

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 414**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A23L 29/30 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2012 PCT/EP2012/052068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12107455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012 E 12703303 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2672842**

54 Título: **Galactofruktosa por su efecto regulador del tránsito intestinal**

30 Prioridad:

08.02.2011 FR 1151001

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**GROUPE SOLACTIS (100.0%)
6, rue des Abbesses
75018 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**RONFARD, PASCAL y
BAXTER, GUILLAUME**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 414 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

Galactofructosa por su efecto regulador del tránsito intestinal

La invención se refiere al efecto de los oligosacáridos sobre el tránsito intestinal de los mamíferos.

5 Por tránsito intestinal, se entiende la compleja operación que realizan los intestinos para transportar el bolo alimenticio desde el estómago hacia el recto.

En la actualidad, cada vez más seres humanos padecen problemas de salud vinculados a una alteración del tránsito intestinal. La alteración del tránsito intestinal también puede dar como resultado tanto tiempos de tránsito demasiado grandes (hipoactivo) como tiempos demasiado cortos (hipertránsito).

10 Los problemas de salud resultantes de una alteración del tránsito intestinal pueden ir desde meras flatulencias intestinales a dolores agudos, (hipotránsito). En el caso de un tránsito intestinal demasiado rápido, puede producirse incluso la deshidratación. En algunas regiones del planeta se trata de un importante problema de salud pública, que afecta sobre todo a los niños y es una de las primeras causas de mortalidad infantil.

En las regiones más desarrolladas del planeta, las alteraciones del tránsito intestinal se ven agravadas por un estilo de vida sedentario, una alimentación deficiente en fibras y debido al estrés.

15 Se conoce el efecto de determinados oligosacáridos sobre el tránsito intestinal. La galactofructosa se utiliza, efectivamente, en la actualidad para acelerar el tránsito intestinal. Sin embargo, puede dar como resultado la transformación de un hipotránsito intestinal en un hipertránsito intestinal (efecto "laxante"). Por ejemplo, el documento EP1825857 describe un agente para acelerar el tránsito intestinal. El documento WO2006118370 describe una composición para tratar y prevenir el estreñimiento. El documento EP2251017 describe un procedimiento de diagnóstico del estreñimiento. Los documentos SEKI.N "Lactulose as a prebiotics, and Enhancement of calcium and magnesium absorption" del 14 de mayo de 2007, NAGENDRA R y col "Effect of incorporating lactulose in infant formula on absorption and retention of nitrogen, calcium, phosphorus and iron in rats" publicado en International Dairy Journal, Elsevier Applied Science del 8 de enero de 1994 y BALLONGUE J y col "Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity" publicado en Scandinavian journal of gastroenterology informa healthcare del 1 de enero de 1997 describen los efectos de la lactulosa sobre la flora intestinal.

20 En el documento FR2891439 se describe un complemento alimentario que comprende un agente de aumento del peso de las heces y un agente laxante. El agente laxante es, preferentemente, especialmente la lactulosa. Sin embargo, el complemento alimentario del documento FR2891439 está destinado a pacientes que padecen estreñimiento, incluso en estadios avanzados de estreñimiento.

La invención está destinada a mejorar el bienestar de mamíferos generalmente sanos, mediante la acción sobre la flora intestinal.

35 En consecuencia, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para ralentizar el tránsito intestinal de mamíferos sanos, mediante la administración de una composición alimentaria que comprende galactofructosa, absorbiendo el mamífero dicha composición alimentaria en una cantidad correspondiente a dosis diarias no promediadas de galactofructosa comprendidas entre 0,1 y 5 g, ventajosamente entre 0,1 y 2 g, durante al menos 30 días consecutivos, caracterizada porque el mamífero, aunque no muestre ningún signo de enfermedad, muestra sin embargo un tránsito intestinal que es un poco demasiado rápido, teniendo el mamífero un tiempo de tránsito intestinal antes de la absorción, según mediciones de gammagrafía, igual a un valor comprendido en un intervalo de 40 10 a 20 horas.

Como entenderá sin mayor problema el experto en la materia, el término "medio" debe entenderse en el presente documento en su acepción matemática, y significa, por tanto "calcular el promedio" (ref.: <http://en.wiktionary.org/wiki/moyenner>). De forma completamente evidente, el promedio a calcular para definir la posología de acuerdo con la invención es la media aritmética de las dosis diarias absorbidas durante 30 días.

45 En la invención, el mamífero está sano, sin que muestre ningún signo de enfermedad.

La galactofructosa, también denominada lactulosa, es un disacárido formado por la asociación de dos moléculas de monosacáridos, la fructosa y la galactosa. Su fórmula química es (4-O-β-D-galactopiranosil-(β-D-fructofuranosa). Se trata de un producto de isomerización de la lactosa; ambos tienen la misma fórmula empírica (C₁₂H₂₂O₁₁) y peso molecular (342,3).

50 La galactofructosa, cuando se absorbe en cantidades bajas de acuerdo con la invención en composiciones alimentarias permite una mejora del bienestar de los mamíferos. La invención tiene además la ventaja de no alterar el sabor y aspecto (por ejemplo, el color) de las composiciones alimentarias. Esto es especialmente interesante para la alimentación infantil y animal, en las que una modificación del sabor puede provocar un rechazo del alimento.

Se recomienda que la galactofructosa en el procedimiento de acuerdo con la invención comprenda menos del 30%,

preferentemente menos del 25% en peso total de azúcares tales como fructosa, epilactosa, galactosa o lactosa con respecto a la cantidad de galactofruktosa.

La galactofruktosa, en el procedimiento de acuerdo con la invención, se incorpora a una composición alimentaria. Por composición alimentaria se entiende una composición destinada a la alimentación de mamíferos. Los mamíferos son, preferentemente, seres humanos, aunque la invención también pueda ser útil para mejorar el bienestar de animales mamíferos diversos, como los animales domésticos. La composición alimentaria es, ventajosamente, una composición absorbida de forma regular, preferentemente una vez al mes, más preferentemente una vez a la semana, de forma especialmente preferida diariamente. Las composiciones alimentarias para seres humanos como el pan, la mantequilla, la leche, los productos lácteos fermentados, los cereales, las galletas, las bebidas y zumos de frutas son ventajosas.

En una realización especialmente preferida de la invención, las composiciones alimentarias están destinadas a la alimentación de los niños.

En una realización ventajosa de la invención, la dosis diaria absorbida, no promediada, supera 0,1 g, preferentemente 0,5 g. Por otra parte, se recomienda que sea menor de 5 g, en algunos casos inferior a 2 g.

En una variante preferida, las dosis diarias de galactofruktosa están comprendidas entre 0,1 y 5 g, ventajosamente entre 0,5 y 2 g, durante al menos 30 días consecutivos. En esta variante, la galactofruktosa se absorbe regularmente cada día y las dosis ya no son un promedio, sino valores estimados diariamente.

El efecto regulador del tiempo de tránsito intestinal de acuerdo con la invención se mide concretamente mediante gammagrafía, absorbiendo el paciente un trazador radiactivo.

Se ha observado que la ingesta regular de acuerdo con la invención de galactofruktosa en dosis bajas permite no solamente acelerar el tránsito intestinal cuando es demasiado lento, sino también, de forma sorprendente, ralentizarlo cuando es demasiado rápido, especialmente cuando es un poco demasiado rápido. En la invención, el efecto regulador del tiempo de tránsito intestinal es tal que el tiempo de tránsito intestinal, según mediciones de gammagrafía, se regula a valores por lo general inferiores a 40 horas, frecuentemente inferiores a 35 horas en algunos casos ventajosos inferiores a 30 horas. Estos valores son igualmente superiores, por lo general, a 10 horas, frecuentemente a 15 horas, en algunos casos ventajosos superiores a 20 horas.

En una realización especialmente sorprendente de la invención, la galactofruktosa utilizada por su efecto regulador del tiempo de tránsito intestinal de los mamíferos, se utiliza para ralentizar el tránsito intestinal de los mamíferos que la absorben (teniendo estos mamíferos, de forma típica, un tránsito intestinal demasiado rápido antes de comenzar la absorción). De esta forma, un mamífero cuyo tránsito intestinal es demasiado rápido antes de haber absorbido la galactofruktosa, es decir, su tiempo de tránsito intestinal, según mediciones de gammagrafía, aumenta desde un valor inicial dado (antes de la absorción) hasta un valor más alto, dicho valor más alto es por lo general mayor de 10 horas, frecuentemente superior a 15 horas y, en algunos casos ventajosos, inferiores a 20 horas, una vez que ha absorbido la galactofruktosa incorporada en una composición alimentaria según la posología de acuerdo con la presente invención; el valor después de la absorción, de acuerdo con la presente invención, es por tanto generalmente inferior a 40 horas, frecuentemente inferior a 35 horas y, en algunos casos ventajosos, inferiores a 30 horas. De acuerdo con esta realización de la invención, el valor inicial (antes de la absorción) del tiempo de tránsito intestinal puede ser, por ejemplo, un valor comprendido en un intervalo de 0 a 10 horas, en un intervalo de 5 a 15 horas o incluso en un intervalo de 10 a 20 horas. De acuerdo con esta realización de la invención, el aumento del tiempo de tránsito intestinal (valor después del uso de acuerdo con la invención menos el valor antes de absorción) es, ventajosamente, de al menos 2 horas, preferentemente de al menos 5 horas; puede ser de al menos 10 horas, incluso de al menos 15 horas.

En una variante especialmente interesante de esta realización, el mamífero cuyo tránsito intestinal es demasiado rápido antes de haber absorbido la galactofruktosa no padece, sin embargo, diarrea (su tránsito intestinal solamente es un poco demasiado rápido), e incluso está ventajosamente sano, sin que muestre ningún signo de enfermedad. La diarrea se puede caracterizar por un tiempo de tránsito intestinal, según mediciones de gammagrafía, de, como máximo, 8 horas, por ejemplo. De acuerdo con esta variante de la segunda realización de la invención, el valor inicial (antes de la absorción) del tiempo de tránsito intestinal del mamífero cuyo tránsito intestinal es demasiado rápido antes de haber absorbido la galactofruktosa es, preferentemente, igual a menos 10 horas; además, este mamífero ve su tiempo de tránsito intestinal aumentado, para conseguir un valor generalmente superior a 15 horas, preferentemente superior a 20 horas, una vez que ha absorbido la galactofruktosa incorporada en una composición alimentaria según la posología de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con esta variante de la segunda realización de la invención, el valor inicial (antes de la absorción) del tiempo de tránsito intestinal del mamífero cuyo tránsito intestinal es demasiado rápido antes de haber absorbido la galactofruktosa tiene de una forma especialmente preferida un valor comprendido en un intervalo de 10 a 20 horas; además, este mamífero ve su tiempo de tránsito intestinal acrecentado, para conseguir un valor generalmente superior a 20 horas, preferentemente un valor entre 20 y 30 horas, una vez que ha absorbido la galactofruktosa incorporada en una composición alimentaria según la posología de acuerdo con la presente invención.

En la invención, el número diario de deposiciones está comprendido generalmente entre 0,5 y 1,5, para un valor normalizado del peso de la deposición unitaria de 220 g/día.

5 La invención se refiere también a la galactofructosa por su efecto regulador del tiempo de tránsito intestinal de los mamíferos, combinado con su efecto prebiótico sobre la flora intestinal, cuando se incorpora a una composición alimentaria y esta se absorbe por el mamífero en una cantidad correspondiente a dosis diarias de galactofructosa, promediadas en 30 días, comprendidas entre 0,1 y 5 g, ventajosamente entre 0,1 y 2 g.

10 Un prebiótico es un compuesto alimentario no digerible, degradable por los microorganismos de la flora intestinal. Esta degradación produce un efecto sobre la flora intestinal del mamífero, que es beneficioso para su salud ya que origina el desarrollo de determinadas bacterias de la flora. Entre éstas, se sabe que las bifidobacterias tienen un papel importante, por ejemplo, para el sistema inmunitario de los hospedadores. Su desarrollo selectivo gracias a los compuestos prebióticos (efecto prebiótico bifidógeno) es por tanto beneficioso para el bienestar del mamífero hospedador. Por tanto, se denomina efecto prebiótico de un compuesto no vivo al cambio, tanto en composición como en actividad, de la flora intestinal del hospedador debido a la ingestión de este compuesto, cuando este cambio tiene un efecto beneficioso sobre el bienestar y/o la salud del hospedador (véase: Gibson y Roberfroid, J. Nutr, 125, 1401, 1995).

15 En el efecto combinado de acuerdo con la invención, se observa, además del efecto regulador del tránsito intestinal, también un aumento de la población de bifidobacterias en la flora intestinal del mamífero hospedador. Este aumento es de al menos un 50%. Preferentemente, la población se dobla como mínimo. De forma especialmente preferida, la población de bifidobacterias *Bifidobacterium spp*, expresada en log 10, aumenta por lo menos en 0,5, lo que corresponde a una multiplicación de la población por un factor de aproximadamente 3, como mínimo. Las bifidobacterias *Bifidobacterium spp* protegen el intestino contra la colonización por bacterias patógenas. Esta protección es el resultado, por una parte, de la competición en la superficie de las células, de la competición por los nutrientes esenciales, de la producción de agentes antimicrobianos y la producción de compuestos que comprenden ácidos grasos de cadena corta, que disminuyen el pH de las heces e inhiben el desarrollo de bacterias patógenas. Las bifidobacterias *Bifidobacterium spp* también están asociadas a un refuerzo del sistema inmunitario, especialmente en los niños, y una acción preventiva contra el cáncer, debido a la reducción de la actividad de las enzimas que convierten las sustancias procancerígenas en sustancias cancerígenas (véase von Wright y col, Eur J. Gastroenterol.Hepatol., noviembre de 1999, 11(11), pp1195-1198).

20 Gracias al efecto combinado de acuerdo con la invención, el aumento de la población de bifidobacterias no requiere ningún probiótico en la composición alimentaria. También se recomienda que la composición esté prácticamente exenta de los mismos. Por prácticamente exenta de probióticos, se entiende que la composición alimentaria sola, en ausencia de galactofructosa, produce un aumento en la población de *Bifidobacterium spp* inferior al 10%, generalmente inferior al 5%.

25 La invención se dirige a los mamíferos en buen estado de salud, sin que muestren ningún signo de enfermedad. Permite mejorar su bienestar. En determinadas circunstancias, también permite preservar su buen estado de salud.

30 Análogamente que para la galactofructosa de acuerdo con la invención, la composición alimentaria de acuerdo con la invención es, ventajosamente, una composición absorbida de forma regular y, preferentemente, está destinada a la alimentación de los niños, tal como la leche en polvo para alimentación infantil.

35 En una realización preferida de la composición alimentaria de acuerdo con la invención, esta también está prácticamente exenta de probióticos.

Ejemplo

40 20 seres humanos voluntarios, con edades entre 18 y 50 años, con un índice de masa corporal comprendido entre 20 y 30 se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos de 10, uno tomaba cada día, y esto durante 30 días, un vaso de leche de 20 cl producido a partir de leche en polvo a la que se había añadido 2,5 g de Solactis®, correspondiente a 1,5 g de galactofructosa, y el otro tomaba un placebo. El polvo de galactofructosa tiene la composición siguiente, en porcentaje con respecto al contenido de galactofructosa:

Tagatosa	Fructosa	Galactosa	Epilactosa	Lactosa
<2%	<1%	<14%	<6%	<8%

45 Los voluntarios no muestran ningún signo de enfermedad, especialmente de enfermedad intestinal. Tampoco habían participado nunca en un ensayo relacionado con prebióticos o probióticos. Durante el ensayo no tomaron ningún probiótico. El tiempo de tránsito intestinal inicial medido por gammagrafía es de 14 h para los dos grupos. Al finalizar el ensayo (30 días), el tiempo de tránsito es de 24 h en el grupo que tomaba galactofructosa de acuerdo con la invención. Por el contrario, no se observó ninguna variación significativa (teniendo en cuenta las variaciones naturales e la medición) del tiempo de tránsito en el grupo del placebo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento no terapéutico para ralentizar el tránsito intestinal de mamíferos sanos, mediante la administración de una composición alimentaria que comprende galactofruktosa, siendo absorbida por el mamífero dicha composición alimentaria en una cantidad correspondiente a dosis diarias no promediadas de galactofruktosa comprendidas entre 0,1 y 5 g, ventajosamente entre 0,1 y 2 g, durante al menos 30 días consecutivos, **caracterizado porque** el mamífero, aunque no muestre ningún signo de enfermedad, muestra sin embargo un tránsito intestinal que es un poco demasiado rápido, teniendo el mamífero un tiempo de tránsito intestinal antes de la absorción, según mediciones de gammagrafía, igual a un valor comprendido en un intervalo de 10 a 20 horas.
- 10 2. Procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el aumento del tiempo de tránsito intestinal, según mediciones de gammagrafía, es de al menos 5 horas.
3. Procedimiento no terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el mamífero tiene un tiempo de tránsito intestinal después de la absorción, según mediciones de gammagrafía, igual a un valor comprendido en un intervalo entre 20 y 30 horas.
- 15 4. Procedimiento no terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las dosis diarias absorbidas, no promediadas de galactofruktosa son menores de 2 g.
5. Procedimiento no terapéutico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** tiene además un efecto prebiótico sobre la flora intestinal.
- 20 6. Procedimiento no terapéutico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la composición alimentaria comprende menos del 25 % en peso total de azúcares tales como fructosa, epilactosa, galactosa o lactosa con respecto a la cantidad de galactofruktosa.