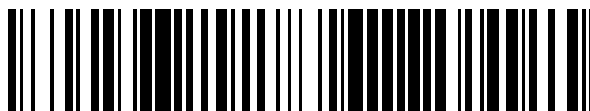


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 687**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10171504 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2289505**

54 Título: **Composición nutricional y complemento alimentario que contiene dicha composición nutricional**

30 Prioridad:

26.08.2009 IT CN20090008

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

08.07.2013

73 Titular/es:

**ALPIFLOR S.R.L. (100.0%)
Via Donatori Di Sangue
12026 Piasco (CN), IT**

72 Inventor/es:

SCATOLERO, DANIELE

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 411 687 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 nutricional y complemento alimentario que contiene dicha composición nutricional

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una composición nutricional; en particular, la presente invención se refiere a una composición nutricional que hace posible proporcionar beneficios al intestino y puede por lo tanto usarse como una ayuda para aliviar trastornos intestinales.

10 [0002] La presente invención se refiere además a un complemento alimentario que contiene la composición anteriormente indicada, haciendo posible dicho complemento alimentario proporcionar beneficios al intestino y pudiendo usarse por lo tanto para fines médicos específicos.

15 Antecedentes de la invención

[0003] Los trastornos intestinales (irregularidad intestinal, distensión abdominal y similares) están extremadamente extendidos en la sociedad actual.

20 [0004] Se cree habitualmente, entre otras cosas, que tales trastornos pueden agravarse por factores conductuales tales como tensión y dieta pobre que están extremadamente extendidos en la actualidad. Los trastornos intestinales pueden además estar conectados con deficiencias nutricionales asociadas con dietas o los efectos posteriores de infecciones bacterianas.

25 [0005] Finalmente, además de los trastornos anteriormente indicados, hay afecciones patológicas reconocidas que afectan al intestino, tales como síndrome del intestino irritable (IBS), que provocan anomalías sustanciales en la función gastrointestinal.

30 [0006] Está bien establecido ahora que la comunidad bacteriana residente en el tracto gastrointestinal, la "flora bacteriana intestinal", tiene un gran efecto en la función gastrointestinal.

[0007] Cuando se tratan trastornos y afecciones patológicas del tracto gastrointestinal, se conoce en consecuencia el uso de composiciones nutricionales que tienen un efecto beneficioso en la flora bacteriana intestinal para ayudar a cualquier tratamiento farmacológico.

35 [0008] En particular, se conocen y se usan en general dos estrategias para mantener una flora bacteriana intestinal sólida:

- administración de preparaciones microbianas vivas, conocidas como probióticos;
- consumo de oligosacáridos indigeribles, conocidos como prebióticos, que tienen una acción estimulante en la

40 flora bacteriana intestinal.

[0009] Se conocen en la técnica anterior tanto composiciones nutricionales que contienen por separado probióticos y prebióticos como composiciones nutricionales que proporcionan uso combinado de los mismos; a este respecto, los probióticos y prebióticos combinados se conocen como "simbióticos".

45 [0010] En la práctica, se cree que los prebióticos proporcionan un sustrato esencial para el crecimiento y proliferación de los probióticos.

[0011] Como ejemplo, el documento WO 2004/026316 describe una composición que contiene prebióticos (en particular, inulina), preferentemente administrados en combinación con probióticos, usados para ayudar y promover la fermentación apropiada en el colon.

50 [0012] Si dichas composiciones nutricionales deben actuar de forma apropiada, sin embargo, es necesario que los probióticos lleguen intactos al intestino, preferentemente acompañados de un apoyo prebiótico y, una vez allí, se absorban correctamente y proliferen de modo que puedan realizar eficazmente su acción beneficiosa en la flora bacteriana intestinal.

[0013] Las composiciones conocidas son incapaces de asegurar que dicho proceso tenga lugar de forma fiable.

60 [0014] El objeto de la presente invención es proporcionar una composición nutricional y un complemento alimentario que contenga dicha composición que permita que se superen las desventajas de la técnica anterior y que permita la absorción apropiada y proliferación satisfactoria de los probióticos en el intestino para asegurar una acción beneficiosa eficaz en la flora bacteriana intestinal.

65 [0015] Este y otros objetos se consiguen por medio de una composición nutricional y un complemento alimentario como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción de la invención

[0016] La presente invención proporciona una composición nutricional en la que un probiótico no está asociado solamente con un apoyo prebiótico apropiado sino también con ácido butírico, o una sal del mismo.

5 [0017] En el contexto de la presente solicitud, "probiótico" se interpreta en general como cualquier complemento nutricional microbiano vivo que tenga una influencia favorable en el equilibrio microbiano intestinal.

10 [0018] Pueden usarse microorganismos que pertenezcan a los géneros *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* como probióticos. De acuerdo con la invención, los probióticos usados en la composición nutricional pertenecen preferentemente a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

15 [0019] Aún más preferentemente, los probióticos usados son *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium bifidus*.

[0020] En el contexto de la presente solicitud, los "prebióticos" se interpretan en general como cualquier oligosacárido fermentable.

20 [0021] De acuerdo con la invención, los prebióticos usados en la composición nutricional se seleccionan preferentemente de entre fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS).

[0022] Aún más preferentemente, los prebióticos usados son fructooligosacáridos.

25 [0023] Para los fines de la presente invención, puede usarse ácido butírico o una sal del mismo al preparar la composición nutricional.

[0024] Preferentemente, se usa ácido butírico o una sal orgánica o inorgánica del mismo.

30 [0025] Aún más preferentemente, se usa butirato cálcico.

[0026] El solicitante ha descubierto sorprendentemente, por medio de investigaciones de laboratorio y ensayos llevados a cabo en una muestra de pacientes que padecen síndrome del intestino irritable, que la acción beneficiosa del probiótico en la flora bacteriana del intestino y en particular del colon puede aumentarse de forma apreciable gracias a la presencia de ácido butírico o una sal del mismo.

35 [0027] Esto se debe a que el ácido butírico ayuda a que los probióticos se adhieran al tejido epitelial de las paredes intestinales, promoviendo de este modo la absorción de los probióticos y la colonización bacteriana apropiada de dichas paredes intestinales.

40 [0028] La presencia de ácido butírico proporciona provechosamente más efectos beneficiosos:

[0029] En primer lugar, se ha descubierto que el ácido butírico influye en el pH del colon, provocando que baje y causando de este modo una reducción en el crecimiento de bacterias patógenas (por ejemplo, *Escherichia coli*). De este modo, la proliferación de los probióticos en perjuicio de las bacterias patógenas se promueve y aumenta considerablemente por la presencia de ácido butírico.

50 [0030] Además, el ácido butírico tiene un efecto positivo en los mecanismos de curación de la mucosa intestinal, ayudando de este modo a mantener la integridad estructural y funcional de la mucosa. Finalmente, la combinación de probióticos, prebióticos y ácido butírico o una sal del mismo ha demostrado una capacidad para promover el funcionamiento apropiado del sistema inmunitario.

[0031] La composición nutricional de acuerdo con la invención hace de este modo posible proporcionar al intestino, y en particular al colon, todos los componentes necesarios para la nutrición correcta del mismo, contribuyendo eficazmente de este modo al tratamiento de trastornos intestinales.

55 [0032] A este respecto, la composición nutricional de acuerdo con la invención consigue los objetos anteriormente indicados.

60 [0033] De acuerdo con la invención, dicha composición nutricional comprende probióticos, prebióticos y ácido butírico en cualquier cantidad distinta de cero.

[0034] En cualquier caso, de acuerdo con una realización preferida de la invención, dicha composición comprende:

- 65
- de $0,05 \times 10^9$ a 500×10^{11} UFC de probióticos;
 - de 0,10 a 50.000 mg de prebióticos;
 - de 0,50 a 50.000 mg de ácido butírico, o una sal del mismo.

[0035] Aún más preferentemente, dicha composición comprende:

- de $0,5 \times 10^9$ a $2,5 \times 10^9$ UFC de probióticos;
- de 50 a 150 mg de prebióticos;
- 5 - de 150 a 350 mg de ácido butírico, o una sal del mismo.

[0036] Como ejemplo, una composición nutricional de acuerdo con la invención podría comprender:

- 250 mg de ácido butírico;
- 10 - 100 mg de prebióticos;
- $1,02 \times 10^9$ UFC de probióticos.

[0037] La composición anteriormente indicada se usó para un ensayo en una muestra de 50 pacientes de entre 20 y 65 años de edad (28 mujeres y 22 hombres) que padecían síndrome del intestino irritable. Entre los pacientes tratados, 20 tenían diarrea como el síntoma principal mientras que 30 tenían estreñimiento. Además todos los pacientes tenían flatulencia como síntoma, 45 tenían dolor abdominal, 40 cambios en la consistencia fecal, 35 tenían intolerancia alimentaria.

[0038] Los pacientes se trataron durante dos meses con la composición de acuerdo con la invención, a una primera dosis durante el primer mes y a una segunda dosis menor durante el segundo mes.

[0039] Los resultados de ensayo, resumidos en la Tabla 1 posterior, demuestran que la eficacia de la composición de acuerdo con la invención en el tratamiento de los síntomas de síndrome del intestino irritable sobrepasa con creces los resultados que pueden conseguirse con composiciones conocidas basadas en probióticos y/o prebióticos.

[0040] En particular, la composición de acuerdo con la invención ha mostrado por sí misma ser eficaz en al menos el 80% de los casos para proporcionar alivio a diarrea y estreñimiento y ha demostrado ser extraordinariamente eficaz en la reducción del dolor abdominal y cambios en la consistencia fecal.

30 Tabla 1 - Resultados de ensayos de 50 pacientes que padecen síndrome del intestino irritable antes y después de tomar la composición de acuerdo con la invención durante dos meses

Dolencia notificada por los pacientes:	Antes	Después
Diarrea	20	4
Estreñimiento	30	5
Flatulencia	50	10
Cambios en la densidad fecal	40	5
Dolor abdominal	45	5
Intolerancia alimentaria	35	10

[0041] La presente invención proporciona además un complemento alimentario.

35 [0042] En el presente contexto, la expresión "complemento alimentario" debería entenderse en un sentido amplio como cualquier producto alimentario que pueda ingerirse, capaz de complementar la dieta normal del usuario, en particular para conseguir beneficios específicos, en el presente caso beneficios específicos para el intestino y para la flora bacteriana intestinal. Por ejemplo, la categoría de "alimentos dietéticos para fines médicos especiales" proporcionada de forma explícita en las regulaciones italiana y comunitaria (véase Directiva 1999/21/EC) queda dentro de la definición de "complemento alimentario" como se entiende en la presente solicitud.

40 [0043] El complemento alimentario de acuerdo con la invención, preferentemente en forma de una píldora o comprimido, contiene una composición nutricional en la que un probiótico está asociado no solamente con un soporte prebiótico apropiado sino también con ácido butírico o una sal del mismo. Dicha composición nutricional generalmente compone el núcleo del complemento alimentario, que es por lo tanto capaz de proporcionar beneficios al intestino y puede por lo tanto usarse para fines médicos específicos.

45 [0044] Dicho complemento alimentario comprende además uno o más recubrimientos externos que permiten a la composición nutricional pasar intacta a través del tracto gástrico, de modo que pueda después liberarse eficazmente en el intestino.

[0045] Preferentemente, dichos uno o más recubrimientos permiten además que la composición nutricional que pase a través del intestino permaneciendo intacta, de modo que pueda liberarse solamente en el colon.

[0046] Para este fin, dichos uno o más recubrimientos se realizan de compuestos que solamente se disuelven a valores de pH de más de 6,5.

5 **[0047]** De acuerdo con una realización preferida, el complemento alimentario de acuerdo con la invención comprende un primer recubrimiento que es impenetrable para jugos gástricos y agua. Dicho primer recubrimiento puede realizarse, por ejemplo, de goma laca.

10 **[0048]** De nuevo de acuerdo con dicha realización preferida, el complemento alimentario de acuerdo con la invención comprende un segundo recubrimiento impenetrable para jugos gástricos y ácidos biliares. Dicho segundo recubrimiento puede realizarse, por ejemplo, de almidón modificado.

15 **[0049]** El complemento alimentario de acuerdo con la invención puede comprender además provechosamente aditivos que permitan la disolución controlada del complemento alimentario y, en consecuencia, la liberación controlada de la composición nutricional.

20 **[0050]** De acuerdo con una realización preferida de la invención, el complemento alimentario contiene polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como aditivos estabilizantes que retardan la disolución del complemento alimentario y extienden la liberación de la composición nutricional, asegurando de este modo la liberación de probióticos, prebióticos y ácido butírico a lo largo de la longitud completa del colon.

[0051] Como ejemplo, un complemento alimentario de acuerdo con la invención podría mostrar la siguiente composición:

Butirato cálcico	0,3070000
Prebiótico	0,1000000
Probiótico	0,01100
Goma laca	0,0100000
Almidón modificado	0,0150000
PVP 30	0,0050000
HPMC de alta densidad	0,1890000
Celulosa microcristalina	0,3118980
Estearato de magnesio	0,0100000
Ácido cítrico	0,0050000
Colorante	0,0000020
Talco, dióxido de titanio	0,0150000

25 **[0052]** El complemento alimentario del ejemplo anterior puede prepararse por el método descrito a continuación:

- los ingredientes enumerados en la tabla anterior se pesan por separado;
- los siguientes ingredientes se mezclan durante al menos 15 minutos en una mezcla de polvo: butirato cálcico, prebiótico, probiótico, PVP30, HPMC de alta densidad, celulosa microcristalina;
- 30 - el estearato de magnesio se añade a la mezcla resultante y se continúa mezclando durante aproximadamente 5 minutos más;
- usando una máquina de elaboración de comprimidos apropiada, se preparan los comprimidos que compondrán el núcleo del producto final;
- se prepara la mezcla de recubrimiento de película entérica, pesándose la goma laca y disolviéndose en etanol absoluto,
- 35 - la goma laca se pulveriza sobre los comprimidos hasta que el peso medio de los comprimidos ha aumentado en la cantidad especificada en la formulación;
- la mezcla de recubrimiento de película final se prepara pesando el almidón modificado, dióxido de titanio, talco, colorante y ácido cítrico y disolviéndolos todos en agua;
- 40 - la mezcla de recubrimiento de película final se pulveriza sobre el comprimido recubierto hasta que se obtiene el peso final.

[0053] El complemento alimentario resultante tiene las siguientes propiedades:

- uniformidad de masa: $\pm 5\%$;
- carga de rotura: 98 Newton $\pm 3\%$;
- contenido de humedad: $< 8\%$;
- dimensiones: grosor máximo 7 mm
longitud 19 mm
anchura 10 mm
- pérdidas debido a friabilidad: $< 1\%$
- tiempo de desintegración: > 10 h a pH $> 6,5$
- recuento microbiológico total > 100 UFC/g

ES 2 411 687 T3

- | | |
|---------------------|-----------------|
| - levaduras y mohos | > 10 UFC / g, |
| - salmonela | ausente en 10 g |
| - patógenos | ausentes |

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional que comprende cualquier cantidad distinta de cero de:

- 5 - al menos un probiótico, y
 - al menos un prebiótico,

caracterizada por que comprende además cualquier cantidad distinta de cero de ácido butírico o de una sal del mismo.

10 **2.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un probiótico pertenece a los géneros *Bifidobacterium* o *Lactobacillus*.

15 **3.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un probiótico es *Bifidobacterium lactis* o *Bifidobacterium bifidus*.

4. Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un prebiótico pertenece a los fructooligosacáridos (FOS) o galactooligosacáridos (GOS).

20 **5.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho al menos un prebiótico es un fructooligosacárido.

6. Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende ácido butírico en sí mismo.

25 **7.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende una sal orgánica o inorgánica de ácido butírico.

30 **8.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un probiótico, dicho al menos un prebiótico y el ácido butírico o dicha sal del mismo están presentes en las siguientes cantidades

- de $0,05 \times 10^9$ a 500×10^{11} UFC de probiótico;
 - de 0,10 a 50.000 mg de prebiótico,
 - de 0,50 a 50.000 mg de ácido butírico o de dicha sal del mismo.

35 **9.** Una composición nutricional de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho al menos un probiótico, dicho al menos un prebiótico y el ácido butírico o dicha sal del mismo están presentes en las siguientes cantidades

- de $0,5 \times 10^9$ a $2,5 \times 10^9$ UFC de probiótico;
 - de 50 a 150 mg de prebiótico;
 - de 150 a 350 mg de ácido butírico o de dicha sal del mismo.

45 **10.** Un complemento alimentario de tipo píldora o comprimido, **caracterizado por que** comprende un núcleo compuesto de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un complemento alimentario de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además uno o más recubrimientos gastro-resistentes alrededor de dicho núcleo.

50 **12.** Un complemento alimentario de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los compuestos usados para realizar dichos uno o más recubrimientos gastro-resistentes se seleccionan de modo que solamente se disuelven en presencia de un pH mayor de 6,5.

13. Un complemento alimentario de acuerdo con la reivindicación 11 o reivindicación 12 que comprende al menos un primer recubrimiento gastro-resistente de goma laca y un segundo recubrimiento gastro-resistente de almidón modificado.

60 **14.** Un complemento alimentario de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además al menos un aditivo estabilizante que permite la disolución controlada de dicho complemento alimentario y la liberación controlada de dicha composición nutricional.

15. Un método para preparar un complemento alimentario de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende al menos las etapas de:

- 65 - proporcionar en forma de polvo dicho al menos un probiótico, dicho al menos un prebiótico y el ácido butírico o dicha sal del mismo;
 - pesar dicho al menos un probiótico, dicho al menos un prebiótico y el ácido butírico o dicha sal del mismo;

ES 2 411 687 T3

- mezclar dicho al menos un probiótico, dicho al menos un prebiótico y el ácido butírico o dicha sal del mismo en un mezclador de polvo durante al menos 15 minutos;
- introducir la mezcla resultante en una máquina de elaboración de comprimidos y comprimir hasta que se obtenga un núcleo compacto;
- 5 - proporcionar un material gastro-resistente capaz de disolverse solamente en presencia de un pH mayor de 6,5;
- disolver dicho material en un disolvente apropiado;
- pulverizar la solución resultante en dicho núcleo compacto hasta que se obtenga recubrimiento completo.