

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 575**

51 Int. Cl.:

A61P 3/10 (2006.01)

A23L 33/125 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2007 PCT/NL2007/050530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2008 WO08054211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2007 E 07834660 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2086353**

54 Título: **Productos nutricionales que comprenden oligómeros de sacárido**

30 Prioridad:

02.11.2006 WO PCT/NL2006/050275

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

29.05.2019

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**VAN DE HEIJNING, HUBERTUS JOSEPHUS;
BOURITIUS, HOUKJE;
VAN LAERE, KATRIEN MARIA JOZEFA y
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 714 575 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

Productos nutricionales que comprenden oligómeros de sacárido

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a composiciones nutricionales que comprenden oligosacáridos y su uso clínico. En particular, estos oligosacáridos mejoran la sensibilidad del cuerpo a insulina y así reforzar los efectos de la insulina.

10

Antecedentes

[0002] La insulina es una proteína que se sintetiza por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas mamífero. La tasa de biosíntesis y modificación postranslacional están sujetos a muchos factores, entre los que están los niveles de circulación de hormonas tales como hormona del crecimiento y esteroides pero también debido al estado de alimentación. La insulina se puede liberar en la sangre como resultado de determinados desencadenantes, por ejemplo, concentración de glucosa y ciertos aminoácidos en la sangre.

15

[0003] La insulina tiene un efecto fuerte en el metabolismo de energía en el cuerpo. En particular, la insulina juega un papel regulador importante en el metabolismo de glucosa, por ejemplo, activa algunos transportadores de glucosa, estimula lipogénesis y disminuye la lipólisis y aumenta el transporte de aminoácido en células. El metabolismo de energía depende también de varios otros factores, tal como el nivel de glucagón u hormonas de estrés en la sangre. La concentración de glucagón depende de su vuelta nuevamente al estado de alimentación.

20

[0004] Muchos sujetos padecen de uno o más problemas de salud, que pueden estar bien resueltos, aliviados o evitados mediante la interacción con la manera en que una persona se maneja con la insulina o la administración de insulina por sí misma o compuestos que imitan su acción. El método anterior ha sido aplicado predominantemente en personas resistentes a la insulina, tal como pacientes de diabetes tipo II, personas que sufren el síndrome metabólico, personas seriamente enfermas o personas que han experimentado traumatismo severo como cirugía o quemaduras, mientras que las personas que padecen de daños severos en el páncreas como pacientes que tiene diabetes tipo I, pancreatitis severa u obstrucciones de la función endocrina o personas que están desnutridas a menudo se benefician de la administración de insulina o sus análogos.

25

30

[0005] Debido al elevado interés de una acción apropiada de insulina, se han hecho muchos esfuerzos para influir o mejorar. Frecuentemente se aplica a la administración de insulina pero a menudo se produce parenteralmente, lo que es incómodo para el paciente. Además, el período de tiempo eficaz es relativamente corto, lo que a menudo hace que sean obligatorias múltiples dosificaciones al día.

35

[0006] El aumento de la sensibilidad de células mamíferas a la insulina también se pretende frecuentemente, pero es difícil de conseguir. Los constituyentes activos como biguanidinas se reivindican para conseguir esto.

40

Estado de la técnica

[0007] La WO 2006/009437 (N.V. Nutricia, 23 enero 2006) divulga un producto nutricional que mejora la sensibilidad a la insulina o reduce la resistencia a la insulina y contiene equivalentes de aspartato. Tal producto comprende opcionalmente fibra, preferiblemente, salvado de trigo o pectinas poco metiladas. Sin embargo, no se describe ningún efecto de las fibras.

45

[0008] Weickert et al. revelan en Diabetes Care 2006, 29 (4), 775 que la fibra de avena, cuando se consume a diario durante 3 días seguidos antes de una comida estándar, mejora la sensibilidad a la insulina del cuerpo entero en mujeres con sobrepeso y obesas. La fibra de avena no comprendía ningún oligosacárido. El producto demostró ser inefectivo en varones o personas con resistencia marcada a la insulina, tales como pacientes que sufren de diabetes tipo II.

50

[0009] La EP 1588629 A1 (N.V. Nutricia, 26 octubre 2005) divulga una composición de formación de matriz que comprende pectinas de baja metoxilación y oligosacáridos, más en particular gluco-oligosacáridos (presentes en Fibersol 2®), los últimos promueven la biodisponibilidad de calcio en todo el tracto gastrointestinal inferior. Se mostró que ambos niveles de glucosa, niveles de insulina y niveles máximos de insulina disminuyeron. El efecto de oligosacáridos en la sensibilidad de insulina *per se* no se describe.

55

60

[0010] Boucher et al. J. Physiol. Biochem. 59 (3), 169-174 (2003), al igual que la WO 2004/024167 A2 (Institut National de la Recherche Agronomique, 25 March 2004) de los mismos autores, revelan el efecto del uso a largo plazo de alfa-gluco-oligosacáridos tipo fibra dietéticos sintéticos (denominados GOS, no ser confundidos con galacto-oligosacáridos) en el establecimiento de sensibilidad de insulina en ratones, alimentados durante 20 semanas con una dieta de 45 % de grasa. No se dice nada del efecto de sensibilidad a la insulina a corto plazo como se describe en la presente solicitud. Los galacto-oligosacáridos no han sido evaluados.

65

5 [0011] La EP 1060673 A1 (Nestlé SA, 20 diciembre 2000) divulga un método para aumentar selectivamente la producción de proprionato en el tracto gastrointestinal de un mamífero, por administración enteral de una composición nutricional que comprende el dextrano polisacárido para aumentar la sensibilidad a la insulina. El efecto de oligosacáridos, en particular galacto-oligosacáridos no se describe.

[0012] Ninguno de estos documentos sugiere que una única o pocas dosificaciones de oligosacáridos *per se*, en particular, galacto-oligosacáridos, puedan ser responsables de un aumento de sensibilidad a la insulina.

10 Resumen de la invención

[0013] La presente invención permite la producción de productos nutricionales, que poseen una alta relevancia clínica, que son simples de producir y convenientes para el paciente o consumidor y son altamente sabrosos.

15 [0014] Los productos no necesitan comprender fracciones de carbohidrato específico o fracciones de proteína diferentes a las descritas en este documento. Debido a la ausencia opcional de varios constituyentes, los productos no necesitan interferir con el consumo de alimento normal.

20 [0015] Además, los productos que comprenden los oligosacáridos según la invención parecen tener un efecto que dura más que su efecto inmediato en (una reducción de) las concentraciones de plasma de glucosa, en particular durante las dos primeras horas después del consumo. Incluso varias horas más tarde e incluso al día siguiente, la sensibilidad a la insulina se puede aumentar.

25 [0016] Los productos según la invención parecen también prevenir la aparición de hipoglucemia, es decir periodos donde la concentración de glucosa en plasma está por debajo de 4 mM y afecta a la respuesta de glucosa postprandial que resulta del consumo de un producto nutricional diferente, consumido después del producto según la invención.

30 Descripción detallada de la invención

[0017] Se ha descubierto que los oligosacáridos se pueden usar en la producción de composiciones nutricionales o farmacéuticas que son eficaces en la prevención de una inmersión glucémica y/o el aumento de la sensibilidad a la insulina y/o la reducción de la respuesta de glucosa postprandial (abreviada como PPGR), como se observa después del consumo de un producto nutricional posterior.

35 [0018] En una primera forma de realización, la invención se refiere al uso de una composición que comprende carbohidratos digeribles y que comprende fibras nutricionales en una cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionadas por los carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles que tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas en la producción de un producto nutricional o farmacéutico para la mejora de resistencia a la insulina.

45 [0019] En una segunda forma de realización, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende carbohidratos digeribles y que comprende fibras nutricionales en una cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionada por los carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles que tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas para la prevención de inmersión glucémica postprandial, y/o la reducción de la respuesta a glucosa postprandial de una comida, que se consume dentro de 72 horas después del consumo de la composición.

50 [0020] En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende carbohidratos digeribles, y que comprende fibras nutricionales en un cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionadas por carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales que comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas, para usar en la prevención de inmersión glucémica postprandial, y/o la reducción de la respuesta de glucosa postprandial de una comida, que se consume dentro de 72 horas después del consumo de la composición, de una persona que padece de condiciones diabéticas.

55 [0021] En el contexto de esta aplicación, la "DA" es una abreviatura para dalton. Esta es una unidad de masa que no pertenece al SI, igual a la unidad de masa atómica unificada (constante de masa atómica, uma) y es igual a aproximadamente 1.66054×10^{-27} kg.

65

[0022] En el contexto de esta aplicación, comida es cualquier consumo de alimento, que da lugar a una respuesta a la glucosa. Esta puede incluir alimentos completos y adicionales, productos alimenticios medicinales, aperitivos, bebidas, etc., en particular, para niños, adolescentes y personas mayores, tanto hombres como mujeres.

5

[0023] El término 'inmersión glucémica' se utiliza en este caso para indicar una reducción del nivel de glucosa en plasma después de una comida hasta por debajo del nivel antes de tomar la comida. Tal bajada puede ocurrir entre una y varias horas después de una comida, en particular después de aproximadamente 2 horas. Normalmente, el nivel de glucosa da lugar nuevamente después de por ejemplo media hora a aproximadamente 5 horas. Tal bajada glucémica puede ocurrir tanto en personas que sufren de condiciones diabéticas, es decir, una persona con dificultades para gestionar la insulina, como en personas que no sufren de tales condiciones diabéticas. En personas no diabéticas, la bajada glucémica puede resultar en comportamientos de antojo y frecuentes momentos de consumo ("hiperfragia compulsiva") o a sensación de fatiga y debilidad. En pacientes diabéticos, la bajada glucémica puede llevar a aún más efectos serios como se describe abajo y se refiere normalmente a hipoglucemia. La invención se refiere a ambas formas de una bajada glucémica.

10

15

[0024] El efecto de inmersión glucémica, con hipoglucemia, se puede medir determinando bien unas concentraciones de glucosa en plasma (PG) después del consumo o la administración del producto nutricional o determinando PG después del consumo de un segundo, tercero u otro producto nutricional secuencial que se consume al menos 30 minutos hasta 72 horas después del consumo del producto según la invención.

20

[0025] Los periodos de hipoglucemia se definen como aquellos periodos temporales donde la concentración de glucosa en el plasma se reduce a un valor por debajo de 4 mM, cuando se mide dentro de 5 horas después del consumo del producto según la invención o de una comida secuencial que se consume dentro de 72 horas después de la administración del producto según la invención.

25

[0026] El indicativo de la probabilidad de que se puede producir un periodo de hipoglucemia es el periodo donde la concentración de glucosa en plasma está por debajo del valor de línea base después de la administración de una alimentación por bolo de un producto con una cantidad predeterminada de carbohidratos a un sujeto en ayunas. Si la PG se marca en función del tiempo, la PG típicamente alcanza un valor máximo después de 30 a 90 minutos y posteriormente se empieza a reducir rápidamente al valor de línea base (PG en tiempo de administración), que ocurrirá después de 2 a 3 horas. Normalmente, la reacción metabólica de personas de consumo sano evitará que la PG se vuelva demasiado baja. Los diabéticos y las personas resistentes a la insulina sin embargo tienen dificultades al mantener la homeostasis de la glucosa.

30

35

[0027] Los periodos de hipoglucemia resultan en comportamientos de antojo y frecuentes momentos de consumo o cuando no se toma ningún alimento en momentos apropiados, a sensaciones de fatiga y debilidad, mareos e incluso desmayos o en situaciones extremas incluso el coma o la muerte. El problema de hipoglucemia es particularmente importante durante la noche y para bebés, en particular para aquellos bebés que aún no tienen una experiencia adecuada con su patología.

40

[0028] El efecto del producto en la reducción de resistencia a la insulina (o aumento de sensibilidad a la insulina) se puede determinar por la técnica de pinza de insulina de referencia como se conoce en la técnica o por evaluación del índice Matsuda, que es más conveniente de aplicar. En este último caso, el producto se da a una persona y posteriormente se determinan las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. La proporción de insulina a glucosa es una medida de la sensibilidad del cuerpo a la cantidad de insulina que se libera.

45

[0029] Tal mejora de sensibilidad a la insulina parece a ser de mayor duración. Esta durará al menos 3 días. Por ejemplo, el efecto del producto nutricional o farmacéutico de la invención se ha vuelto evidente determinando la respuesta a la glucosa posprandial después del consumo de una segunda comida u otra posterior, que se ha consumido dentro de 72 horas después del consumo del primer producto.

50

[0030] Por lo tanto, los oligosacáridos que se usan según la invención pueden servir sorprendentemente ambos para reducir los niveles de glucosa postprandial altos (hiperglicemia), al igual que reducir o evitar la inmersión glucémica (hipoglucemia), que puede ocurrir posteriormente o independiente de un suceso hiperglucémico. Los oligosacáridos ejercen estas funciones especialmente cuando se administra antes de una comida hasta 72 horas, en particular, hasta 48 horas, en particular hasta 24 horas, en particular hasta 12 horas, en particular hasta 5 horas, en particular, entre 30 minutos y 5 horas antes de la comida, en particular, entre 1 hora y 5 horas antes de la comida, en particular, entre 2 horas y 5 horas antes de la comida, en particular, entre 3 horas y 5 horas antes de la comida.

55

60

[0031] Se ha descubierto que esta propiedad de los oligosacáridos solo permite al usuario maximizar las propiedades beneficiosas de la salud de otros componentes que están presentes en los alimentos o de constituyentes activos y permiten la producción de productos nuevos que sean más adecuados para reunir las peticiones de personas resistentes a la insulina y diabéticos.

65

5 [0032] Tales productos incluyen productos que proporcionan menos de 250 kcal (1050 kJ), preferiblemente de 20 a 200 kcal (84 a 840 kJ) y más preferiblemente 50 a 180 kcal (210 a 756 kJ) por unidad de servicio. Tal unidad de servicio se prepara preferiblemente para el uso e incluye productos que tienen una forma sólida, semi-sólida o líquida. Ejemplos de un producto sólido son una barra, pastel o dulce. Ejemplos de un producto semi-sólido son un aperitivo, pudín o gachas. Ejemplos de líquidos son bebidas que tienen un volumen igual a o menor de 200 ml. Estas unidades de servicio proporcionan así una densidad energética preferiblemente igual a o menor de 1.25 kcal/ml (5.25 kJ/ml), preferiblemente de 0.1 a 1 kcal/ml (0.42 a 4.2 kJ/ml), más preferiblemente, de 0.25 a 1 kcal/ml (1.05 a 4.2 kJ/ml) e incluso más preferiblemente de 0.25 a 0.9 kcal/ml (1.05 a 3.78 kJ/ml), muy particularmente 0.3-0.9 kcal/ml (1.26-3.78 kJ/ml). Sin embargo, los volúmenes menores pueden tener una densidad energética más alta, tal como igual a o menor de 2.50 kcal/ml (para una unidad de servicio 100 ml) e igual a o menor de 5.0 kcal/ml (para una unidad de servicio de 50 ml).

15 [0033] Los productos según la invención comprenden oligosacáridos no digeribles (OS). Tales OS se definen por ser aquellas moléculas que comprenden más del 93 por ciento en peso (% en peso) de fracciones de sacárido y con un peso molecular de 450 Da a 3700 Da en la forma lograda cuando se disuelve en agua pura de pH neutro (grado de polimerización de 3-20). Preferiblemente, el peso molar de los OS puede variar entre 450 Da y 3300 Da, más preferiblemente, entre 450 Da y 1700 Da o incluso hasta 1000 Da.

20 [0034] La presencia de sacáridos no digeribles con un peso molar más alto no es perjudicial. Sin embargo, se prefiere que la mayoría de moléculas, en número, pero preferiblemente también en peso, tenga el peso molar como se indica para los OS no digeribles. Por ejemplo, se prefiere que menos del 50% tenga un peso molar de más de 3700 Da, especialmente, menos del 50% sobre 3300 Da. La conveniencia de la presencia de moléculas que tiene un peso molar inferior que 450 (esencialmente disacáridos) depende de la naturaleza de los OS y de las necesidades específicas de los pacientes. En caso de los galacto-oligosacáridos, las moléculas MW inferiores (disacáridos) pueden incluir galactosilgalactosa y lactosa. Se cree que las anteriores tienen la misma función que las moléculas MW más altas, mientras la presencia de las digeribles normalmente es beneficiosa, salvo pacientes resistentes a la lactosa. En caso de hidrolizados de pectina como otro ejemplo, la mayoría de disacáridos no será digerible y contendrá unidades de ácido galacturónico y será aceptable o incluso beneficiosa.

30 [0035] Las moléculas de oligosacárido pueden ser lineales o ramificadas y pueden tener las fracciones de sacárido unidas entre sí vía alfa-1,2, alfa-1,3, alfa-1,6 y beta-1,1, beta-1,2, beta-1,3, beta-1,4 y beta-1,6 o mezclas derivadas, pero no pueden ser atacadas por las amilasas presentes en el tracto digestivo humano o por las sacaridasas de borde ciliado presentes en las células epiteliales y por lo tanto no son digeridas, ni son productos de digestión disponibles para la absorción en el compartimento de plasma.

40 [0036] Los mejores resultados con respecto a eficacia se obtienen usando los OS que comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa, aún más preferiblemente de 70 a 100 % en peso de unidades de galactosa y más preferiblemente de 73 a 90 % en peso de unidades de galactosa. El resto de las unidades de sacáridos son preferiblemente para más del 10 % en peso de unidades de glucosa.

45 [0037] Preferiblemente, las unidades de galactosa en los OS se unen entre sí en más del 70% vía enlaces beta. Tales galacto-oligosacáridos se pueden preparar añadiendo galactosa a una molécula huésped, por medio de la adición de enzimas apropiadas como se conocen en la técnica. Tal molécula huésped puede ser de lactosa u otras moléculas como ocurre en la soja. Los galacto-oligosacáridos adecuados se pueden obtener por transgalactosilación de lactosa por β -galactosidasa. Otros ejemplos de oligosacáridos adecuados incluyen arabinogalactanos hidrolizados, arabinanos hidrolizados y arabinoxilanos hidrolizados, por ejemplo, como se describe en la WO 02/051264.

50 [0038] Los oligosacáridos son parte de una fracción de fibra no digerible o nutricional. La cantidad total de esta fracción no digerible o fracción de fibra se determina aplicando el método como se conoce en la técnica para la matriz implicada, por ejemplo el método AOAC para la determinación de "fibra dietética total" y el método de McCleary para la determinación de la cantidad de almidón resistente y para la medición de las cantidades de OS o métodos cromatográficos de compuestos de polirol y suma apropiada de estas cantidades, o alternativamente, por decisión del marcador para aquellos componentes alimenticios que han de ser declarados como fibra nutricional.

60 [0039] El peso de los OS debería contribuir a al menos 20 % en peso, especialmente al menos 30 % en peso, preferiblemente de 36 % en peso, hasta 100 % en peso, en particular al menos 44 % en peso, y más preferiblemente igual a o mayor que 50 % en peso al peso de la fracción no digerible (es decir, fibra) en el producto.

65 [0040] Preferiblemente, los OS son galacto-oligosacáridos que proporcionan más del 36 % en peso, preferiblemente, más del 44 % en peso, más preferiblemente, más del 51 % en peso, más preferiblemente, más del 70 % en peso y más preferiblemente más del 90 % en peso del peso total de la fracción no digerible en el producto para obtener el efecto máximo en resistencia a la insulina, PPGR de una comida secuencial y la

reducción de la frecuencia de la prevalencia o una reducción del grado de hipoglucemia en pacientes que padecen de resistencia a la insulina.

[0041] La fracción de fibra en los productos puede comprender fibras alternativas, tal como otros OS con un grado de polimerización de 3-20, incluyendo arabino-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, oligómeros de ácido urónico, dextrina resistente, almidón resistente, gomas y fibras insolubles. Se prefiere incluir una variedad de fibras en cuanto a modelo de fermentación y estructura molecular, para conseguir beneficios adicionales, tales como soporte de la función y comportamiento intestinal, soporte de la función inmunitaria, reducción de sensibilidad a alérgenos o una mejora de los procesos digestivos.

[0042] Aunque la inclusión de almidón resistente puede ser muy beneficiosa se ha descubierto que en productos líquidos es mejor limitar la cantidad de almidón resistente en productos líquidos a menos del 64 % en peso, preferiblemente, menos del 50 % en peso y más preferiblemente menos del 30 % en peso de la fracción de fibra para mejorar la palatabilidad.

[0043] En el caso de que estén incluidos oligómeros de ácido urónico, se puede obtener una mejora del sistema inmunológico. Esto se consigue mejor por ácidos urónicos de uso que se protegen para solo una pequeña parte por alquilación. Cuando se usa pectina como fuente de ácidos urónicos, en particular, una no metoxilada o una pectina que se metoxila a un grado bajo solo (por ejemplo, menos del 25%, especialmente menos del 10%) debería preferiblemente ser usada como la fuente. El uso de oligómeros de ácido urónico en vez de pectinas evita la solidificación del producto líquido tanto en el paquete como en el tracto digestivo (por ejemplo, en el estómago cuando se disuelven las sales de calcio) y no imparte procesos de digestión en el estómago, incluso cuando el calcio soluble o insoluble se incluye en el producto y de esta manera previene la aparición de hipoglucemia en diabéticos que necesitan alimento, en particular cuando estos ya se han administrado insulina a sí mismos. Tales pectinas de baja metoxilación se conocen en la técnica. Tal producto comprende preferiblemente fuentes de ácido urónico en forma de OS que tienen un grado de polimerización de 2-20.

[0044] El uso de pectina *per se* (como polisacárido, con un DP > 20) y en particular el uso de pectinas poco metoxiladas debería evitarse mejor, ya que estas tienden a formar una matriz sólida en el estómago, que lleva a gastroparesia, que es indeseable en pacientes diabéticos por las cuestiones mencionadas anteriormente. En general, el uso de fibras de formación de matriz debería evitarse en la medida en que una matriz se forma en el estómago y por ejemplo proporciona una sensación de saciedad.

[0045] Por lo tanto, la invención se refiere al uso anteriormente mencionado de oligosacáridos no digeribles con un peso molecular de 450 Da a 3700 Da en la producción de un producto nutricional o farmacéutico para la mejora de resistencia a la insulina, la prevención de inmersión glucémica postprandial, y/o la reducción de la respuesta de glucosa postprandial de una comida, que se consume dentro de 72 horas después del consumo de dicho producto, en ausencia de fibras de formación de matriz, en particular en ausencia de pectina (no hidrolizada), más en particular en ausencia de pectina poco metoxilada. Con "en ausencia de" se refiere a que esencialmente ninguna o solo en baja medida estas pectinas están presentes en el estómago, lo que lleva a la formación de matriz, gastroparesia y/o hipoglucemia.

[0046] La cantidad de fibra nutricional que debería ser consumida para ser eficaz es al menos 3 g por unidad de servicio, preferiblemente de 4 a 40 g por unidad de servicio, más preferiblemente de 5 a 20 g por unidad de servicio. La cantidad de OS no digeribles de la invención se puede administrar en una cantidad de 1 a 30 g por unidad de servicio, preferiblemente de 2 a 20 g por unidad de servicio, más preferiblemente de 3 a 12 g por unidad de servicio.

[0047] Preferiblemente, tal unidad de servicio es para proporcionar al máximo 250 kcal (1050 kJ), lo que lleva así a una cantidad de fibra nutricional de al menos 1.2 g/100 kcal (0.29 g/100 kJ), preferiblemente de 1.7 g/100 kcal a 419 g/100 kcal (0.4 g/100 kJ a 100 g/100 kJ), más preferiblemente de 2.1 g/100 kcal a 335 g/100 kcal (0.48 g/100 kJ a 80 g/100 kJ), y más preferiblemente de 2.0 g/100 kcal a 251 g/100 kcal (0.6 g/100 kJ a 60 g/100 kJ).

[0048] La cantidad de oligosacáridos no digeribles en dichas fibras nutricionales es preferiblemente al menos 0.24 g/100 kcal (0.06 g/100 kJ), más preferiblemente, al menos 0.36 g/100 kcal (0.09 g/100 kJ), más preferiblemente, al menos 0.60 g/100 kcal (0.14 g/100 kJ) y en particular al menos 1.18 g/100 kcal (0.28 g/100 kJ), hasta 80 g/100 kcal (19 g/100 kJ, preferiblemente, hasta 25 g por 100 kcal (6 g/100 kJ). Más preferiblemente, hasta 16.8 g/100 kcal (4 g/100 kJ). Los rangos preferidos son así de 0.36 g/100 kcal a 80 g/100 kcal (0.09 g/100 kJ a 19 g/100 kJ) y más preferiblemente de 0.60 g/100 kcal a 25 g/100 kcal (0.14 g/100 kJ a 6 g/100 kJ).

[0049] Los componentes de provisión de energía de los productos pueden ser carbohidratos digeribles, proteína y lípidos. Se prefiere que el producto contenga al menos carbohidratos digeribles o proteínas o ambos. Por lo tanto, en esta aplicación, se calculan cantidades de energía basadas en la energía proporcionada por el carbohidrato digerible y, si está presente, proteína y fracción lipídica.

[0050] La cantidad de fibra es típicamente al menos 15 % en peso con respecto al peso de la fracción de carbohidrato digerible, preferiblemente de 20 a 400 % en peso, más preferiblemente de 30 a 200 % en peso de los carbohidratos digeribles. La cantidad de oligosacáridos no digeribles tal como se ha definido anteriormente es preferiblemente al menos 8 % en peso, preferiblemente de 15 a 150 % en peso y más preferiblemente de 25 a 125 % en peso de los carbohidratos digeribles.

[0051] Por lo tanto, una composición típica según la invención que contiene 100 kcal (418 kJ), puede comprender:

- 0 a 13 g, preferiblemente de 1 a 11 g, más preferiblemente 1 a 10 g y más preferiblemente de 3 a 9 g de carbohidratos digeribles;
- 0 a 22.5 g, preferiblemente de 2 a 20 g y más preferiblemente 4 a 17.5 g de proteína, el total de proteína y carbohidratos digeribles es al menos 15 g; y
- 0 a 5 g, preferiblemente de 0.1 a 4 g de lípidos.

[0052] Sin embargo, en casos especiales, el contenido energético puede ser exclusivamente proporcionado por carbohidratos bien digeribles o proteínas. Además, la composición de 100 kcal contiene oligosacáridos, preferiblemente de 2.5 a 25 g. La dosis unitaria puede ser estas 100 kcal, pero cantidades inferiores y más altas, por ejemplo 50 kcal, 75 kcal, 125 kcal, 150 kcal o 200 kcal son también bien adecuadas. Como se ha mencionado anteriormente, la dosis unitaria, como una unidad de servicio no debería exceder preferiblemente 250 kcal por porción.

[0053] Los oligosacáridos de la invención se incluyen beneficiosamente en productos alimenticios que comprenden una fracción de carbohidrato digerible. Aunque se sospechaba que el consumo de carbohidratos rápidamente disponible contribuyó al problema de obesidad, los inventores creen que la cantidad de carbohidratos rápidamente disponibles en este producto debería preferiblemente ser más del 45 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible en el producto.

[0054] Ejemplos de tales carbohidratos rápidamente disponibles y fácilmente digeribles son glucosa o sus precursores, tales como polímeros de glucosa seleccionados del grupo de jarabe de glucosa, maltodextrinas y almidones fácilmente digeribles, al igual que sacarosa y lactosa y galactosa. Preferiblemente, la lactosa contribuye al menos 2 % en peso, preferiblemente de 4 a 80 % en peso y más preferiblemente de 8 a 65 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible.

[0055] Además, también es ventajoso incluir carbohidratos lentamente disponibles como palatinosa (isomaltulosa), siendo un carbohidrato glucémico bajo principal que lleva no solo a una respuesta glucémica baja sino también a un suministro de glucosa prolongado. Preferiblemente, la palatinosa contribuye al menos 2 % en peso, preferiblemente de 4 a 80 % en peso y más preferiblemente de 8 a 65 % en peso de la fracción de carbohidrato digerible.

[0056] Preferiblemente, la cantidad total de carbohidratos digeribles es ventajosamente menor del 50 por ciento en energía (en%, kJ por 100 kJ), preferiblemente menor del 44%, más preferiblemente de 4 a 40 en%, y más preferiblemente de 12 a 36 en %. La aportación al contenido energético de un producto se conoce en la técnica, usando las constantes de Atwater para carbohidratos digeribles, lípidos y proteínas y atribuyendo energía nula a fibras u otros componentes alimenticios, siguiendo los reglamentos para prácticas de etiquetado.

[0057] Los oligosacáridos según la invención se incluyen beneficiosamente en productos alimenticios que comprenden una fracción de proteína. Las proteínas adecuadas son las que se aceptan comúnmente en productos alimenticios. En una forma de realización preferida, la fracción de proteína representa 0 a 90 en%, más preferiblemente 20 a 80 en%, y más preferiblemente 40 a 70 en%, relativamente al contenido energético del producto proporcionado por proteínas, carbohidratos digeribles y lípidos.

[0058] La naturaleza y concentración de otros componentes alimenticios que pueden ser incluidos, tales como lípidos y microconstituyentes, se puede seleccionar por la persona experta, basándose en las necesidades específicas de los usuarios destinados. Una fracción lipídica, si está presente, representa entre 1 y 40 en%, preferiblemente entre 10 y 30 en % del producto, especialmente menos del 24 en %.

[0059] En una forma de realización, la invención se refiere también a una composición nutricional que comprende una fracción de fibra y una fracción de carbohidrato digerible, y una fracción de proteína y opcionalmente una fracción lipídica, donde la fracción de fibra comprende más del 36 % en peso de oligosacáridos que tiene un peso molecular de 450 Da a 3700 Da y comprende más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de glucosa y/o unidades de manosa, y donde los oligosacáridos se incluyen en una cantidad de 0.24 g/100 kcal a 16.8 g/100 kcal (0.06 g/100 kJ a 4 g/100 kJ) como se proporciona por las fracciones de carbohidrato y proteínas digeribles y, si están presentes, la fracción lipídica, y donde la cantidad de carbohidratos digeribles está entre 4 y 50 kJ, la cantidad de proteína está entre 20 y 80 kJ y la cantidad de lípidos es inferior a 24 kJ por 100 kJ.

[0060] Además, los OS según la invención pueden también estar incluidos beneficiosamente en productos farmacéuticos, que comprenden uno o más constituyentes activos. De esta manera, se apoya el efecto de la sustancia activa, que asegura que se requiera menos sustancia activa, que reduce la cantidad de efectos secundarios. Además, los OS según la invención proporcionan un vehículo o excipiente excelente que estabiliza el principio activo.

[0061] En particular, se pueden recopilar los polvos que comprenden los OS según la invención y principios activos que son eficaces en el tratamiento de la diabetes, tal como insulina, inhibidores de DPP-IV, tiazolidinadionas o agonista PPAR gamma, compuestos de sulfonilurea, meglitinidas y biguanidinas, estatinas e inhibidores de esterasa de acetilcolina. Un ejemplo de un compuesto de biguanidina adecuado es metformina de compuestos de tiazolidinediona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona, de un compuesto de meglitimida, repaglinida y nateglimida de compuestos de sulfonilurea, tolbutamida, tolazamida, gliclazida, glimepicida, glibenclamida y gliburida y de inhibidores de DPP-IV son saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina. Ejemplos de estatinas adecuadas son atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Ejemplos de inhibidores de colinesterasa adecuada son los inhibidores reversibles. Estos incluyen derivados de carbamato tales como fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina, ambenonium y demarcarium, derivados de fenantreno como galantamida, piperidinas como donepezilo y varios compuestos de organofosfato como metrifonato. Preferiblemente, el principio activo es seleccionado del grupo de insulina, biguanidinas, estatina e inhibidores de esterasa de acetilcolina.

[0062] Tales constituyentes activos se pueden incluir en la fórmula en concentraciones más bajas que cuando se administran como único componente activo y todavía provoca un efecto beneficioso. En particular, la dosificación puede típicamente ser más del 40 % menos y todavía se proporciona el mismo efecto beneficioso. Esto reducirá los efectos secundarios, que se conocen en la técnica, incluyendo la reducción en la eficacia durante el uso a largo plazo. Las dosificaciones típicas varían de un principio activo a otro, sin embargo, las dosificaciones estarán típicamente en el rango de 0.01 a 20 mg por unidad de servicio, salvo insulina.

[0063] Tales polvos se disuelven adecuadamente en un líquido. Sin embargo, los niveles de proteína, lípidos y carbohidratos digeribles serán tan bajos que la cantidad de energía en la solución se administra por debajo de 19 kcal/100 ml (80 kJ/100 ml). Por consiguiente, la invención se refiere a tal formulación seca o solución.

[0064] Los OS o el producto que los contiene se pueden administrar antes de una comida regular, en los niveles de dosificación arriba indicados. Los OS se pueden administrar entre 30 minutos y 5 horas, preferiblemente entre 1 hora y 3 horas antes de una comida individual. Los OS se pueden administrar entre una vez y varias veces al día, preferiblemente al menos antes de la comida principal. Sorprendentemente, se ha observado que los OS también tienen un efecto a largo plazo, hasta 48, o incluso hasta 72 horas antes de la comida individual. Por lo tanto, los OS pueden también ser administrados una vez, para una intervención preventiva aislada en hipoglucemia, o una vez cada 2 o 3 días. La invención se refiere además a ejemplos de realización donde los OS se dan bien como una administración separada y diferente antes de la comida, o como parte de una comida completa. Por lo tanto, cuando los OS se administran como parte de una comida completa, la invención también se refiere a la administración repetitiva y secuencial de la misma comida completa, dentro de un periodo de 72 horas.

45 Ejemplos

Ejemplo 1. Barrita nutricional adecuada para el uso como una fórmula de noche para reducir la inmersión glucémica en niños diabéticos

[0065] Una barrita para bebés que pesan aproximadamente 25 g fue producida de:

- aproximadamente 8.5 g de proteína (proteína de leche y proteína de soja) (34 kcal)
- aproximadamente 4 g de pasas/albaricoques secos cortados que proporcionan aproximadamente 2.0 g de carbohidratos digeribles (8 kcal)
- aproximadamente 4 g de jarabe de glucosa (16 kcal)
- aproximadamente 1 g de lípidos que comprenden aproximadamente 50 mg de ácido docosahexaenoico (9 kcal)
- aproximadamente 4 g galacto-oligosacáridos (el ingrediente proporciona aproximadamente 1.5 g de lactosa) (6 kcal de lactosa)
- aproximadamente 1 g de mezcla de vitaminas/minerales proporciona al menos biotina, vitamina B6, vitamina B12 y zinc

[0066] El balance de masa se compone con humedad/agua en la barrita.

Ejemplo 2. Producto adecuado para el uso como un producto antes de cenar

[0067] Aperitivo, preparado mezclando por 1000 kg:

- aproximadamente 300 kg de fuente de proteínas mezclada (proteína de leche y polvo de carne), con aproximadamente 87 % en peso de proteína, aproximadamente 8 % en peso de lípidos y aproximadamente 3 % en peso de carbohidratos; el resto son ceniza
- aproximadamente 100 kg de guisante seco molido (proporciona aproximadamente 20 % en peso de proteína, aproximadamente 80 % en peso de carbohidratos digeribles)
- aproximadamente 80 kg de galacto-oligosacáridos, con aproximadamente 10 kg de lactosa
- aproximadamente 10 kg de hidrolizado de pectina de baja metoxilación
- aproximadamente 50 kg de lípidos (con lecitinas)
- aproximadamente 80 kg de dextrinas
- aproximadamente 30 kg de texturizantes
- aproximadamente 50 kg de sales, hierbas y aromatizantes
- aproximadamente 1 kg de mezcla de vitaminas/minerales
- aproximadamente 1 kg de antioxidantes y colorantes

[0068] El resto es agua para preparar hasta 1000 kg.

[0069] Después de la disolución de los constituyentes secos, se prepara una pasta que se empaqueta en los tamaños de unidad apropiados de 10-500 g.

Ejemplo 3. Producto adecuado para el uso como un alimento vía oral para diabéticos

[0070] Energía: 87 kcal/100 ml (360 kJ/100 ml)

[0071] El producto comprende por 100 ml:

- aproximadamente 6 g de proteína (proteína de leche y proteína de guisante) (24 kcal)
- aproximadamente 3 g de lípidos (20 de aceite marino/40 de semilla de colza/20 de maíz/20 de MCT) (27 kcal)
- aproximadamente 9 g de carbohidratos digeribles (aproximadamente 15 % en peso de lactosa/aproximadamente 85 % en peso de oligómeros de glucosa) (36 kcal)
- 2 g de fibra (aproximadamente 60 % en peso de galacto-, arabinosa- u oligómeros de xilosa, aproximadamente 40 % en peso de almidón resistente)
- microingredientes (minerales, vitaminas, oligoelementos, aromatizantes, colorantes, etc.)

Ejemplo 4. Segundo producto más rico en energía adecuado como un alimento por vía oral para diabetes

[0072] Energía: 100 kcal/100 ml (420 kJ/100 ml)

[0073] El producto comprende por 100 ml:

- aproximadamente 4.9 g de proteína (lactosuero enriquecido con alfa-lactalbumina y proteína de soja) (20 kcal)
- aproximadamente 3.8 g de lípidos (mezcla de semilla de colza, girasol y aceite de pescado) (34 kcal)
- aproximadamente 11.7 g de carbohidratos digeribles (aproximadamente 30 % en peso de lactosa/aproximadamente 38 % en peso palatinosa/aproximadamente 27 % en peso de goma clara/aproximadamente 5 % de glucosa, etc.) (46 kcal)
- aproximadamente 2 g de fibra (aproximadamente 50 % en peso de galactooligómeros, mezcla de celulosa, dextrina resistente y almidón resistente)
- microingredientes (minerales, vitaminas, oligoelementos, aromatizantes, colorantes, etc.)

Ejemplo 5. Tercer producto más rico en energía adecuado como un alimento por vía oral para diabetes

[0074] Energía: 100 kcal/100 ml (420 kJ/100 ml)

[0075] El producto comprende por 100 ml:

- aproximadamente 4.9 g de proteína (lactosuero enriquecido de alfa-lactalbumina y proteína de soja) (20 kcal)
- aproximadamente 3.8 g de lípidos (mezcla de semilla de colza, aceite de girasol y pescado) (34 kcal)
- aproximadamente 11.6 g de carbohidratos digeribles (aproximadamente 13 % en peso de lactosa/aproximadamente 87 % en peso de una mezcla de palatinosa, goma clara y glucosa) (46 kcal)
- aproximadamente 2 g de fibra (aproximadamente 50 % en peso de galactooligómeros, mezcla de celulosa, dextrina resistente y almidón resistente)
- microingredientes (minerales, vitaminas, oligoelementos, aromatizantes, colorantes, etc.)

Ejemplo 6. Producto adecuado de uso por la mañana para reducir la hiperglicemia matutina en diabéticos

[0076] Energía: 60 kcal/100 ml (250 kJ/100 ml)

[0077] El producto comprende por 100 ml,:

- aproximadamente 10 g de proteína (proteína de leche) (40 kcal)
- aproximadamente 5 g de carbohidratos digeribles (aproximadamente 15 % en peso de lactosa/aproximadamente 85 % en peso de oligómeros de glucosa) (20 kcal)
- aproximadamente 10 g de fibra (aproximadamente 60 % en peso oligómeros de galacto, aproximadamente 20 % en peso pectina, aproximadamente 20 % en peso de almidón resistente)
- microingredientes (minerales, vitaminas, oligoelementos, aromatizantes, colorantes, etc.)

5

10 Experimental

[0078] En experimentos animales utilizando ratas Wistar macho sanas (n=7) se observó una mejora en la sensibilidad a la insulina como un 'efecto de segundo día' de fibra de galacto OS (GOS) administrada.

15

[0079] A los animales se les dio la carga de fibra de galacto OS (GOS) vía una cánula gástrica en el día 1. Un bolo de 6 ml de carga se administró igual al 50% de su toma de fibra diaria; la fibra fue disuelta en el agua. Aproximadamente 24 horas más tarde (en el día 2) se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral y se controló el curso de la glucosa e insulina postprandial durante 120 min hasta la inyección intragástrica de una carga de carbohidrato (2 g de maltodextrina/kg BW). Con este fin, se extrayeron muestras de sangre reiteradamente vía una cánula de vena yugular.

20

[0080] La inyección intragástrica de agua o una solución de celulosa en el agua en el día 1 sirvió como control. Ya que la preparación de fibra GOS consistió en 50% de carbohidratos digeribles, las dos inyecciones de control fueron coadministradas con carbohidratos para corregir esto.

25

[0081] La Figura 1 y 2 representan el curso posprandial de glucosa y niveles de plasma de insulina, respectivamente, para cada uno de los tres tratamientos previos.

30

[0082] Las excursiones postprandiales de glucosa en plasma no difieren entre los tres tratamientos previos (figura 1). En cambio, el pretratamiento con fibras de galacto OS (GOS) reduce claramente la cantidad de insulina segregada (figura 2), dando como resultado valores AUC incrementales significativamente más bajos ($p < 0.05$). El índice Matsuda calculado, un índice para sensibilidad a la insulina, por lo tanto aumenta sobre el pretratamiento con galacto OS (figura 3).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición que comprende carbohidratos digeribles, y que comprende fibras nutricionales en una cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionados por los carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles que tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas en la producción de un producto nutricional o farmacéutico para la mejora de la resistencia a la insulina.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde los oligosacáridos comprenden de 70 a 90 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades de glucosa.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde los oligosacáridos no digeribles se administran en una cantidad de 2 a 20 g por unidad de porción.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en ausencia de pectina.
- 20 5. Composición nutricional que comprende una fracción de fibra y una fracción de carbohidrato digerible, y una fracción de proteína y opcionalmente una fracción lipídica, donde la fracción de fibra comprende más del 36 % en peso de oligosacáridos que tiene un peso molecular de 450 Da a 3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades de glucosa y/o manosa, y donde los oligosacáridos se incluyen en un cantidad de 0.24 g/100 kcal a 16.8 g/100 kcal (0.06 g/100 kJ a 4 g/100 kJ) proporcionados por las fracciones de carbohidrato digerible y proteína y, si está presente, la fracción lipídica y donde la cantidad de carbohidratos digeribles está entre 4 y 50 kJ, la cantidad de proteína está entre 20 y 80 kJ y la cantidad de lípidos es inferior a 24 kJ por 100 kJ.
- 25 6. Composición según la reivindicación 5, que comprende uno o más constituyentes activos seleccionados del grupo de insulina, biguanidinas, estatinas e inhibidores de esterasa de acetilcolina.
- 30 7. Uso no terapéutico de una composición que comprende carbohidratos digeribles, y que comprende fibras nutricionales en un cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionados por los carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles que tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas para la prevención de inmersión glucémica postprandial, y/o la reducción de la respuesta de glucosa postprandial de una comida, que se consume dentro de 72 horas después del consumo de la composición.
- 35 8. Uso según la reivindicación 7, donde la comida se consume hasta 48 horas, en particular hasta 24 horas, en particular hasta 12 horas, en particular hasta 5 horas, en particular entre 30 minutos y 5 horas antes de la comida, en particular entre 1 hora y 5 horas, en particular entre 2 horas y 5 horas antes de la comida, en particular entre 3 horas y 5 horas después del consumo de la composición.
- 40 9. Composición que comprende carbohidratos digeribles y que comprende fibras nutricionales en un cantidad de al menos 0.29 g por 100 kJ proporcionados por los carbohidratos digeribles y por proteínas y lípidos si están presentes, las fibras nutricionales comprenden al menos 20 % en peso de oligosacáridos no digeribles que tienen un peso molecular de 450-3700 Da y comprenden más del 60 % en peso de unidades de galactosa y más del 10 % en peso de unidades seleccionadas de unidades de glucosa, unidades de manosa y sus mezclas derivadas, para usar en la prevención de la bajada glucémica postprandial, y/o la reducción de la respuesta a la glucosa postprandial de una comida, que se consume dentro de 72 horas después del consumo de la composición, por parte de una persona que padece de condiciones diabéticas.
- 50

Fig 1

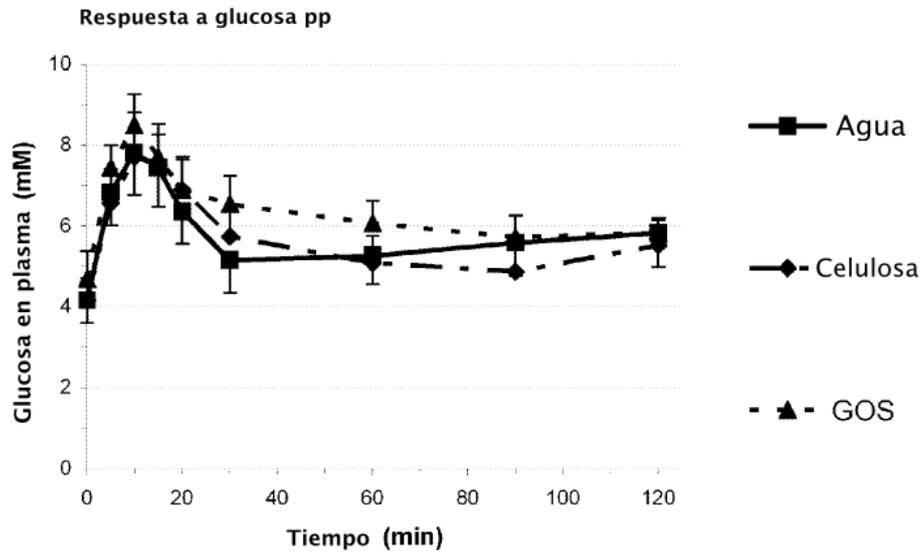


Fig 2

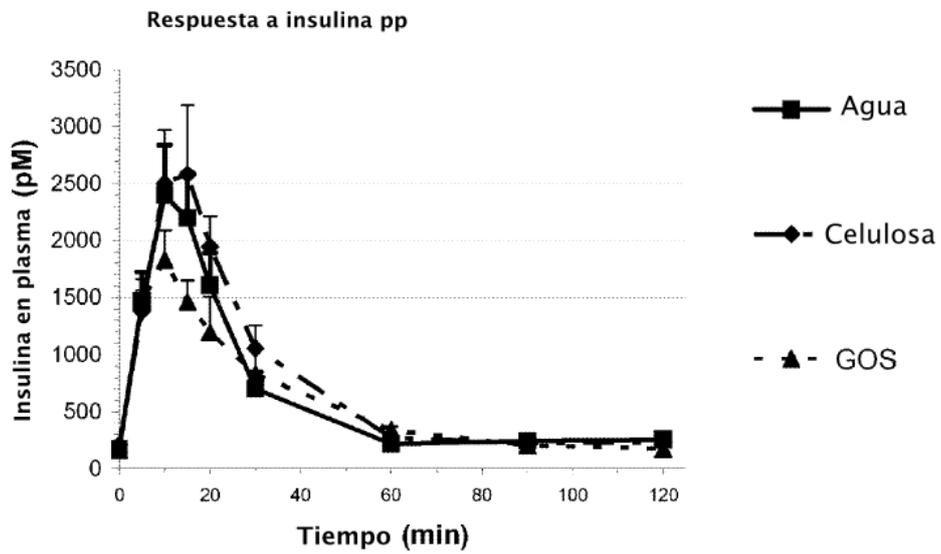


Fig 3

