

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 227**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/716** (2006.01)

**A23L 1/09** (2006.01)

**A23L 1/308** (2006.01)

**C12P 19/18** (2006.01)

**C07H 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2003 E 03773775 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1539195**

54 Título: **Prebióticos de glucooligosacáridos para la prevención de la diabetes de tipo II**

30 Prioridad:

**13.09.2002 FR 0211389**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.03.2013**

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE  
AGRONOMIQUE (INRA) (100.0%)  
147, RUE DE L'UNIVERSITE  
75338 PARIS CEDEX 07, FR**

72 Inventor/es:

**MONSAN, PIERRE;  
VALET, PHILIPPE;  
REMAUD-SIMEON, MAGALI;  
SAULNIER-BLACHE, JEAN-SÉBASTIEN y  
BURCELIN, RÉMY**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 398 227 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

Prebióticos de glucooligosacáridos para la prevención de la diabetes de tipo II.

5 La presente invención tiene por objeto la utilización de prebióticos con el fin de tratar y prevenir los síndromes hiperglucémicos.

10 Los prebióticos son unos compuestos alimenticios no digeribles degradados por los microorganismos de la flora intestinal y cuya degradación es responsable de efectos beneficiosos para la salud del hospedante. Los efectos beneficiosos sobre la salud se deben a una estimulación selectiva del crecimiento y/o de la actividad biológica de ciertos microorganismos de la flora intestinal, en particular las bifidobacterias y las bacterias lácticas de la flora cólica.

15 La solicitud de patente europea EP 0 325 872 describe un procedimiento de preparación de glucosacáridos por síntesis enzimática que implica la glucosiltransferasa. Menciona únicamente el efecto prebiótico de los gluco-oligosacáridos, sin precisar sus efectos beneficiosos sobre la salud.

20 El documento Chuang *et al.* («Glucooligosaccharides from *Leuconostoc mesenteroides* B-742, a Potential Prebiotic», vol. 101, 2001, página 552, ASM 101st General Meeting) da a conocer la utilización de gluco-oligosacáridos y de fructo-oligosacáridos como probióticos.

La patente europea 0 382 355 describe la utilización de gluco-oligosacáridos, de fructo-oligosacáridos y de isomalto-oligosacáridos en la prevención de las enfermedades geriátricas, tales como la diabetes de tipo II.

25 La solicitud internacional WO 00/70964 menciona el efecto de los gluco-oligosacáridos, de los fructo-oligosacáridos y de los xilo-oligosacáridos sobre la sensibilidad a la insulina.

30 Los efectos de los prebióticos se deben principalmente a la estimulación del crecimiento de las bifidobacterias (efecto bifidógeno). La estimulación de este crecimiento permite disminuir el pH del colon, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, en particular el butirato y el propionato, impedir la instalación de microorganismos patógenos (efecto barrera), aumentar la metabolización de compuestos aminados potencialmente cancerígenos y la producción de vitamina B.

35 La utilización de los prebióticos permite también estimular el sistema inmunitario gracias a la producción de ácido lipoteicoico por las bacterias, la interacción de estas bacterias con las placas de Peyer y la estimulación de la circulación linfocitaria periférica.

40 Los prebióticos favorecen también la absorción digestiva de minerales, en particular el calcio y el magnesio, lo cual permite considerar su aplicación potencial en el ámbito del tratamiento de la osteoporosis.

En el estado actual, los únicos prebióticos claramente definidos son unos azúcares clasificados entre las fibras alimenticias: los oligosacáridos (también denominados oligósidos) no digeribles.

45 Los oligosacáridos son unos polímeros de osas de bajo grado de polimerización. El número de unidad osídica es típicamente de 2 a 12 unidades con una media de aproximadamente 3-5 unidades. Las osas que entran en la formación de los oligosacáridos son variadas, se encuentran en particular unas hexosas como la glucosa, la galactosa, y la fructosa, pero también pentosas como la xilosa.

50 Los oligosacáridos pueden estar constituidos por un solo tipo de osas (homo-oligósidos) o por una mezcla (hetero-oligósidos). Los tipos de enlaces entre las unidades osídicas son múltiples:  $\alpha(1\rightarrow2)$ ,  $\alpha(1\rightarrow4)$ ,  $\alpha(1\rightarrow6)$ ,  $\beta(1\rightarrow4)$ ,  $\beta(2\rightarrow1)$ .

55 Los oligosacáridos pueden proceder: de la degradación de polímeros naturales tales como el almidón o la inulina, de extracciones directas a partir de sustancias naturales, como la soja, o de síntesis químicas o enzimáticas.

Los gluco-oligosacáridos (gluco-oligósidos) (GOS) constituyen una clase importante de oligosacáridos. Se trata del conjunto de los oligosacáridos constituidos por el encadenamiento de glucosas según la fórmula general (D- $\alpha$ -D-glucopiranosil)<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10. Es posible diferenciar:

- 60
- los malto-oligosacáridos, procedentes de la hidrólisis del almidón, y que responden a la fórmula general: [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub> en la que n vale 2 a 10,
  - los isomalto-oligosacáridos, también procedentes de la transformación enzimática de hidrolizado de almidón y que responde a la fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub> en la que n es un número entero de 2 a 10,
- 65

- los oligodextranos que comprenden unos residuos glucosa (Glu) unidos por enlaces de tipo  $\alpha(1\rightarrow6)$  y que comprenden por lo menos un enlace de tipo  $\alpha(1\rightarrow2)$ . Este tipo de polímero se obtiene mediante síntesis enzimática, en particular a partir de maltosa y de sacarosa en presencia de una glucosiltransferasa. La fórmula general de este tipo de compuesto es  $[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow2)[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow6)]_n [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow4)\text{Glu}]$ , en la que n es un número entero de 1 a 10 y la posición del enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$  se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena. La presencia de este enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$  confiere unas propiedades particulares a este oligosacárido; en efecto, el sistema digestivo humano no posee el equipamiento enzimático necesario para la hidrólisis de este tipo de enlace. La estabilidad de los oligodextranos que poseen este tipo de enlace les permite por lo tanto transitar fácilmente, sin ser digeridos, hasta el intestino grueso en el que pueden servir de sustrato específico a la flora microbiana cólica. Estos polímeros poseen por lo tanto unas características que los relacionan con los prebióticos.

A título de ilustración, unos GOS se describen más particularmente en la solicitud de patente europea presentada el 2 de agosto de 1989, y publicada con el número 0 325 872.

Algunos estudios sobre las interacciones de los oligosacáridos con el metabolismo glucídico se han realizado en el diabético no insulino-dependiente y en el sujeto sano, y han demostrado un posible impacto sobre la glucohomeostasis. Sin embargo, el efecto de los oligosacáridos prebióticos sobre los trastornos del metabolismo glucídico y su instalación en el sujeto, que presenta una sobrecarga ponderal u obesa, no son conocidos.

Entre los síndromes hiperglucémicos, la diabetes de tipo II asociada a una obesidad, diabetes azucarada no insulino-dependiente, constituye un problema de salud pública creciente en los países industrializados, en gran parte a causa de la prevalencia incrementada de la obesidad, debida en sí misma a una alimentación demasiado rica.

La presente invención resulta de la puesta en evidencia por los inventores del hecho de que unos ratones sometidos a una dieta alimenticia hiperlipídica y que han recibido la administración de prebióticos, no presentan el fenómeno de intolerancia a la glucosa que se detecta en el grupo de ratones control no tratados con los prebióticos, y por lo tanto que estos ratones tratados con los prebióticos se comportan como unos individuos sanos y no desarrollan diabetes de tipo II, a diferencia del grupo no tratado.

La presente invención resulta también de la puesta en evidencia por los inventores de que la glucemia de ratones que padecen diabetes de tipo II podía disminuir gracias a un tratamiento a base de prebióticos.

Así, la invención tiene principalmente por objetivo proporcionar unos alimentos, alicamentos, nutracéuticos o medicamentos, destinados al tratamiento y/o a la prevención de los síndromes hiperglucémicos y en particular al tratamiento de la diabetes de tipo II y/o a la prevención de la instalación de la diabetes de tipo II en los sujetos de riesgo.

Para ello, la presente invención tiene por objeto la utilización de prebióticos para la preparación de composiciones alimenticias o farmacéuticas destinadas a la prevención de los síndromes hiperglucémicos y a la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en los sujetos que presentan una predisposición a desarrollar este tipo de diabetes, a saber en los sujetos que presentan signos clínicos predictivos de esta diabetes, tales como una disminución de la tolerancia a la glucosa, o de la sensibilidad a la insulina, en particular en los sujetos que presentan una predisposición hereditaria a desarrollar este tipo de diabetes, o relacionada con sus hábitos alimenticios, padeciendo dichos sujetos obesidad, o susceptibles de desarrollar una obesidad,

siendo dichos prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprenden unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, y preferentemente entre 3 y 8,

siendo dichos oligosacáridos seleccionados de entre:

- los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula general  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}][\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_n [\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}]\text{-O-D-glucopiranosil}$  en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$  se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general  $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10,

siendo la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS) la siguiente (contenido en materia seca):

- fructosa: menos del 1%,
- glucosa: menos del 4%,

- disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,
- trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,
- GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,
- GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,
- GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,
- GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  que se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien que se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

Por "prebiótico" se designa unos compuestos alimenticios no digeribles cuyo efecto beneficioso sobre la salud se debe a una estimulación selectiva del crecimiento y/o de la actividad biológica de cierta(s) bacteria(s) de la flora intestinal.

Se designa por "síndrome hiperglucémico" cualquier patología caracterizada por una glucemia anormalmente elevada, es decir cualquier patología caracterizada por una glucemia en ayunas de aproximadamente 7,6 mmol/l. Los síndromes hiperglucémicos comprenden en particular la diabetes de tipo I y II.

La invención describe las osas de las composiciones oligosacáridas mencionadas anteriormente que se pueden seleccionar entre la glucosa, la fructosa, la galactosa, la xilosa, la manosa, la ramnosa y la fucosa.

La invención describe los prebióticos en la utilización mencionada anteriormente que se pueden seleccionar de entre: los fructo-oligosacáridos (FOS) de fórmula general  $O-\alpha-D$ -glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-[O- $\beta$ -D-fructofuranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]<sub>n</sub> o [O- $\beta$ -D-fructofuranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]<sub>m</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 9, y m es un número entero de 1 a 9,

- los galacto-oligosacáridos de fórmula general  $O-\alpha-D$ -glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-[O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 5,
- los silo-oligosacáridos de fórmula general [O- $\beta$ -xilofuranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 9,
- los oligosacáridos de soja tales como la rafinosa de fórmula  $O-\alpha-D$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $O-\alpha-D$ -glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- $O-\beta$ -D-fructofuranósido y la estaquiosa de fórmula [O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>2</sub>- $O-\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- $O-\beta$ -D-fructofuranósido,
- la lactulosa de fórmula  $O-\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $O-\beta$ -D-fructofuranosa,
- la lactosacarosa de fórmula  $O-\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $O-\beta$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- $O-\beta$ -D-fructofuranósido.

La invención ha descrito que unos prebióticos en la utilización mencionada anteriormente se pueden seleccionar de entre los gluco-oligosacáridos (GOS) tales como se han definido anteriormente, y más particularmente unos GOS descritos en la solicitud de patente europea presentada el 2 de agosto de 1989, y publicada con el número de 0 325 872.

Según un modo de realización particular, los GOS de la composición anterior corresponden a la fórmula general [Glu  $\alpha(1\rightarrow2)$ ][Glu  $\alpha(1\rightarrow6)$ ]<sub>n</sub>[Glu  $\alpha(1\rightarrow4)$ ][Glu (n  $\geq$  1), situándose el enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  o bien en el extremo no reductor, o bien situándose en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo para el GOS\* (marcado por un asterisco) que corresponde a la fórmula general [Glu  $\alpha(1\rightarrow6)$ ]<sub>n</sub>[Glu  $\alpha(1\rightarrow4)$ ][Glu (n = 2).

La invención se refiere asimismo a la utilización mencionada anteriormente de prebióticos tales como se han definido anteriormente para la preparación de composiciones alimenticias o farmacéuticas destinadas a la prevención de los síndromes hiperglucémicos y a la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en los sujetos que presentan una predisposición a desarrollar este tipo de diabetes, a razón de aproximadamente 10 a 30 g/día, hasta aproximadamente 100 g/día en el caso de la utilización de GOS.

La invención tiene también por objeto las composiciones alimenticias, aditivos nutricionales, alicamentos, o nutracéuticos, que comprenden uno o varios prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprenden unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, y preferentemente entre 3 y 8, para su utilización en la alimentación de los sujetos que tienen el riesgo de desarrollar un síndrome hiperglucémico, en el marco de la prevención de los síndromes hiperglucémicos, y en la alimentación de los sujetos que padecen obesidad, o susceptibles de desarrollar una obesidad, y que presentan una predisposición a desarrollar una diabetes de tipo II, a saber en los sujetos que presentan unos signos clínicos predictivos de esta diabetes, tales como una disminución de la tolerancia a la glucosa, o de la sensibilidad a la

insulina, en particular en los sujetos que presentan una predisposición hereditaria a desarrollar este tipo de diabetes, o relacionada con sus costumbres alimenticias, en el marco de la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en estos sujetos,

5 siendo dichos oligosacáridos seleccionados de entre:

- los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)][O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>[O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-O-D-glucopiranososa, en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10,

15 siendo la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS la siguiente (contenido en materia seca):

- fructosa: menos del 1%,
- glucosa: menos del 4%,
- 20 - disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,
- trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,
- GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,
- GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,
- 25 - GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,
- GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) que se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien que se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

30 La invención describe también que las osas de las composiciones oligosacáridicas en cualquier composición alimenticia, aditivo nutricional, alicamento o nutracéutico, tales como se han definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre la glucosa, la fructosa, la galactosa, la xilosa, la manosa, la ramnosa y la fucosa.

35 La invención describe asimismo que los prebióticos en cualquier composición alimenticia, aditivo nutricional, alicamento o nutracéutico, tales como se han definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre: los fructo-oligosacáridos (FOS) de fórmula general O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-[O- $\beta$ -D-fructofuranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]<sub>n</sub> o [O- $\beta$ -D-fructofuranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]<sub>m</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 9, y m es un número entero de 1 a 9,

40 - los galacto-oligosacáridos de fórmula general O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-[O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 5,

45 - los xilo-oligosacáridos de fórmula general [O- $\beta$ -xilofuranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 9,

- los oligosacáridos de soja tales como la rafinosa de fórmula O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\beta$ -D-fructofuranósido y la estaquirosa de fórmula [O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>2</sub>-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\beta$ -D-fructofuranósido,

50 - la lactulosa de fórmula O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-fructofuranosa,

- la lactosacarosa de fórmula O- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\beta$ -D-fructofuranósido.

55 La invención describe asimismo que los prebióticos en las composiciones alimenticias, aditivos nutricionales, alicamentos o nutracéuticos, tales como se han definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre los gluco-oligosacáridos (GOS) mencionados anteriormente.

60 Según un modo de realización particular, los GOS de la composición anterior corresponden a la fórmula general [Glu  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2)][Glu  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>[Glu  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4)]Glu (n  $\geq$  1), situándose el enlace glicosídico  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) o bien en el extremo no reductor, o bien situándose en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo para el GOS\* (marcado por un asterisco) que corresponde a la fórmula general [Glu  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>[Glu  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4)]Glu (n = 2).

65 La invención se refiere asimismo a cualquier composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o varios prebióticos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere más particularmente a cualquier composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque comprende uno o varios prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprenden unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, y preferentemente entre 3 y 8,

siendo dicho prebiótico seleccionado de entre:

- los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}]-O-D\text{-glucopiranosil}$ , en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$  se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10,

siendo la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS) la siguiente (contenido en materia seca):

- fructosa: menos del 1%,
- glucosa: menos del 4%,
- disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,
- trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,
- GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,
- GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,
- GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,
- GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  que se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien que se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

La invención describe asimismo que las osas de las composiciones oligosacáridicas en cualquier composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre la glucosa, la fructosa, la galactosa, la xilosa, la manosa, la ramnosa y la fucosa. La invención describe que los prebióticos en cualquier composición farmacéutica, tal como se ha definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre:

- los fructo-oligosacáridos (FOS) de fórmula general  $O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosil-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$  o  $[O-\beta-D\text{-fructofuranosil-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ , en la que n es un número entero de 2 a 9, y m es un número entero de 1 a 9,
- los galacto-oligosacáridos de fórmula general  $O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 5,
- los xilo-oligosacáridos de fórmula general  $[O-\beta\text{-xilofuranosil-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 9,
- los oligosacáridos de soja tales como la rafinosa de fórmula  $O-\alpha-D\text{-galactopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranósido}$  y la estaquiosa de fórmula  $[O-\alpha-D\text{-galactopiranosil-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranósido}$ ,
- la lactulosa de fórmula  $O-\beta-D\text{-galactopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranosa}$ ,
- la lactosacarosa de fórmula  $O-\beta-D\text{-galactopiranosil-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranósido}$ .

La invención describe también que los prebióticos en cualquier composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, se pueden seleccionar de entre los gluco-oligosacáridos (GOS) mencionados anteriormente.

Según un modo de realización particular, los GOS de la composición anterior corresponden a la fórmula general  $[Glu\ \alpha(1\rightarrow2)][Glu\ \alpha(1\rightarrow6)]_n[Glu\ \alpha(1\rightarrow4)]Glu$  ( $n \geq 1$ ), situándose el enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  o bien en el extremo no reductor, o bien situándose en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo para el GOS\* (marcado por un asterisco) que corresponde a la fórmula general  $[Glu\ \alpha(1\rightarrow6)]_n[Glu\ \alpha(1\rightarrow4)]Glu$  ( $n = 2$ ).

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente se presentan en una forma administrable por vía oral.

5 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente están destinadas a ser administradas a razón de aproximadamente 10 a 30 g/día, hasta aproximadamente 100 g/día en el caso de la utilización de GOS.

10 La invención se ilustrará más con la ayuda de la descripción detallada siguiente, del tratamiento y de la prevención de la instalación de una diabetes de tipo II en unos ratones sometidos a un régimen híper-lipídico y tratados por unos prebióticos tales como se han definido anteriormente.

### Descripción de las figuras

#### Figura 1

15 El gráfico de la figura 1 representa la evolución de la glucemia (en ordenadas, g/l), en función el tiempo (en abscisas, min.), tras la inyección intra-peritoneal de glucosa (1 g/kg) a ratones sometidos a un régimen hiperlipídico. Los valores medios de la glucemia de 6 ratones control están representados por unos cuadrados blancos, los valores que corresponden a 6 ratones cuyo régimen alimenticio era suplementado en GOS están representados por unos círculos negros.

#### Figura 2

25 El gráfico de la figura 2 representa la evolución de la glucemia (en ordenadas, mM), en función del tiempo (en abscisas, min.), tras la administración oral de la glucosa (1 g/kg, tiempo 0 min.) a ratones que padecen diabetes de tipo II. Los valores medios de la glucemia de 15 ratones control están representados por unos cuadros blancos, los valores que corresponden a 15 ratones a los que se ha administrado GOS (tiempo -15 min.) están representados por unos círculos negros.

### 30 Ejemplos

#### Ejemplo 1

35 *Prevención de la instalación de la diabetes de tipo II por tratamiento crónico a los GOS*

##### I. Protocolo experimental

##### 1. Instalación de la obesidad

40 Se han sometido 12 ratones hembras C57B6 de 8 semanas de edad a un régimen hiperlipídico durante 20 semanas.

La ración alimenticia, suministrada *ad libitum*, comprendía (en %):

45	Almidón de maíz:	20
	Manteca de cerdo:	20
	Caseína:	20
	Maltodextrina:	2
	Sacarosa:	22
	Celulosa:	5
50	Vitaminas:	1
	CM205b:	7
	Aceite de soja:	3

##### 2. Tratamiento crónico de los gluco-oligosacáridos (GOS)

55 Se han separado los ratones en 4 grupos de 3 ratones que comprenden 2 grupos de ratones tratados y 2 grupos de ratones control.

60 Durante todo el tiempo del régimen hiperlipídico los ratones tratados han recibido en su agua de bebida 1,5 g/kg/d de una composición de gluco-oligosacáridos, es decir 45 mg/d/ratón, lo cual corresponde a la adición de 1 g de producto por semana y por jaula en 100 ml de agua.

Se verificaron la toma hídrica y la toma alimenticia y el aumento de peso fue objeto de una medición semanal.

65 La composición de gluco-oligosacárido (BioEurope-Solabia) proporcionada es la siguiente (contenido en % de materia seca):

Azúcar	Contenido en materia seca (en %)
fructosa	menos del 1
glucosa	menos del 4
di-sacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa)	de 9 a 11
tri-sacáridos (panosa, maltotriosa)	9 a 11
GOS (d. p. 4)	5 a 7
GOS* (d. p. 4)	8 a 10
GOS (d. p. 5)	18 a 22
GOS (d. p. >5)	36 a 44

Los GOS utilizados corresponden a la fórmula general  $[Glu \alpha(1\rightarrow2)][Glu \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu \alpha(1\rightarrow4)]Glu$ , situándose el enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  o bien en el extremo no reductor, o bien situándose en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, salvo para el GOS\* (marcado por un asterisco) que no contiene ningún enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$ .

### 3. Mediciones a 20 semanas

5 Al cabo de las 20 semanas se han realizado diversas mediciones:

- las orinas se han recogido en 24h con el fin de medir la glucosuria con la ayuda de un aparato *diaburtest 5000* (Roche)

10 - la glucemia en ayunas se ha medido con la ayuda de un aparato *Glucotrend plus* (Roche)

- los ratones se han sometido a un ensayo de tolerancia a la glucosa: inyección intraperitoneal de glucosa a razón de 1 g/kg y seguido de la glucemia en 120 min. con la ayuda de un aparato *Glucotrend plus* (Roche) (véase la figura 1).

15 - tras el sacrificio de los ratones, se han extraído los principales tejidos implicados en la glucohomeostasis (sangre, hígado, tejidos adiposos, músculos, riñón).

### II Resultados

20 Los controles realizados muestran que la sobrecarga ponderal de los animales control y tratados es parecida y los depósitos grasos son equivalentes. Además, la glucosuria y la glucemia en ayunas son normales, lo cual indica que la instalación de la diabetes relacionada con la obesidad no ha tenido lugar.

25 El ensayo de tolerancia a la glucosa (figura 1) indica sin embargo que los ratones controles presentan una resistencia a la glucosa, mientras que este fenómeno está significativamente corregido en los ratones tratados.

30 La intolerancia a la glucosa se considera como uno de los primeros síntomas de la instalación de la diabetes de tipo II. Parece por lo tanto que el tratamiento con los gluco-oligosacáridos es suficiente para evitar la instalación de esta diabetes en un modelo murino de obesidad.

### Ejemplo 2

35 Tratamiento de la diabetes de tipo II mediante tratamiento agudo con GOS

#### I. Protocolo experimental

##### 1. Instalación de la diabetes de tipo II

40 Se han sometido 30 ratones machos C57B6 de 12 semanas de edad a un régimen hiper-lipídico durante 8 semanas.

La ración alimenticia, proporcionada *ad libitum*, comprendía (en %):

45 Caseína:	37
Celulosa:	10
Vitaminas:	1
Aceite de maíz:	14,5
Manteca de cerdo:	35
50 Sales minerales:	2,5

La instalación de la diabetes de tipo II se ha verificado mediante la medición de la glucemia en ayunas así como mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa, según los procedimientos descritos en el ejemplo 1.

2. Tratamiento agudo con gluco-oligosacáridos (GOS)

5 Los ratones diabéticos se han separado en 2 grupos de 15 ratones cada uno. El primer grupo se ha tratado mediante una administración oral de 1,5 g/kg de una composición de GOS idéntica a la utilizada en el ejemplo 1, el segundo grupo no ha recibido GOS. Se ha efectuado 15 minutos después una administración oral de 1 g/kg de glucosa para los dos grupos.

10 La glucemia se ha medido antes de la administración de GOS (-15 minutos), antes de la de glucosa (0 min.), y después en los tiempos 15, 30 y 60 minutos después de la administración de glucosa (véase la figura 2).

10 II. Resultados

15 La administración oral de la mezcla de GOS induce una disminución más rápida y más marcada de la glucemia significativa 30 minutos después de la administración de glucosa (figura 2). La administración oral de una mezcla de GOS reduce la intolerancia a la glucosa de los ratones diabéticos.

20 Por consiguiente, además de su papel en la prevención de la instalación de la diabetes de tipo II, parece que los GOS permiten disminuir la glucemia en un modelo murino de diabetes de tipo II.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de prebióticos para la preparación de composiciones alimenticias o farmacéuticas destinadas a la prevención de los síndromes hiperglucémicos y a la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en los sujetos que presentan una predisposición a desarrollar este tipo de diabetes, siendo dichos prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprenden unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, y preferentemente entre 3 y 8, siendo dichos oligosacáridos seleccionados de entre los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)][O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>[O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-O-D-glucopiranososa en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10,

siendo el contenido en materia seca de la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS) el siguiente:

- fructosa: menos del 1%,
- glucosa: menos del 4%,
- disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,
- trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,
- GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,
- GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,
- GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,
- GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) en su extremo no reductor o soportado por la penúltima glucosa, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

2. Utilización de prebióticos según la reivindicación 1 para la preparación de composiciones alimenticias o farmacéuticas destinadas a la prevención de los síndromes hiperglucémicos y a la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en los sujetos que presentan una predisposición a desarrollar este tipo de diabetes, a razón de aproximadamente 10 a 30 g/día, hasta aproximadamente 100 g/día.

3. Composición alimenticia, aditivo nutricional, alicamento, o nutracéutico, que comprende uno o varios prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprende unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, preferentemente entre 3 y 8, para su utilización en la alimentación de los sujetos que tienen el riesgo de desarrollar un síndrome hiperglucémico, en el marco de la prevención de los síndromes hiperglucémicos, y en la alimentación de los sujetos que padecen obesidad, o susceptibles de desarrollar una obesidad, y que presentan una predisposición a desarrollar una diabetes de tipo II, a saber en sujetos que presentan signos clínicos predictivos de esta diabetes, tales como una disminución de la tolerancia a la glucosa, o de la sensibilidad a la insulina, en los sujetos que presentan una predisposición hereditaria a desarrollar este tipo de diabetes, o relacionada con sus hábitos alimenticios, en el marco de la prevención de la aparición de una diabetes de tipo II en estos sujetos, siendo dichos oligosacáridos seleccionados de entre los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)][O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>[O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-O-D-glucopiranososa en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 2) se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general [O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)]<sub>n</sub>, en la que n es un número entero de 2 a 10,

siendo el contenido en materia seca de la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS) el siguiente:

- fructosa: menos del 1%,
- glucosa: menos del 4%,
- disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,
- trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,
- GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,
- GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,
- GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,
- GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  en su extremo no reductor o soportado por la penúltima glucosa, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

- 5 4. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o varios prebióticos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y porque comprende uno o varios prebióticos seleccionados de entre las composiciones de oligosacáridos no digeribles que comprenden unas cadenas de osas idénticas o diferentes, y cuyo grado de polimerización varía entre 2 y 10, y preferentemente entre 3 y 8, siendo dichos oligosacáridos seleccionados de entre los gluco-oligosacáridos (GOS), a saber unos polímeros de glucosa de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil}]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, y preferentemente de 3 a 8, tales como los polímeros de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow2)]_n[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow6)]_n[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow4)]_n$  O-D-glucopiranososa en la que n es un número entero de 1 a 10, y la posición del enlace  $\alpha(1\rightarrow2)$  se sitúa o bien en el extremo no reductor, o bien se sitúa en ramificación sobre la penúltima glucosa de la cadena, o los polímeros de tipo malto-oligosacáridos de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow4)]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10, o los isomalto-oligosacáridos de fórmula general  $[O-\alpha-D\text{-glucopiranosil-(1}\rightarrow6)]_n$ , en la que n es un número entero de 2 a 10,

siendo el contenido en materia seca de la composición de dichos gluco-oligosacáridos (GOS) el siguiente:

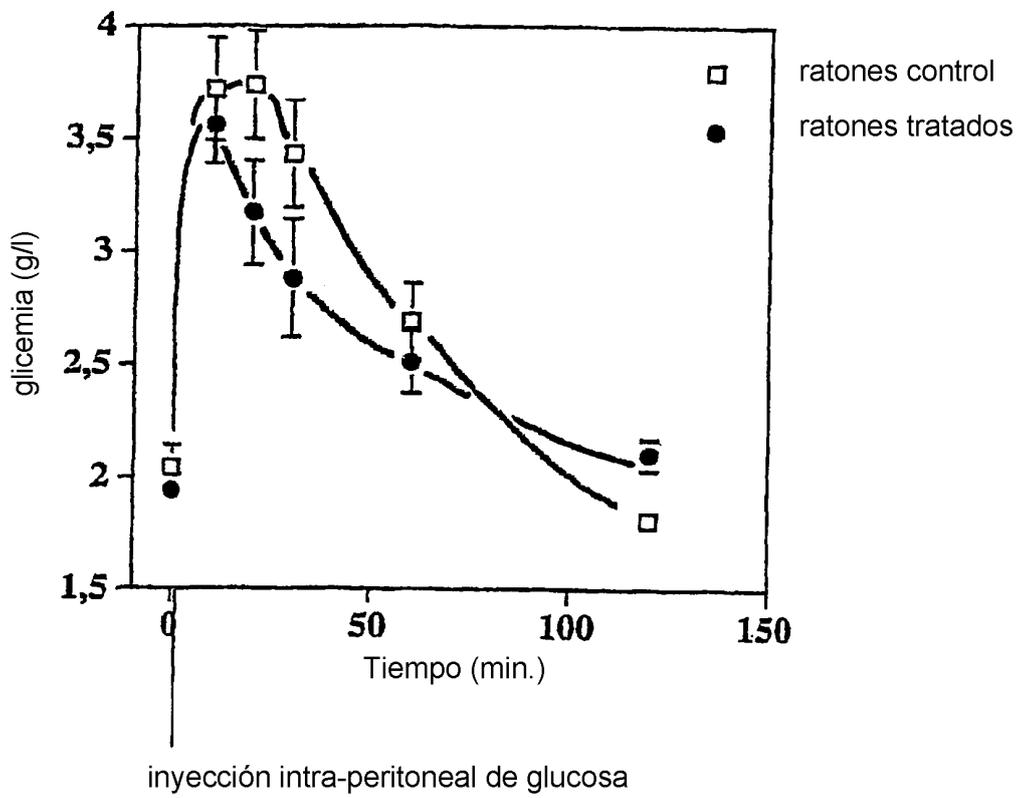
- 20 - fructosa: menos del 1%,  
 - glucosa: menos del 4%,  
 - disacáridos (maltosa, leucrosa, sacarosa): del 9 al 11%,  
 - trisacáridos (panosa, maltotriosa): del 9 al 11%,  
 - GOS de grado de polimerización 4: del 5 al 7%,  
 25 - GOS\* de grado de polimerización 4: del 8 al 10%,  
 - GOS de grado de polimerización 5: del 18 al 22%,  
 - GOS de grado de polimerización superior a 5: del 36 al 44%,

comprendiendo cada GOS un enlace glicosídico  $\alpha(1\rightarrow2)$  en su extremo no reductor o soportado por la penúltima glucosa, salvo el GOS\* marcado por un asterisco que no contiene ninguno.

- 30 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3 a 4, caracterizada porque se presenta en una forma administrable por vía oral.

- 35 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizada porque se administra a razón de aproximadamente 10 a 30 g/día, hasta aproximadamente 100 g/día en el caso de la utilización de GOS.

Figura 1



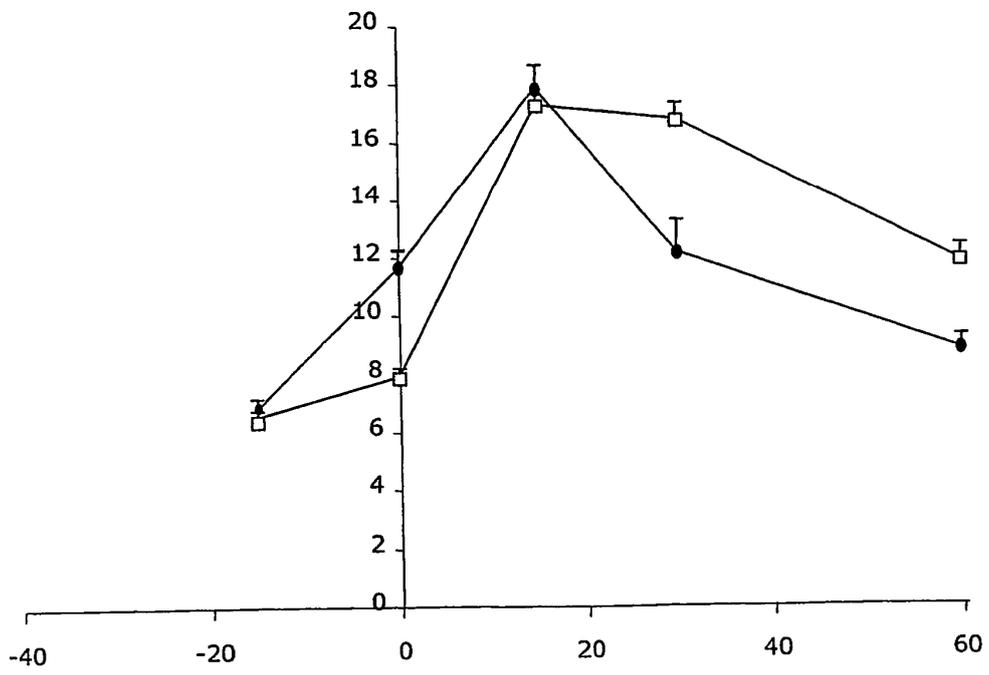


Figura 2