

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 605**

51 Int. Cl.:

A23L 1/03 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A61K 38/43 (2006.01)

A23L 1/302 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2008 E 08784913 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2166876**

54 Título: **Mezcla nutricional de fortificación con hierro**

30 Prioridad:

25.07.2007 EP 07014577

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

26.08.2013

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
HET OVERLOON 1
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:

**KRAEMER, KLAUS;
STEIGER, GEORG y
WIEPRECHT, TORSTEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 420 605 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

Mezcla nutricional de fortificación con hierro

5 La presente invención se refiere a una mezcla nutricional para la fortificación de productos alimenticios con hierro, además se refiere a un producto alimenticio fortificado.

La deficiencia de múltiples vitaminas y/o nutrientes minerales (denominado micronutriente) continúa siendo muy frecuente en los países en vías de desarrollo y es, por lo tanto, un importante problema de salud pública. La deficiencia en hierro (o "sideropenia") es la forma conocida más común de deficiencia nutricional. La consecuencia directa de la deficiencia de hierro es la anemia por deficiencia de hierro. Principalmente están afectados los niños, las adolescentes y las mujeres, aquí especialmente embarazadas y lactantes. Debido a que el hierro es esencial para la mayoría de las plantas y los animales, lo puede proporcionar una amplia serie de alimentos. Sin embargo, estos alimentos son absorbidos y tratados de manera diferente por el cuerpo; por ejemplo, el hierro de la carne (fuente de hierro hemo) se descompone y se absorbe más fácilmente que el hierro en granos (fuente de hierro no hemo) y los minerales y productos químicos en un tipo de alimento pueden inhibir la absorción de hierro de otro tipo de alimento ingerido al mismo tiempo.

20 El ácido fítico (o fitato cuando está en forma de sal) es la principal forma de almacenaje de fósforo y minerales en muchos tejidos de las plantas, especialmente salvado y semillas. El fitato se encuentra en las cáscaras de nueces, semillas y granos. Es un fuerte quelante de minerales importantes tales como calcio, magnesio, hierro y cinc y puede contribuir, por lo tanto, a deficiencias de minerales en personas cuyas dietas cuentan con estos alimentos para su absorción de minerales. De esta forma, el fitato es un antinutriente.

Las fitasas son enzimas que rompen el ácido fítico (o fitato) en mioinositol y ortofosfato y aumentan por lo tanto la biodisponibilidad de los minerales ocluidos. Las fitasas - como el fitato - se encuentran en las cáscaras de los granos y son activadas por el tratamiento de los alimentos como el remojo, tratamiento de la masa, fermentación, etc.: por ej., se rompe aproximadamente el 50% de los complejos de fitato durante el procedimiento de fermentación en la fabricación de pan de harina de trigo completo con levadura. Durante la producción de pan de harina de centeno completo usando masa fermentada se rompen incluso todos los complejos de fitato. Además de las propias técnicas de tratamiento de los alimentos también parámetros físicos como el tamaño de partícula de la harina así como el valor del pH afectan a la degradación enzimática del fitato: molienda finamente pulverizada, bajo pH y tiempos de remojo de varias horas fomentan la liberación de los minerales. Desafortunadamente, hay muchos países o circunstancias en que estas técnicas no se usan o no se conocen y de acuerdo con eso se consume más o menos grano no tratado u otro alimento de alto contenido en fitato. Como la dieta de los refugiados o la gente en otras emergencias con frecuencia contiene altos niveles de fitato, padecen especialmente deficiencias de minerales. Por lo tanto, el enriquecimiento en hierro con frecuencia es necesario y es una clave de acuerdo con esto para tratar a las personas desnutridas.

Una manera de suministrar a personas desnutridas de manera eficaz y a costes relativamente bajos micronutrientes son mezclas en polvo ricas en micronutrientes, que son añadidas al alimento por el consumidor final. Las pruebas exitosas con diversos conceptos (por ej., Sprinkles™ u otros) han demostrado la eficacia de esta propuesta. Estas formulaciones con frecuencia suministran niveles muy altos de hierro para superar la baja biodisponibilidad de la forma de hierro usada y/o los altos niveles de inhibidores de la absorción (tales como fitato) en el alimento.

50 La principal desventaja de estas mezclas es que el estado del hierro de la persona enriquecida se tiene que considerar que evita la absorción excesiva de hierro ya que el hierro en exceso puede ser tóxico: el hierro ferroso libre reacciona con peróxidos para producir radicales libres, que son muy reactivos y pueden dañar el ADN, las proteínas, los lípidos y otros componentes celulares. Así, la toxicidad del hierro tiene lugar cuando hay hierro libre en la célula, que generalmente tiene lugar cuando los niveles de hierro exceden de la capacidad de la transferrina para unirse al hierro.

Especialmente los individuos no anémicos, infectados por malaria pueden verse afectados por un efecto de inyección intravenosa rápida de hierro libre en el plasma (nivel aumentado de hierro no ligado a transferrina en el plasma) si se proporciona un polvo de micronutrientes con altos niveles de hierro junto

con una dieta que contiene bajos niveles de inhibidores (tales como fitato). El enriquecimiento en hierro se ha demostrado que es seguro en individuos con deficiencia de hierro (no repleto de hierro) que viven en un área con alto riesgo de malaria (Sazawal S., Black R. E., Ramsan M., Chwaya H. M., Stoltzfus R., Dutta A., Dhingra U., Kabole I, Deb S., Othman M. K., Kabole F. M. Effect of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: a community-based, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2.006; 367: 133-43). De acuerdo con esto, la identificación sistemática a gran escala del estado del hierro en dichas condiciones en los países en vías de desarrollo podía ser una solución al problema ya mencionado, pero desafortunadamente no es factible por una serie de razones (métodos analíticos y dispositivos adecuados para el campo, costes, riesgos de infección, etc.)

Era por lo tanto un objeto de la siguiente invención proporcionar una mezcla de micronutrientes para fortificación en el hogar que satisfaga los requerimientos nutricionales de todas las personas desnutridas y que se pueda considerar como que es segura, independientemente de si una persona tiene o no malaria, es anémica o no y/o come productos ricos en fitato o no. Por todas estas diversas condiciones se requiere un concepto de hierro universal, seguro, pero también eficaz.

La patente internacional WO 0212882 desvela una composición que contiene uno o más nutrientes (hierro), vitamina C y otras enzimas (fitasa). Por otra parte, la patente internacional WO 0212882 desvela métodos para controlar el peso contrarrestando los efectos inhibidores de los xenobióticos sobre el sistema de control del peso de un individuo. No se refiere a un método para proporcionar micronutrientes a las personas desnutridas.

La patente internacional WO 04071218 desvela una preparación alimenticia que comprende una fitasa, un fitato y un catión esencial caracterizado por que al menos parte del catión esencial está unido a fitato.

L. Davidsson et al. (Am. J. Clin. Nutr. 1.997: 65: 916-920) desvelan una composición alimenticia que comprende fitasa, vitamina C e hierro añadido como FeSO_4 .

R. F. Hurrell. (The Journal of Nutrition 2002: 132: 806-812) desvela el uso de hierro, vitamina C, fitasa, NaFeAEDT individualmente, pero no proporciona ninguna pista acerca de una combinación específica según la presente invención.

La patente europea EP0772978 desvela alimentos para animales que comprenden vitamina C, una fitasa y ferro-sulfato heptahidratado.

La patente internacional WO-02/098442-A2 describe una composición (en particular en la forma de una composición farmacéutica, una medicación o un suplemento alimenticio) que comprende al menos un compuesto que rompe el ácido fítico – preferiblemente una fitasa - así como su uso, en particular para el aumento de la biodisponibilidad de bioelementos esenciales (en particular calcio, magnesio, cinc y/o hierro, preferiblemente en la forma de sus iones), pero esta publicación aún no podía preparar el camino a la presente invención.

Se ha encontrado sorprendentemente que el objeto de la presente invención se consigue por una mezcla nutricional adecuada para fortificar alimento que contiene 0,5 mg a 10 mg de hierro en la forma de una fuente de hierro altamente biodisponible constante, 50 FTU a 5.000 FTU de Fitasa y al menos 20 mg de Vitamina C, cada una por una ración; que contiene además opcionalmente uno o más nutrientes, caracterizada por que la fuente de hierro biodisponible es $\text{NaFe}^{3+}\text{AEDT}$.

1 FTU (también denominada FYT) es la cantidad de fitasa que libera 1 μmol de fosfato por minuto a pH 5,5 y 37°C.

No tuvo que ser previsto por el experto en la materia que una mezcla nutricional según la presente invención resolvería los problemas ya mencionados. La invención describe una disolución que permite un uso universal de la mezcla nutricional y por lo tanto salva el coste y las vidas al mismo tiempo.

Según la presente invención la mezcla nutricional que contiene los nutrientes y la fitasa se añade preferiblemente como un polvo dispersible en agua seco (denominado "espolvoreado") o una preparación líquida para el alimento que contiene fitato listo para comer (por ej., unas gachas de maíz ya

preparadas y aún calientes) antes de consumo, según lo cual la mezcla nutricional es mezclada totalmente con el alimento. Este mezclamiento intenso es beneficioso por una parte para la eficacia de la fitasa y por otra parte minimiza el impacto negativo sobre la forma que origina el sabor incluidos nutrientes como minerales o vitaminas específicas. Así, la fitasa empieza inmediatamente, es decir, ya antes del consumo- a descomponer el fitato y el proceso continúa en el estómago. Este procedimiento aumenta la eficacia y permite niveles de fitasa menores por ej., comparado con el estado de la técnica descrito en la patente internacional WO-02/098442-A2.

De acuerdo con esto en una realización la invención se refiere a un método para proporcionar a personas desnutridas, especialmente personas en áreas endémicas de malaria, micronutrientes que comprende las etapas de:

a) administrar una mezcla nutricional que contiene 0,5 mg a 10 mg de hierro en forma de una fuente de hierro biodisponible y 50 FTU a 5.000 FTU de Fitasa y al menos 20 mg de Vitamina C, cada una por ración diaria de la mezcla, que contiene además opcionalmente uno o más nutrientes, a un alimento listo para comer inmediatamente antes de su consumo y

b) mezclar totalmente la mezcla con el alimento

en el que, la fuente de hierro biodisponible es $\text{NaFe}^3+\text{AEDT}$.

El término "inmediatamente antes de consumo" como se usa en la presente memoria indica un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, más preferido de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos.

El término "fitasa" como se usa en la presente memoria indica fosfatasas que rompen el ácido fítico en mio-inositol y ortofosfato. Se saca una distinción entre 3-fitasa y 6-fitasa según el átomo de carbono en que el ortofosfato se escinde del ácido fítico.

3-fitasa (Enzima EC 3.1.3.8):

Hexakisfosfato de mio-inositol + H_2O = 1 D-mio-inositol 1,2,4,5,6-pentakisfosfato + fosfato

6-fitasa (Enzima EC 3.1.3.26):

mio-inositol hexakisfosfato + H_2O = 1 D-mio-inositol 1,2,3,4,5-pentakisfosfato + fosfato

Según la presente invención se prefiere especialmente la calidad alimentaria de 3-fitasa, 6-fitasa o mezclas de las mismas. La fitasa de la presente invención puede venir de fuentes de plantas y/o microbiológicas. Una fuente de plantas preferible para la fitasa es la malta.

La mezcla nutricional de la presente invención puede ser envasada en envases de una sola ración adecuados (preferiblemente 1 g) o en unidades mayores como por ej., bolsas de 150 g (denominadas "envases multi-ración"). En este caso se requieren cucharas calibradas para la dosificación apropiada.

El término "nutriente" como se usa en la presente memoria indica componentes fisiológicamente esenciales de la dieta humana tales como vitaminas, por ej., vitamina A, vitamina B1, Ácido fólico, Niacina, vitamina B12, vitamina B2, vitamina B6, vitamina E, C, Biotina, Pantotenatos, vitamina K, vitamina D así como derivados y mezclas de los mismos, así como minerales adicionales y elementos traza tales como selenio, cinc y calcio.

Según la presente invención es ventajoso si la cantidad de nutrientes presentes en la mezcla nutricional es suficiente para proporcionar aproximadamente 15 a 300% del RDA (Ración Diaria Recomendada para un adulto) en 1 g o una ración diaria de la premezcla.

Los nutrientes se añaden normalmente en una forma pulverulenta, es decir se usan preferiblemente vitaminas oleosas como vitamina A o vitamina E como formas del producto pulverulento (por ej., como adsorbatos, polvos secos en aerosol o tabletas que pueden contener ingredientes adicionales, como

componentes de la matriz - por ej., hidrocoloides - antioxidantes, plastificantes y/o emulsionantes). Incluso más preferidas son formas del producto pulverulento dispersibles en agua de estos nutrientes.

5 La mezcla nutricional según la presente invención se puede usar para producir una composición alimenticia o una bebida.

10 La composición alimenticia puede contener aminoácidos, otras enzimas, proteína, harina (por ej., harina de malta), polvos PUFA, etc. Ácidos grasos poliinsaturados (los PUFA, por sus siglas en inglés), que son adecuados según la presente invención, son ácidos carboxílicos mono- o poliinsaturados que tienen preferiblemente 16 a 24 átomos de carbono y, en particular, 1 a 6 dobles enlaces, preferiblemente con 4 ó 5 ó 6 dobles enlaces. En una realización preferida se usa Aceite Alimenticio ROPUFA® '30' n-3 comercialmente disponible (DSM Nutritional Products Ltd, Kaiseraugst, Suiza). En otra realización preferida de la presente invención, el éster de PUFA es ROPUFA® 75' n-3 EE. ROPUFA '75' n-3 EE es aceite marino refinado en forma de un éster etílico con mínimo contenido de éster etílico de ácido graso n-3 al 72%. Se estabiliza con tocoferoles mezclados, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico y contiene extracto de romero. En otra realización preferida de la presente invención el éster de PUFA es Aceite ROPUFA® '10' n-6, un aceite de onagra refinado con mínimo 9% de ácido gamma-linolénico que es DL-alfa-tocoferol estabilizado y palmitato de ascorbilo.

20 La bebida puede ser una composición de base a que se puede o se tiene que añadir en su uso agua u otra composición de bebida líquida (tal como leche, zumo, etc.). La composición de base también se puede preparar como un concentrado al que se tiene que añadir agua u otra composición de bebida líquida o como una bebida a la que no se requiere añadir líquido.

25 La cantidad de mezcla nutricional según la presente invención que se tiene que añadir a una composición alimenticia depende de la potencia de dicha mezcla nutricional, es decir, la cantidad de hierro y nutrientes adicionales opcionales en la mezcla nutricional.

30 La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplos:

Absorción recomendada:

35 Una ración por persona y día mezclada en alimento con alto contenido en fitato (por ej., maíz, cereales con altas proporciones de extracción, soja, etc).

Ejemplo 1: No parte de la invención

40 1 g (= una ración) de mezcla de fortificación en el hogar contiene:

Nutriente	por ración
Vitamina A	400 µg RE
Vitamina D3	5 µg
Vitamina E	5 mg TE
Vitamina K1	30 µg
Tiamina	0,5 mg
Riboflavina	0,5 mg
Piridoxina	0,5 mg
Folato	150 µg
Niacina	6 mg
Vitamina B12	0,9 µg
Vitamina C	50 mg
Hierro	2 mg
Cinc	4,1 mg

(continúa)

Nutriente	por ración
Selenio	17 µg
Yodo	90 µg
Fitasa	190 FTU
Portadores	

Ejemplo 2:

1 kg (1.000 raciones) contiene:

Nutriente	por 1 kg
Vitamina A	1.733.332 IU
Vitamina D	260.000 IU
Equivalente de Tocoferol (Vitamina E)	5.500 mg
Vitamina K1	39 mg
Tiamina (Base Vitamina B1)	630 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	630 mg
Piridoxina (Base Vitamina B6)	630 mg
Vitamina C	60.000 mg
Ácido Fólico Anhidro	187 mg
Niacinamida	6.600 mg
Vitamina B12	1.125 µg
Cobre	616 mg
Yodo	108 mg
Hierro (como NaFe ³⁺ AEDT)	2.200 mg
Selenio	18 mg
Cinc	4.510 mg
Citrato Trisódico	10.000 mg
Dióxido de Silicio	200 mg
Fitasa	380.000 FTU
Portador (Maltodextrina de Patata DE 11-14)	hasta 1 kg

Ejemplo 3:

1 kg (1.000 raciones) contiene:

5

Nutriente	por 1 kg
Vitamina A	1.733.332 IU
Vitamina D	260.000 IU
Equivalente de Tocoferol (Vitamina E)	5.500 mg
Vitamina K1	39.000 µg
Tiamina (Base de Vitamina B1)	630 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	630 mg
Piridoxina (Base Vitamina B6)	630 mg
Vitamina C	60.000 mg

(continúa)

Nutriente	por 1 kg
Ácido Fólico Anhidro	187 mg
Niacinamida	6.600 mg
Vitamina B12	1.125 µg
Cobre	616 mg
Yodo	108 mg
Hierro (como pirofosfato férrico)	4.400 mg
Selenio	18 mg
Cinc	4.510 mg
Citrato Trisódico	10.000 mg
Dióxido de Silicio	200 mg
Fitasa	380.000 FTU
Portador (Maltodextrina de Patata DE 11-14)	hasta 1 kg

Se añade aproximadamente 1 g de dicha mezcla al alimento (a una porción) justo antes de consumo:

Preparación:

- 5 Se hierven 100 g harina de maíz con 250 g de agua y 1 g sal hasta que el agua haya sido absorbida por el maíz. Se dejan enfriar las gachas a aproximadamente 60°C o menos. Después se mezcla la mezcla nutricional en las gachas calientes. Se puede consumir el producto después.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mezcla nutricional adecuada para fortificar alimento que contiene 0,5 mg a 10 mg de hierro en forma de una fuente de hierro biodisponible y 50 FTU a 5.000 FTU de Fitasa y al menos 20 mg de Vitamina C, cada una por una ración de la mezcla; que contiene opcionalmente además uno o más nutrientes caracterizados por que la fuente de hierro biodisponible es NaFe^{3+} AEDT.
- 10 2. Mezcla nutricional según la reivindicación 1, caracterizada por que el nivel de inclusión es 1,5 - 3 mg de hierro por ración y día.
3. Mezcla nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la fitasa es seleccionada de calidad alimentaria 3-fitasa, 6-fitasa o mezclas de las mismas.
- 15 4. Mezcla nutricional según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además uno o más nutrientes seleccionados de: vitamina A, vitamina B1, Ácido fólico, Niacina, vitamina B12, vitamina B2, vitamina B6, vitamina E, Biotina, Pantotenatos, vitamina K, vitamina D así como derivados y mezclas de éstos.
- 20 5. Método no terapéutico para proporcionar a personas desnutridas micronutrientes, que comprende las etapas de:
- 25 a) administrar una mezcla nutricional que contiene 0,5 mg a 10 mg de hierro en forma de una fuente de hierro biodisponible, 50 FTU a 5.000 FTU de fitasa y al menos 20 mg de Vitamina C, cada una por una ración de la premezcla, que contiene opcionalmente además uno o más nutrientes, a un alimento listo para comer inmediatamente antes de consumo y
- b) mezclar totalmente la premezcla con el alimento,
- 30 en el que la fuente de hierro biodisponible es NaFe^{3+} AEDT.
6. Alimento o bebida que se puede obtener según la reivindicación 5.
7. Bebida instantánea según la reivindicación 6.
- 35 8. Mezcla nutricional como se indica en líneas generales en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la prevención y el tratamiento de deficiencia de hierro.
- 40 9. Mezcla nutricional como se indica en líneas generales en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en suministro a seres humanos en áreas endémicas de malaria de la necesidad nutricional de hierro (junto con el hierro intrínseco de los cereales consumidos) pero sin el riesgo de un efecto de inyección intravenosa rápida.
- 45 10. Mezcla nutricional como se indica en líneas generales en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el suministro a bebés y niños en áreas endémicas de malaria con la necesidad nutricional de hierro.