético que incluye la composición tal y como se ha descrito anteriormente.

La invención se refiere también a un medicamento que incluye la composición tal y como se ha descrito con anterioridad, en forma de comprimidos, cápsulas, polvo o gránulos.

25 La invención se refiere también a un procedimiento de fabricación de una composición, que consta de la mezcla de melaza con unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados, así como de una etapa de secado.

Según un modo de realización, el procedimiento ya mencionado incluye sucesivamente:

- la mezcla de la melaza, de fibras de poliósido, y eventualmente, agua de tal modo que se obtiene una premezcla;
- 30 - el añadido de unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados en la premezcla de tal modo que se obtiene una composición intermedia; y
- el secado de la composición intermedia.

Según un modo de realización, el secado de la composición intermedia se realiza por atomización.

35 Según un modo de realización, la tasa de materia seca de la premezcla está comprendida entre el 30 y el 60%, de preferencia entre el 40 y el 50% en masa.

Según un modo de realización del procedimiento, la composición es la que se ha descrito con anterioridad.

40 La presente invención permite superar los inconvenientes del estado de la técnica. Ofrece más en particular una composición simbiótica homogénea que presenta mejores cualidades nutricionales y galénicas.

Esto se consigue gracias a la utilización de una melaza como prebiótico.

45 La melaza es un ingrediente extremadamente rico en elementos de interés nutricional, como azúcares, fibras no digeribles, minerales, oligoelementos, vitaminas y aminoácidos. La melaza presentándose en forma líquida y de alta densidad, no sería posible fabricar una composición que incluya directamente los probióticos mezclados con la melaza, puesto que los microorganismos estabilizados no sobrevivirían, debido a la presión osmótica.

Esta es la razón por la que la invención prevé utilizar los probióticos exclusivamente en forma deshidratada y encapsulada con el fin de protegerlos, y la melaza en forma desecada con el fin de evitar un deterioro de las cápsulas.

Según algunos modos de realización particulares, la invención presenta también una, o de preferencia varias, de las características ventajosas que se enumeran a continuación.

- La melaza cumple a la vez una función de prebiótico sirviendo de soporte de crecimiento a los probióticos y estimulando su actividad, una vez ingerida la composición, y directamente una función de suplemento dietético para el hombre o los animales, o farmacéutica para el hombre o los animales (aplicaciones veterinarias).
- 5
- La melaza ofrece una gran variedad de elementos de interés nutricional, como los azúcares, fibras, minerales, vitaminas, oligoelementos y aminoácidos, sin que sea necesario añadir por separado e individualmente estos elementos a la composición. De este modo, la invención resulta económica.
- 10
- La melaza transformada de acuerdo con el procedimiento de la invención permite una gran variedad de aplicaciones de las mezclas simbióticas, abriéndose a usos y modos de administración diferentes, para el hombre y los animales.
 - La melaza transformada de este modo preserva al probiótico encapsulado de la eventual alteración de los diferentes soportes en los que puede formularse (por ejemplo, leche en polvo).
 - Las sustancias activas están perfectamente homogeneizadas gracias al secado y a la mezcla coincidente.
- 15
- El simbiótico de la presente invención resuelve los problemas ya mencionados. En efecto, el simbiótico de la presente invención consta de un probiótico encapsulado conocido por sus efectos en la salud del anfitrión, y de un nuevo prebiótico, que es al mismo tiempo una fuente de energía para el probiótico asociado y una fuente de energía directa para el anfitrión puesto que contiene simultáneamente
- 20
- vitaminas, minerales, oligoelementos y aminoácidos esenciales y no esenciales, presentes de forma natural en el prebiótico y cuya absorción se ve facilitada por la combinación probiótico-prebiótico. Vitaminas, minerales, oligoelementos y aminoácidos esenciales y no esenciales son sustancias biológicamente activas, indispensables para el funcionamiento fisiológico del organismo sano o patológico, y que favorecen el estado general de salud o la salud global del hombre y de los animales. El simbiótico de la presente invención representa por su composición en vitaminas, minerales,
- 25
- oligoelementos y aminoácidos esenciales y no esenciales, así como por su reducido índice glicémico, un régimen alimenticio muy adecuado para la salud del anfitrión.
- El simbiótico de la presente invención tiene una doble acción, directa sobre la flora intestinal y directa sobre el anfitrión. Además, el simbiótico de la presente invención responde a las exigencias formuladas por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos de Salud, en el cuaderno de
- 30
- cargas para la elección de una pareja nutrimento-alimento vector, condición 6, que enuncia la prioridad de los alimentos que contienen de forma natural el nutriente.
- El simbiótico de la presente invención tiene debido a su procedimiento de fabricación una buena homogeneidad y permite la administración inmediata y simultánea de los dos componentes del simbiótico.
- 35
- La preparación del simbiótico de la presente invención implica una mezcla homogénea de los ingredientes realizada utilizando un mezclador, seguida de una deshidratación mediante atomización.
- El simbiótico de la presente invención es un polvo que presenta unas posibilidades galénicas diversas y variadas.
- La composición de acuerdo con la invención es útil para las siguientes indicaciones no terapéuticas y terapéuticas, sean preventivas, curativas o paliativas:
- 40
- En lo que se refiere a la esfera digestiva: mejoría del estreñimiento, reducción de los procesos inflamatorios de la parte inferior del tracto intestinal, reequilibrado beneficioso de la flora intestinal de las personas de riesgo (niños, personas mayores, convalecientes, enfermos) y de cualquier persona que padezca alguna carencia.
- 45
- En lo que se refiere a los resultados deportivos: estabilización de la glucemia y aumento de la glucogenólisis, aumento de las capacidades de almacenamiento de los azúcares por el músculo; mejora de la asimilación de los nutrientes; disminución de la frecuencia de calambres (debido a la concentración en magnesio); mejora de la recuperación.
- 50
- En lo que se refiere a la producción de lípidos: disminución de las concentraciones del colesterol total y LDL, aumento del HDL y mejora de la relación LDL/HDL, ayuda para luchar contra la obesidad y el riesgo ateromatoso, mejora de los signos clínicos ligados al síndrome metabólico.
 - En lo que se refiere a la inmunidad: acción estimulante de la inmunidad con disminución de la frecuencia y de la severidad de los episodios infecciosos.

- En lo que se refiere a las funciones cerebrales: mejora de las funciones mentales (juicio, memoria, organización mental, orientación en el espacio y en el tiempo) y de las funciones perceptivas (representación del cuerpo, representación espacial).
- 5 - En lo que se refiere al bienestar: disminución de las sensaciones de cansancio, mejora del carácter; reducción de los efectos de la adrenalina producida por el estrés.
- En lo que se refiere a los huesos y los cartílagos: mejora de la consolidación de los huesos tras una fractura, rigidez de las articulaciones, mejora de la artrosis y de la osteoporosis.
- 10 - En lo que se refiere al envejecimiento: acción antiedad gracias al mantenimiento del equilibrio ácido-base (debido a la concentración en potasio); acción anti-radicales (debido a la concentración en manganeso).

DESCRIPCIÓN DE MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Ahora se describe la invención más en detalle y de modo no excluyente en la siguiente descripción.

Ingredientes

- 15 La composición de acuerdo con la invención consta de la melaza seca, de preferencia de unas fibras de poliósido, así como de unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados.

Por «melaza» se entiende el co-producto constituido por el residuo meloso no susceptible de cristalización que se recoge durante la fabricación de productos azucarados (de preferencia de azúcares simples) a partir de vegetales.

- 20 Los vegetales en cuestión pueden ser de preferencia remolachas o caña (en el ámbito de la producción de sacarosa) pero también eventualmente cereales (en el ámbito de la producción de glucosa) o frutas, en particular cítricos (en el ámbito de la producción de pulpa concentrada).

- 25 Típicamente, durante la fabricación de azúcar, se extrae un jugo que se purifica mediante la cal. El jugo depurado se concentra bajo presión, luego al vacío y se cristaliza. A medida que se forman los cristales de azúcar, los residuos se concentran en la fracción líquida. La cristalización puede por ejemplo realizarse en tres capas, retirando los cristales de azúcar cada vez antes de concentrar de nuevo el jugo. Tras la última cristalización, el jugo residual ya no cristaliza, incluso si se le concentra de nuevo. Es este jugo al que se le conoce en este ámbito con el nombre de melaza (o melaza bruta).

- 30 Esta melaza contiene generalmente del 65 al 80% de materias secas, de preferencia del 70 al 76%; contiene generalmente del 10 al 20% (en materia seca) de materiales minerales, de preferencia del 12 al 15%; contiene generalmente del 2 al 20% (en materia seca) de materiales azogados, de preferencia del 5 al 16%; y contiene generalmente del 50 al 75% (en materia seca) de azúcares, de preferencia del 60 al 70%.

- 35 De manera más concreta, la melaza consta generalmente de los siguientes componentes (los intervalos de concentración estando provistos de manera independiente los unos de los otros):

- del 30 al 66%, de preferencia del 35 al 40% (en materia seca) de sacarosa;
- del 1 al 10%, de preferencia del 2,5 al 5% (en materia seca) de glucosa;
- del 1 al 5%, de preferencia del 2,5 al 5% (en materia seca) de fructosa;
- del 0,2 al 2%, de preferencia del 0,5 al 1% (en materia seca) de ramnosa;
- 40 - del 0,2 al 1%, de preferencia del 0,4 al 0,7% (en materia seca) de cobre;
- del 0,2 al 1%, de preferencia del 0,3 al 0,9% (en materia seca) de calcio;
- del 1 al 2%, de preferencia del 1,4 al 1,7% (en materia seca) de hierro;
- del 0,2 al 0,7%, de preferencia del 0,3 al 0,6% (en materia seca) de manganeso;
- del 3,5 al 8,5%, de preferencia del 4 al 5% (en materia seca) de potasio;
- 45 - del 0,2 al 1%, de preferencia del 0,2 al 0,5% (en materia seca) de magnesio;
- del 0,2 al 1%, de preferencia del 0,2 al 0,5% (en materia seca) de azufre;
- del 0,1 al 0,5%, de preferencia del 0,1 al 0,2% (en materia seca) de piridoxina (vitamina B6);

- del 7 al 8%, de preferencia del 7 al 7,5% (en materia seca) de colina;
- del 0,1 al 1%, de preferencia del 0,5 al 0,7% (en materia seca) de niacina (vitamina B3);
- del 0,1 al 0,3%, de preferencia del 0,1 al 0,2% (en materia seca) de riboflavina (vitamina B2);
- del 0 al 1%, de preferencia del 0,7 al 0,9% (en materia seca) de tiamina (vitamina B1);

- 5
- del 1 al 5%, de preferencia del 1,3 al 4% (en materia seca) de ácido aspártico;
 - del 0,1 al 1%, de preferencia del 0,3 al 0,5% (en materia seca) de arginina;
 - del 2 al 5%, de preferencia del 2,2 al 4,5% (en materia seca) de ácido glutámico;
 - del 0,1 al 0,5%, de preferencia del 0,11 al 0,21% (en materia seca) de histidina.

10 La composición exacta de la melaza depende no obstante del procedimiento de producción así como de la materia prima vegetal.

Las melazas de remolachas y de cañas de azúcar se conocen como aromatizante y aglutinante para los componentes de la alimentación animal; o como medio de cultivo para los microorganismos (esencialmente las levaduras de panadería); o como edulcorante en la alimentación humana en particular la repostería.

15 En el ámbito de la presente invención, la melaza se utiliza como prebiótico.

20 En el ámbito de la invención, el término de «melaza seca» designa un producto que presenta la misma composición que la melaza convencional descrita con anterioridad, excepto por el contenido en agua, que es inferior al contenido en agua de la melaza convencional descrita anteriormente. De este modo, la melaza seca presenta de preferencia un contenido en materias secas superior o igual al 80%, más en particular superior o igual al 85%, superior o igual al 90% e incluso, de forma ideal, superior o igual al 94%, 95% o 96%.

25 En otras palabras, la melaza seca utilizada en el ámbito de la invención puede calificarse de «melaza seca en estado bruto», en la medida en que la única diferencia de composición entre la melaza seca de acuerdo con la invención y la melaza convencional reside en el contenido de agua, dicha melaza seca no habiendo sufrido ninguna transformación química, ni ningún añadido o retirada de ingrediente con respecto a la melaza convencional.

La melaza seca utilizada en la presente invención se presenta de preferencia en forma de polvo.

30 La melaza seca utilizada en la presente invención es de preferencia conforme a la reglamentación francesa y / o a la reglamentación europea relativas a la alimentación. Esto se realiza tomando las medidas necesarias durante el cultivo de los vegetales de los que procede la melaza, y durante su transporte y tratamiento industrial. En particular, la melaza seca está sustancialmente exenta de pesticidas y de otros residuos de acuerdo con el reglamento comunitario n°178/2006 junto con el reglamento comunitario n°396/2005.

35 Las fibras de poliósido utilizadas en el ámbito de la presente invención son unas fibras solubles en el agua, de grado alimenticio. Estas fibras cumplen una función de agente de carga en la presente composición.

Se trata de polímeros formados por varias osas ligadas entre sí por unas uniones O-osídicas. Las osas pueden ser triosas, tetrosas, pentosas, hexosas o heptosas, de preferencia hexosas. De entre las hexosas, se prefiere la glucosa.

40 De este modo, las fibras de poliósido cuya utilización se prefiere en el ámbito de la invención son los polímeros de glucosa, en particular el almidón, la celulosa y la dextrina, así como los hidrolizados de almidón como la maltodextrina. Se prefieren las fibras de dextrina. Los productos comercializados por Roquette con la marca Nutriose® constituyen unas fibras de dextrina particularmente adecuadas.

También se admiten las mezclas de las fibras ya mencionadas.

45 Los microorganismos utilizados en el ámbito de la invención pueden ser cualquier microorganismo y en particular cualquier microorganismo conocido por su acción beneficiosa para la salud humana o animal (microorganismos probióticos). Puede tratarse de bacterias o de levaduras.

50 De entre los géneros de microorganismos preferentes, se pueden citar en particular los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Saccharomyces* y *Kluyveromyces*.

Algunos ejemplos de especies de microorganismos preferentes son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus zeae*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii* (en particular *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *delbrueckii* y *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*), *Lactobacillus gasserii*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus brevis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*, *Lactococcus lactis* (en particular *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* y *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris*), *Leuconostoc* sp., *Enterococcus faecium*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus acidilactici*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium helveticus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii* así como las mezclas de estos.

La especie *Bifidobacterium longum* es particularmente preferente.

Los microorganismos presentes en la composición de acuerdo con la invención están vivos, deshidratados y encapsulados. El término «vivos» significa que al menos una parte de los microorganismos están vivos (es decir son susceptibles de crecer en un medio de cultivo apropiado), entendiéndose que una cierta fracción de los microorganismos está necesariamente presente en forma inactiva.

De preferencia, la composición contiene unos microorganismos en una cantidad de al menos 10^5 , más en particular de al menos 10^7 , de forma ideal de al menos 5×10^7 CFU por gramo de composición.

La forma encapsulada garantiza una mejor preservación de los microorganismos, protegiéndolos del medio ambiente y presentando al mismo tiempo una buena estabilidad química y una buena resistencia a las tensiones mecánicas.

De preferencia, estos microorganismos vivos aparecen en forma de aglomerados, deshidratados y cubiertos por una capa hidrófuga. La capa hidrófuga puede ser de manera preferente una capa de ácido graso, de cera o de una mezcla de estos. Las partículas recubiertas presentan de preferencia un diámetro medio comprendido entre 100 μ m y 5 mm, de manera más particularmente preferente entre 300 μ m y 2 mm.

Se refiere al documento WO 01/68808 que describe en detalle el procedimiento de obtención de este tipo de microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados. Estos productos están también disponibles a la venta, en particular comercializados por La-lemmand (instituto Rosell) con la marca Probiocap™.

De preferencia, la composición de acuerdo con la invención se presenta en forma de polvos. Su contenido (máscico) de agua es de preferencia inferior o igual al 6%, más en particular inferior o igual al 5%, de manera más particularmente preferente inferior o igual al 4%.

La composición de acuerdo con la invención también puede contener diferentes aditivos como uno o varios aromas, excipientes, colorantes y agentes de formulación así como cualquier sustancia de origen natural orgánica, mineral y vegetal diferente de las vitaminas, minerales, oligoelementos y aminoácidos, en una concentración máscica de preferencia comprendida entre el 0,01 y el 50%, más en particular entre el 0,1 y el 10%.

Procedimiento

La composición de acuerdo con la invención puede obtenerse por medio de un procedimiento de fabricación que consta del mezclado de melaza tal y como se ha descrito con anterioridad, con microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados tal y como se han descrito previamente, y de preferencia de fibras de poliósido.

De preferencia, se comienza por mezclar la melaza y las fibras de poliósido de tal modo que se obtiene una premezcla. Puede utilizarse cualquier tipo de mezclador convencional. Durante la fabricación de esta pre-mezcla, las fibras de poliósido se impregnan con la melaza. En esta fase, es posible añadir agua con el fin de facilitar la impregnación, en el caso de que la melaza no contenga la suficiente. Para una impregnación óptima, se puede elegir ajustar la tasa de materia seca de la premezcla entre el 30 y el 60%, de preferencia entre el 40 y el 50% (de masa).

En una segunda fase, se añaden los microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados a la premezcla, y se mezcla el conjunto, de tal modo que se obtiene una composición intermedia. Esto puede realizarse en el mismo mezclador de la fabricación de la premezcla. La cantidad de microorganismos añadidos está comprendida de preferencia entre 10 y 100 mg (de materia seca) por gramo de premezcla, más en particular entre 20 y 60 mg, de forma ideal entre 30 y 50 mg.

Las dos etapas de mezclado pueden realizarse a temperatura ambiente.

5 En una tercera fase, la composición intermedia se seca. Es conveniente que la fase de secado de realice tan rápido como sea posible tras la adición de los microorganismos, con el fin de evitar cualquier degradación o cualquier activación de estos al contacto con un medio que contiene agua y azúcares. De preferencia, el intervalo de tiempo que separa la adición de los microorganismos del secado es inferior a 1h/kg de materia seca, más en particular inferior a 30 minutos/kg de materia seca, de forma ideal inferior a 15 minutos/kg de materia seca.

10 De preferencia, el intervalo de tiempo que separa la adición de los microorganismos del secado es inferior a 1 hora, más en particular inferior a 30 minutos, de forma ideal inferior a 15 minutos, e incluso a 10 minutos o 5 minutos.

10 El secado se realiza de preferencia mediante atomización, es decir se inyecta la composición intermedia en forma de una niebla fina en la parte superior de una torre al mismo tiempo que una corriente de aire caliente. Por el efecto del calor, el agua se evapora y el aire se carga de agua. Se recupera la composición seca en la parte baja de la torre de atomización.

15 En una cuarta fase, y de manera opcional, la composición seca puede tamizarse con el fin de obtener la composición final.

20 La composición resultante se presenta de preferencia en forma de polvo y puede envasarse en bolsitas, frascos u otros envases. Esta composición puede utilizarse como aditivo para cualquier producto alimenticio, alicamento, suplemento alimenticio o dietético, en particular: producto dietético en forma de barrita energética, de sobre para diluir; en polvo, en gránulos, en comprimidos; producto deshidratado como la achicoria, chocolate, café; plantas deshidratadas como té, infusiones; lácteos deshidratados como yogures, polvos y productos a base de soja; proteínas deshidratadas; galletas; lácteos y productos frescos a base de soja; compotas; postres lácteos; helados; productos de alimentación animal en cualquiera de sus formas (en bloques, granulados, comprimidos, polvos...).

25 La composición de acuerdo con la invención puede comercializarse tal cual y añadirla el consumidor directamente a un producto alimentario. De modo alternativo, la composición puede incorporarse como aditivo a un producto alimentario durante su producción.

30 La composición de acuerdo con la invención también puede utilizarse para la fabricación de medicamentos, ya sea directamente en forma de polvos para disolver en el agua (la composición estando o no combinada con uno o varios aditivos y/o excipientes farmacéuticamente admisibles), ya sea en cualquier forma galénica conocida por el experto en la materia: como por ejemplo formulaciones para las vías de administración local como pomadas, cremas, cápsulas u óvulos vaginales, parches, implantes, supositorios; de preferencia una forma galénica para vía oral, en particular óvulos, cápsulas, comprimidos o gránulos, combinada con uno o varios vehículos, aditivos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La composición de acuerdo con la invención presenta unas propiedades de estabilidad satisfactorias, e incluso mejoradas con respecto a las propiedades de estabilidad de los microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados considerados de forma aislada, y esto en un intervalo de tiempo de al menos 1 mes, de preferencia de al menos 6 meses, de manera más particularmente preferente de al menos 1 año, de forma ideal de al menos 2 años e incluso de al menos 3 años. La estabilidad se evalúa midiendo el número de microorganismos viables en la composición en diferentes fechas sucesivas tras la fabricación.

Utilización

45 La propia composición, así como los productos alimenticios / dietéticos o los medicamentos que se obtienen de esta, están indicados para un uso animal o humano.

45 Los dos compuestos activos de la composición, es decir la melaza y los micro-organismos, tiene unos efectos que se suman, e incluso actúan en sinergia, con el fin de:

- prevenir un estado de enfermedad; y / o
- contribuir a la pérdida de peso y / o facilitar la pérdida de peso y / o tratar o prevenir la obesidad y / o tratar o aliviar los desórdenes o enfermedades ligadas a o causadas por la obesidad o el sobrepeso; y / o
- 50 - reforzar el organismo frente al estrés, al cansancio, a un estado carencial, a cambios de humor; y / o
- contribuir a preservar la homeostasis como ayudar al organismo para la regulación de la tensión arterial; y /o
- hacer más llevadera una convalecencia; y / o

- estimular las defensas inmunitarias; y / o
 - estimular las funciones digestivas y mejorar el bienestar digestivo; y / o
 - garantizar una mayor biodisponibilidad de los nutrientes y mejorar la asimilación de nutrientes esenciales; y / o
- 5
- aportar energía de absorción lenta al organismo; y / o
 - proteger frente a las infecciones de la esfera ORL y de la esfera ginecológica (micosis vaginales...).

Los jóvenes, las personas mayores, las persona enfermas, las personas convalecientes, las personas con estados carenciales, los deportistas, constituyen poblaciones para las que la composición de acuerdo con la invención resulta particularmente útil.

10 Por extensión, a cualquier persona que quiera cuidar su salud y prevenir enfermedades la presente invención le resultará adecuada para mejorar y mantener su estado de bienestar físico y mental.

Además, el contenido en cobre de la composición, de preferencia superior al 0,4% en masa, permite conferir a la composición de un efecto antianémico, antioxidante, antiinflamatorio y antiinfeccioso.

15 El contenido en hierro de la composición, de preferencia superior al 1,4% en masa, permite conferir a la composición de un efecto antianémico.

El contenido en calcio de la composición, de preferencia superior al 0,3% en masa, permite conferir a la composición de un efecto de mantenimiento de la resistencia y de la densidad de los huesos, de la conducción nerviosa, de la contracción muscular, así como de un efecto de regulación de la actividad enzimática y de las membranas celulares.

20 El contenido en potasio de la composición, de preferencia superior al 4% en masa, permite conferir a la composición de un efecto de regulación de la conducción nerviosa, de la actividad muscular y del equilibrio ácido-base, y de prevención o tratamiento de la aterosclerosis, de la hipertensión, de las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales.

25 El contenido en manganeso de la composición, de preferencia superior al 0,3% en masa, permite conferir a la composición de un efecto de activación enzimática de protección de las células frente a los radicales libres.

El contenido en magnesio de la composición, de preferencia superior al 0,2% en masa, permite regular la actividad neuronal y muscular.

30 El contenido en fructosa de la composición, de preferencia superior al 2,5% en masa, permite conferir a la composición de un efecto hipoglicémico y de estabilización de la glucemia, de mejora de la resistencia.

La presencia de colina en la composición permite mejorar las capacidades de recuperación del organismo, previene la fatiga muscular, aumenta las prestaciones en el deportista, frena la disminución de las prestaciones físicas y cognitivas ligadas a la edad.

35 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1 - fabricación de la composición

Una composición de acuerdo con la invención se prepara a partir de los siguientes compuestos:

- 40
- melaza de caña de azúcar en estado bruto de origen Guadalupe, azucarera GARDEL, de tipo alimenticio especialmente seleccionado para la preparación;
 - microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados: bacterias de tipo *Bifidobacterium longum*, comercializadas por Lallemand (Francia) con la referencia Probiocap Rosell-175 ME ; la caracterización microbiológica de este compuesto, suministrada por la empresa Lallemand, es la siguiente: *Bifidobacterium longum* > 5ⁿ10¹⁰ cfu/g ; estafilococos < 10 cfu/g ; levaduras y mohos < 10³ cfu/g ; saprofitos < 10⁴ cfu/g ; *Pseudomonas* < 25 cfu/g ; bacilos < 10⁴ cfu/g ; salmonelas < 1 cfu por 25 g ; coliformes < 1 cfu/g.
- 45
- fibras de poliósido: fibras de dextrina de la marca Nutriose® (Roquette, Francia).

Se realiza una caracterización microbiológica de la melaza previamente a su utilización. Para ello, la melaza se diluye en un caldo LT100, al 1/10, luego se coloniza:

- para el recuento de los gérmenes aerobios totales, en caja de Petri, en una gelosa tripticosa soja (peptona de caseína: 17,0 g/l - peptona de harina de soja: 3,0 g/l – D (+) - glucosa: 2,5 g/l - cloruro de sodio: 5,0 g/l - fosfato dipotásico: 2,5 g/l - agua: 1000 ml, pH: 7,3% 0,2) ;
- 5 - para el recuento de las levaduras y de los mohos, en un medio Sabouraud Glucosado Cloramfenicol - gelosa (SAB, Biomérieux, Francia).

En ambos casos, los medios gelosados se colocan en una estufa durante 5 días, a 37°C. Después, se cuentan las colonias y los resultados se expresan en cfu/ml.

Los gérmenes totales tiene una concentración inferior a 1000 cfu/g y las levaduras y mohos, una concentración inferior a 100 cfu/g.

- 10 Preparación de la premezcla: se mezcla 40% de melaza con el 60% de fibras de poliósido en un mezclador triblender inoxidable (F2116MD-MBV-F, Tri-clover USA) previamente desinfectado. Se realiza una dilución al 10% con agua. Tras homogeneización, se mide el contenido en materia seca de la premezcla. Para ello, una fracción de la premezcla se seca en la estufa (Memmert GmbH, Alemania) a 105°C, durante 2 horas. El residuo seco se pesa con una balanza Sartorius 182g con una precisión de 10⁻⁴ g. Se verifica que el contenido (máscico) en materia seca de la premezcla está comprendido entre el 40% y el 50%.

Preparación de la composición intermedia: se añaden 40 mg/g (en materia seca) de probióticos en la premezcla, y se mezcla todo con el mezclador triblender a una velocidad de 100 trs/min, a una temperatura que no exceda de 25°C.

- 20 Obtención de la composición final: la composición final se obtiene mediante atomización de la composición intermedia. La torre de secado mediante atomización consta de una calefacción por resistencia eléctrica, y de una pulverización con turbina o boquilla bifluida. El tiempo de permanencia en la cámara es de 15 a 24 s, el caudal de aire es de entorno a 500 kg/h. La temperatura de entrada es de 155°C, la temperatura de salida es de 85°C. La diferencia de presión del ciclón es de 200 mm Hg.

- 25 Tratamiento final: la composición final se tamiza sobre un tamiz vibrante inoxidable (Vibrowest, Italia) de 250 μ m, a 1000-1450 trs/min, 0,5-1,85 kW, 30 s/kg. A continuación la composición se envasa inmediatamente en bolsitas para evitar cualquier absorción de humedad y cualquier contaminación.

- 30 La composición final resultante se presenta en forma de un polvo fino oscuro que tiene el olor característico de la melaza. La pérdida en el secado es inferior al 6%. La solubilidad del polvo resultante es del 10%.

Quince días después de la fabricación de la composición, la empresa Lallemand mide la cantidad de probióticos de tipo *Bifidobacterium longum* viables en la composición. En tres muestras distintas, se evalúa la población *Bifidobacterium longum* respectivamente a 4, 2x10⁷ cfu/g, 5,3x10⁷ cfu/g y 2,35x10⁷ cfu/g.

- 35 Ejemplo 2 - efecto de la composición sobre la viabilidad celular

- 40 La composición resultante en el ejemplo 1 se evalúa desde el punto de vista de la viabilidad de las células resultantes de un adenocarcinoma colorrectal humano, cultivado en monocapa (línea Caco-2, clon TC-7), por el método de reducción del MTT (bromuro de metiltiazol difenilo-tetrazolio). Las células se cultivan en monocapa hasta confluir en el medio DMEM/MEM Acane con adición de penicilina (Sigma, 50 UI/mL), de estreptomycin (Sigma, 50 mg/ml), de gentamicina (Sigma, 10 mg/ml) y de suero fetal de ternero (Sigma, 10%, v/v).

- 45 La composición final se diluye en 1 μ g/ml, 10 μ g/ml, 100 μ g/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml y 100 mg/ml y reúne a las células durante 48h, a 37°C en atmósfera húmeda que contiene un 5% de CO₂. El EGF (*Epithelial Growth Factor*) se utiliza como producto de referencia en la prueba de la proliferación de las células TC-7.

La viabilidad celular se mide de acuerdo con el método de reducción del MTT. La reducción del MTT en azul de formazán se evalúa mediante una medición de la densidad óptica, proporcional al número de células metabólicamente activas, determinada por espectrofotometría a 540 nm.

- 50 Los resultados se expresan en unidades arbitrarias de densidad óptica (D.O) por muestra y en porcentaje de variación con respecto al grupo de control. Las pruebas estadísticas se realizan sobre los valores de D.O. La diferencia entre las medias de los diferentes grupos 'de control' *versus* grupo 'tratado' se determina mediante análisis de la varianza en un factor (Anova 1, $\alpha < 0,05$) y la media de los grupos tratados en la del grupo de control se determina mediante la prueba de Dunnett ($\sigma < 0,1$).

Los resultados están representados en la siguiente tabla 1.

Tabla 1: efecto de la composición del ejemplo 2 en la viabilidad de las células TC-7 tras 48 horas de incubación

	Concentración de la composición, en mg/ml						
	Grupo de control	0,001	0,01	0,1	1	10	100
DO	1,115	1,263	1,081	1,343	1,905	1,359	0,766
	1,259	1,323	1,162	1,36	1,311	1,402	0,766
	1, 81	1,259	1,243	1,323	1, 402	1,339	0,726
Media	1,185	1,282	1,162	1,342 ***	1,373 ***	1,365 ***	0,753 ***
Desviación tipo	0,072	0,036	0,081	0,019	0,053	0,033	0,023
Viabilidad celular en porcentajes del grupo "de control"	100	108	98	113	116	115	64

*** = media significativamente diferente a la del grupo de control ($p < 0,01$).

Se constata que la composición final en concentraciones inferiores o iguales a 10 mg/ml no modifica la viabilidad de las células TC-7, tras 48 horas de incubación y no presenta por lo tanto ningún efecto citotóxico.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
 - melaza seca y
 - unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además fibras de poliósido.
- 5 3. Composición según la reivindicación 2, en la que las fibras de poliósido son fibras de dextrina o de maltodextrina.
4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una proporción másica total de agua inferior o igual al 6%, de preferencia inferior o igual al 5%, de manera aun más preferente inferior al 4%.
- 10 5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende en proporciones másicas:
 - del 10 al 50% de melaza seca, de preferencia del 15 al 45%, de manera más particularmente preferente del 20 al 40%;
 - del 15 al 70% de fibras de poliósido, de preferencia del 20 al 65%, de manera más particularmente preferente del 35 al 60%; y
 - 15 - del 4 al 50% de microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados, de preferencia del 10 al 40%, de manera más particularmente preferente del 20 al 30%.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la melaza se selecciona de entre las melazas de remolacha, de caña, de frutas, de cereales y sus mezclas, y de preferencia de entre las melazas de remolacha, de caña y sus mezclas, y de manera más particularmente preferente de caña.
- 20 7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los microorganismos son unos microorganismos probióticos seleccionados de entre las bacterias o levaduras de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Saccharomyces*, *Kluyveromyces* y sus mezclas, y de preferencia de entre las especies *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus* y *Saccharomyces torula*.
- 25 8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una cantidad de microorganismos vivos de al menos 10^5 , de preferencia de al menos 10^7 , de forma ideal de al menos 5×10^7 cfu/g.
- 30 9. Producto alimenticio o dietético que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Medicamento que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de comprimidos, cápsulas, polvo o gránulos.
11. Procedimiento de fabricación de una composición, que incluye la mezcla de melaza con unos microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados, así como una etapa de secado.
- 35 12. Procedimiento según la reivindicación 11, que comprende de forma sucesiva:
 - la mezcla de la melaza, con fibras de poliósido, y eventualmente con agua de tal modo que se obtiene una premezcla;
 - la adición de los microorganismos vivos, deshidratados y encapsulados a la premezcla de tal modo que se obtiene una composición intermedia; y
 - 40 - el secado de la composición intermedia.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el secado de la composición intermedia se realiza mediante atomización.
14. Procedimiento según la reivindicación 12 o 13, en el que la tasa de materia seca de la premezcla está comprendida entre el 30 y el 60%, de preferencia entre el 40 y el 50% en masa.
- 45 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la composición es según una de las reivindicaciones 1 a 8.