

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 351**

51 Int. Cl.:

A61K 31/733 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A23L 29/244 (2006.01)
A23L 33/125 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2016 PCT/EP2016/068441**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021413**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2016 E 16745754 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3331537**

54 Título: **Utilización profiláctica de inulina contra la sinusitis**

30 Prioridad:

04.08.2015 EP 15179726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2020

73 Titular/es:

**SÜDZUCKER AG (100.0%)
Maximilianstrasse 10
68165 Mannheim, DE**

72 Inventor/es:

**THEIS, STEPHAN y
SIELAND, CAROLIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 760 351 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

Utilización profiláctica de inulina contra la sinusitis

5 La presente invención se refiere a una composición de inulina que comprende compuestos GF_n y F_m, en particular para reducir el riesgo de sinusitis, preferentemente para la utilización en la profilaxis de la sinusitis en un sujeto que lo necesita, y alimentos, bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen la composición de inulina.

10 La inflamación de los senos paranasales se conoce comúnmente como sinusitis o rinosinusitis. La sinusitis habitualmente implica inflamación de las cavidades de aire dentro de los conductos de la nariz. Está causada por un organismo vírico o bacteriano, alergia, irritación particular de los senos o problemas autoinmunitarios. Sin embargo, la mayoría de casos se debe a infección vírica. Generalmente, la sinusitis se clasifica en diversas categorías: sinusitis aguda, referida a infecciones nuevas que duran hasta cuatro semanas; sinusitis aguda recurrente, que implica cuatro o más episodios separados de sinusitis aguda producidos en un año; sinusitis subaguda, que representa una transición entre las infecciones agudas y crónicas; sinusitis crónica, que muestra signos y síntomas de sinusitis durante más de 15 12 semanas, y una exacerbación aguda de la rinosinusitis crónica, que muestra signos y síntomas de exacerbación de la sinusitis crónica pero que vuelve a la línea base después del tratamiento. La forma más común de sinusitis es la sinusitis aguda causada por infección vírica, en particular causada por rinovirus, coronavirus y virus influenza, aunque también por adenovirus u otros tipos de virus. De hecho, las infecciones agudas del tracto respiratorio son el motivo más común de búsqueda de ayuda médica en países desarrollados.

Entre los síntomas de la infección de los senos nasales se incluyen habitualmente cefalea sinusal, sensibilidad facial, presión o dolor en los senos nasales, fiebre, descarga decolorada y turbia, y dolor de garganta y tos.

25 La infección sinusal generalmente se diagnostica basándose en el historial del paciente y en el examen físico por un profesional sanitario. La sinusitis bacteriana habitualmente se trata mediante terapia de antibióticos. En países de renta alta, las infecciones agudas del tracto respiratorio superior explican hasta 75% del uso total de antibióticos. La sinusitis vírica habitualmente se resuelve sin antibióticos y habitualmente implica la utilización de remedios caseros, tales como medicamentos de venta libre y un comportamiento apropiado del paciente, tal como reposo e ingestión suficiente de agua. La incidencia de las infecciones víricas del tracto respiratorio en niños es de aproximadamente 6 a 8 al año.

35 Sin embargo, se requiere el desarrollo de estrategias preventivas eficaces tanto globalmente como al nivel nacional a fin de reducir la incidencia de las infecciones respiratorias agudas, en particular también en niños.

La prevención de la sinusitis es conocida de la técnica e implica principalmente instrucciones de comportamiento para el sujeto en riesgo de sufrir sinusitis. De esta manera, dichos sujetos deberían evitar cualquier contacto con personas con resfriado y otras infecciones víricas del tracto respiratorio superior, deben evitar el humo de cigarrillo, puro y pipa y tratar la congestión causada por resfriados y alergias con rapidez, ayudando a evitar que se desarrolle una infección bacteriana en los senos. Además, entre las estrategias para evitar las infecciones agudas se incluyen la administración de diferentes inmunoestimuladores, vitaminas y oligoelementos; recientemente, también se han descrito probióticos como eficaces para reducir la incidencia de las infecciones del tracto respiratorio superior y la diarrea.

45 Con la complementación de probióticos, debe administrarse un número elevado (miles de millones) de bacterias probióticas vivas diariamente a fin de garantizar la colonización continua del intestino y conseguir los beneficios de salud deseados.

50 La complementación con prebióticos puede ser un modo alternativo y más sencillo de conseguir los mismos efectos de salud positivos habitualmente atribuidos a la complementación de probióticos. Los prebióticos imitan las propiedades funcionales beneficiosas de los oligosacáridos de la leche humana (OLH): incrementar los recuentos fecales de colonias de bifidobacterias y lactobacilos (Lohner et al., Nutrition Reviews, Special Article, vol. 72, número 8, 523-531, 2014).

55 Respecto al mecanismo responsable del papel beneficioso de los prebióticos, estudios realizados en niños han documentado que la mezcla prebiótica ayuda al desarrollo inmunitario mediante una mejora significativa de la microfauna intestinal. A su vez, una microfauna saludable resulta importante para el desarrollo del sistema inmunitario (Chatchatee et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr., 58(4):428-437, 2014). La complementación de prebióticos en bebés de 0-2 años y niños, por consiguiente, conduce a menos infecciones del tracto respiratorio superior (Arslanoglu et al., The Journal of Nutrition, 1091-1095, 2008).

60 Aunque la microfauna intestinal todavía puede modificarse mediante la ingesta de prebióticos en niños de más de 2 años (Lien et al., Asia Pac. J. Clin. Nutr., 18(3):326-334, 2009), no se consiguen efectos sobre las infecciones del tracto respiratorio superior o la fiebre en niños de más edad (hasta los 10 años) (Perez et al., Eur. J. Nutr. vol. 49, 173-179, 2010).

65 El documento nº EP 2 060 257 da a conocer el tratamiento de infecciones secundarias tras la infección vírica,

particularmente en bebés y niños pequeños, utilizando una composición nutricional que comprende, entre otros, un prebiótico, que a su vez contiene 70% de fructooligosacáridos (FOS) y 30% de inulina. El documento nº EP 1 629 850 da a conocer una composición nutricional (p.ej., una fórmula láctea infantil) para el tratamiento de una infección respiratoria, incluyendo, entre otros, sinusitis, que comprende oligosacáridos indigeribles solubles en agua.

5 Como pone de manifiesto la enorme cantidad de casos de sinusitis en todo el mundo y los esfuerzos anteriormente identificados para prevenir o tratar la sinusitis en pacientes de cualquier edad, resulta evidente que los medios profilácticos actuales no resultan suficientes para evitar la aparición de sinusitis, tanto en adultos como en niños.

10 De esta manera, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar medios mejorados para reducir el riesgo de sinusitis en sujetos que lo necesitan, en particular para la utilización en la profilaxis de la sinusitis en sujetos que lo necesitan.

15 Un problema técnico particular subyacente a la presente invención es proporcionar medios mejorados para reducir el riesgo de sinusitis en sujetos que lo necesitan, en particular para la utilización en la profilaxis de sinusitis en sujetos que lo necesitan, en el que los sujetos que lo necesitan son niños, en particular de una edad entre tres y seis años.

20 El problema técnico subyacente a la presente invención se resuelve mediante las enseñanzas según las reivindicaciones, en particular mediante una composición de inulina que comprende compuestos GF_n y F_m , en la que la composición de inulina comprende 25% a 40% en peso (materia seca, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos que presentan un GP (grado de polimerización) ≥ 11 , 15 a 30% en peso (materia seca, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos F_m con $m=2$ a 9, en la que el GP_{medio} (grado de polimerización medio en número) de la composición de inulina es de 6,5 a 9.

25 Inesperadamente se ha encontrado que dicha composición de inulina puede utilizarse con seguridad para reducir el riesgo de sinusitis en sujetos que lo necesitan, particularmente seres humanos, preferentemente en niños de 3 a 6 años, reduciendo significativamente de esta manera la incidencia de sinusitis. De esta manera, la presente composición de inulina resulta útil para el tratamiento profiláctico en el ser humano.

30 En una realización particularmente preferente, el sujeto que requiere reducir el riesgo de sinusitis o que requiere una profilaxis de la sinusitis es un ser humano de por lo menos 3 años de edad, en particular un ser humano preescolar, en particular un ser humano de 3 a 6 años de edad, preferentemente de 3,5 a 6 años de edad, preferentemente de 4 a 6 años de edad, preferentemente de 5 a 6 años de edad, preferentemente de 5 a 5,5 años de edad.

35 De esta manera, la presente invención en particular se refiere a una composición de inulina según las presentes enseñanzas destinada a la utilización en la profilaxis de la sinusitis en un sujeto que lo necesita. En una realización preferente, la presente invención se refiere a una composición de inulina según las presentes enseñanzas que está destinada a reducir el riesgo de sinusitis en un sujeto que lo necesita. En una realización preferente, la presente invención se refiere a una composición de inulina según las presentes enseñanzas destinada a la utilización en un método para reducir el riesgo de sinusitis en un sujeto que lo necesita.

40 La presente invención proporciona las inesperadas y ventajosas enseñanzas de que la composición de inulina específica de la presente invención, utilizadas como ingrediente activo en seres humanos, en particular en seres humanos de 3 a 6 años de edad, reduce significativamente el número de casos de sinusitis en comparación con un grupo de control de placebo, preferentemente en por lo menos 33%, particularmente en por lo menos 35%, particularmente en por lo menos 40%, particularmente en por lo menos 45% y preferentemente en por lo menos 50%. Preferentemente, dicha reducción significativa en comparación con un grupo de control de placebo se realiza durante un periodo de administración de la presente composición de inulina de por lo menos cuatro semanas, preferentemente de por lo menos dos meses, preferentemente de por lo menos tres meses, preferentemente de por lo menos cinco meses, preferentemente de por lo menos seis meses, preferentemente de por lo menos nueve meses y particularmente de por lo menos un año. En una realización preferente, el grupo de placebo se trata con maltodextrina como el placebo.

55 La composición de inulina proporcionada por la presente invención no sólo reduce significativamente la incidencia de sinusitis, sino que también no provoca ningún problema gastrointestinal o de otro tipo significativo en el sujeto. De hecho, la composición de inulina de la presente invención es segura y resulta muy bien tolerada incluso tras la administración continua durante 6 meses. Incluso podría demostrarse preferentemente que la consistencia fecal resulta favorablemente modulada por la presente mezcla, provocando que las heces sean más blandas dentro de un intervalo saludable y normal en los sujetos investigados.

60 La presente invención además resulta, sin respaldo teórico, inesperada y ventajosa en la medida en que es conocido que el periodo principal de maduración del sistema inmunitario en el ser humano es el periodo de la infancia comprendido entre el nacimiento y los doce meses de edad. De esta manera, el desarrollo del sistema inmunitario ya se completa habitualmente a una edad de, como máximo, 3 años. Sin embargo, la presente composición es una realización preferente y es capaz de mejorar el rendimiento del sistema inmunitario en niños de entre 3 y 6 años de edad.

En el contexto de la presente invención, el término 'inulina' se refiere a un material carbohidrato polidisperso que comprende principalmente unidades de fructosa conectadas mediante enlaces $\beta(2-1)$ -fructosil-fructosa. Son unos polvos solubles inodoros blancos con un sabor ligeramente dulce y sin regusto.

En particular, la inulina es una mezcla de oligosacáridos y polisacáridos que está compuesta de unidades de fructosa (F) y en la que los oligosacáridos y polisacáridos pueden comprender o no una fracción de glucosa inicial (G). De esta manera, en el contexto de la presente invención, el término inulina se refiere tanto a compuestos GF_n - (que es Glucosa-Fructosa_n o Glu-Fru_n) como a compuestos F_m - (que es Fructosa_m o Fru_m), en donde n y m son el número de unidades de fructosa en el oligosacárido o polisacárido y en donde cada uno de n y m ≥ 2 .

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición de inulina de la presente invención se prepara a partir de inulina de origen vegetal, es decir, originaria y preparada a partir de una planta, preferentemente dicha inulina vegetal presenta un GP (grado de polimerización) de como máximo 200. En una realización preferente, la presente composición de inulina se prepara a partir de inulina de achicoria, preferentemente a partir de inulina de achicoria nativa, preferentemente dicha inulina de achicoria presenta un GP de 2 a 70, y/o dicha inulina de achicoria preferentemente contiene cantidades nulas o despreciables de compuestos F_m con $m \geq 10$ (F10 y superior). Sin embargo, también se encuentra contemplada una composición de inulina preparada y originaria de Dahlia, alcachofa de Jerusalén (*Helianthus tuberosus*), *Inula helenium* u otras plantas adecuadas.

En el contexto de la presente invención, el término 'sinusitis' se refiere a sinusitis aguda, que se define como inflamación de uno o más de los senos paranasales y que se caracteriza por como mínimo uno de los síntomas y signos notables siguientes de duración mínima de 4 semanas: congestión nasal, rinorrea purulenta, dolor facial-dental, drenaje postnasal, cefalea, tos, sensibilidad a la palpación de los senos, eritema mucosal, secreción nasal purulenta, secreción faríngea incrementada y edema periorbital (Slavin et al., J Allergy Clin Immunol, vol. 116(6), S13-S47, 2005).

En el contexto de la presente invención, el término 'profilaxis' se refiere al tratamiento diseñado y utilizado para evitar que se produzca la enfermedad, es decir la sinusitis.

En una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina según las presentes enseñanzas comprende 30% a 38% en peso, preferentemente 35% a 39% en peso, preferentemente 32% a 38% en peso, preferentemente 32% a 36% en peso (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos, preferentemente compuestos GF_n , con un $GP \geq 11$.

En una realización adicionalmente preferente de la presente invención, la composición de inulina según las presentes enseñanzas comprende 20% a 28% en peso, preferentemente 22% a 26% en peso (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos F_m con $m=2$ a 9.

En una realización adicionalmente preferente de la presente invención, la composición de inulina según las presentes enseñanzas presenta un GP_M de 7 a 8, preferentemente de 7,5.

En una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina comprende, preferentemente consiste esencialmente en, preferentemente consiste en, compuestos GF_n y F_m . Preferentemente, la composición de inulina de la presente invención contiene menos de 1% en peso de compuestos F_m con $m \geq 10$ ($GP \geq 10$), preferentemente no contiene compuestos F_m con $m \geq 10$.

La composición de inulina de la presente invención preferentemente comprende 50% a 70% en peso, preferentemente 55% a 65% en peso de compuestos GF_n y F_m con un GP de 3 a 10. En una realización adicionalmente preferente de la presente invención, la presente composición de inulina comprende 30% a 40% en peso, preferentemente 32% a 36% en peso, preferentemente 35% a 39% en peso, preferentemente 32% a 38% en peso de compuestos GF_n con un $GP \geq 11$ (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos, preferentemente medida mediante HPAEC, por sus siglas en inglés, cromatografía de intercambio aniónico de alto rendimiento). Preferentemente, la presente composición de inulina comprende 50% a 70% en peso, preferentemente 55% a 65% en peso, de compuestos GF_n y F_m con un GP de 3 a 10, y 30% a 40% en peso, preferentemente de 32% a 36% en peso, preferentemente de 35% a 39% en peso, preferentemente de 32% a 38% en peso de compuestos GF_n con un $GP \geq 11$ (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos, preferentemente medido cada uno mediante HPAEC).

En una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina comprende, preferentemente consiste esencialmente en, preferentemente consiste en, 80% a 100%, preferentemente 80% a 99%, preferentemente 82% a 98%, preferentemente 85% a 95%, preferentemente 87% a 92%, de compuestos GF_n y F_m , y 0% a 20%, preferentemente 1% a 20%, preferentemente 2% a 18%, preferentemente 5% a 15%, preferentemente 8% a 13% de monosacáridos y sacarosa (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos). Lo más preferentemente, la composición de inulina comprende 86% a 89% en peso de compuestos GF_n y F_m y 11% a 14% en peso de glucosa, fructosa y sacarosa (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos).

En el contexto de la presente invención, un monosacárido es preferentemente glucosa, fructosa o una mezcla de los mismos.

5 En una realización preferente de la presente invención, la presente composición de inulina no contiene galactosa y/o oligosacáridos o polisacáridos, en la que los oligosacáridos o polisacáridos contienen por lo menos una fracción de galactosa.

10 En una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina de la presente invención comprende por lo menos 80%, preferentemente por lo menos 85%, preferentemente por lo menos 86%, preferentemente por lo menos 90% de compuestos GF_n y F_m, siendo el resto hasta 100%, sacarosa y/o monosacáridos, preferentemente glucosa, fructosa, sacarosa o una mezcla de las mismas (cada una en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos).

15 En una realización preferente de la presente invención, la presente composición de inulina se encuentra libre de sacarosa y/o monosacáridos, preferentemente libre de glucosa, fructosa, sacarosa o una mezcla de las mismas.

20 En una realización adicionalmente preferente de la presente invención, la presente composición de inulina está adaptada y resulta adecuada para la utilización a una dosis de 2,5 a 15 g/día, en particular de 3,0 a 14 g/día, en particular de 7 a 12 g/día, en particular de 5 a 10 g/día, preferentemente de 8 a 10 g/día, preferentemente de 5 a 7 g/día, preferentemente de 6 g/día, en particular para niños.

25 En una realización adicionalmente preferente, la presente composición de inulina está adaptada y resulta adecuada para la utilización en una forma de administración de 5,0 a 15 g/día, en particular de 7 a 12 g/día, en particular de 8 a 10 g/día, en particular para adultos. Preferentemente, para adultos se proporciona una dosis de 5 a 7 g/día, en particular de 6 g/día.

30 La presente composición de inulina puede encontrarse en forma sólida, por ejemplo en forma seca, semisólida o líquida, por ejemplo en forma de una solución o suspensión acuosa.

35 En una realización preferente de la presente invención, la presente composición de inulina es para la utilización durante un periodo de administración de entre 1 mes y la administración durante toda la vida, en particular de entre 2 meses y 2 años, preferentemente de entre 3 meses y 12 meses, preferentemente de entre 1 mes y 8 meses, preferentemente de entre 4 meses y 8 meses, lo más preferentemente de por lo menos 6 meses o durante 6 meses.

Según una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina puede utilizarse en forma de una composición farmacéutica, preferentemente en una forma unitaria de administración, por ejemplo en forma de una tableta, píldora, aglomerado o polvos.

40 La presente composición de inulina puede utilizarse además como ingrediente de una nutrición, por ejemplo nutrición diaria.

45 En una realización preferente, la presente composición de inulina se utiliza como ingrediente de alimentos, bebidas o una composición farmacéutica.

50 De esta manera, la presente invención proporciona además una composición nutricional, preferentemente alimento o bebida, y una composición farmacéutica, comprendiendo cada uno, preferentemente que consiste esencialmente en, la composición de inulina de la presente invención, preferentemente junto con por lo menos un aditivo. En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición nutricional, preferentemente alimento o bebida o la composición farmacéutica, se encuentra en forma sólida, semisólida o líquida.

55 En una realización preferente, la composición nutricional está destinada a reducir el riesgo de sinusitis en un sujeto que lo necesita, preferentemente está destinado a la utilización en la profilaxis de la sinusitis en un sujeto que lo necesita. En una realización adicionalmente preferente, la composición farmacéutica de la presente invención está destinada a reducir el riesgo de sinusitis en un sujeto que lo necesita, preferentemente para la utilización en la profilaxis de la sinusitis en un sujeto que lo necesita.

60 En una realización particularmente preferente de la presente invención, la presente composición de inulina se administra por vía oral en el sujeto que lo necesita, en particular en forma de una composición nutricional, preferentemente alimento o bebida o en forma de una composición farmacéutica.

65 En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición nutricional, preferentemente alimento o bebida, o la composición farmacéutica, comprende 1% a 99%, preferentemente 5% a 95%, preferentemente 10% a 90%, preferentemente 20% a 80%, preferentemente 30% a 70%, preferentemente 40% a 60%, preferentemente 50% a 90%, preferentemente 75% a 99%, preferentemente 60% a 95%, preferentemente 70% a 98%, de la presente composición de inulina y por lo menos un aditivo en cantidad necesaria para sumar 100% (cada % en % en peso

respecto al peso total de la composición). Dicho aditivo puede ser un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, un microorganismo probiótico, una vitamina, un mineral, un agente edulcorante, tal como un sustituto de azúcar, edulcorante de alta intensidad o azúcar, un ligante, agente de carga, lubricante, diluyente, solvente, agente colorante, agente saborizante o extracto vegetal.

En una realización preferente de la presente invención, la composición de inulina se proporciona para la utilización en el tratamiento profiláctico de un sujeto, en particular un ser humano, en particular un ser humano de por lo menos 3 años de edad, preferentemente de 3 a 6 años de edad, de manera que reduce el riesgo de sinusitis, en particular la incidencia de sinusitis.

En el contexto de la presente invención, la expresión 'que comprende' preferentemente presenta el significado de 'que contiene' o 'que incluye', es decir, la composición en cuestión por lo menos comprende el componente identificado específicamente sin excluir la presencia de componentes adicionales. Sin embargo, en una realización preferente, la expresión 'que comprende' también se entiende que presenta el significado de 'que consiste esencialmente en' y, en una realización más preferente, de 'que consiste en'. La expresión 'que consiste esencialmente en' excluye la presencia de cantidades sustanciales de componentes adicionales, excepto el componente específicamente identificado de la composición. La expresión 'que consiste en' excluye la presencia de cualquier compuesto adicional, con independencia de la cantidad, en la composición identificada.

En el contexto de la presente invención, la expresión 'que comprende esencialmente' preferentemente presenta el significado de que el componente identificado específicamente es el componente con la proporción máxima en la composición en cuestión en comparación con los demás componentes presentes. Sin embargo, en una realización preferente, la expresión 'que comprende esencialmente' significa que la composición en cuestión comprende por lo menos 50% en peso, todavía más preferentemente por lo menos 51% en peso, preferentemente por lo menos 60% en peso, más preferentemente por lo menos 70% en peso, más preferentemente por lo menos 80% en peso, más preferentemente por lo menos 90%, más preferentemente por lo menos 95% en peso, más preferentemente por lo menos 98% en peso, lo más preferentemente por lo menos 99% en peso, del componente identificado específicamente.

Si no se indica lo contrario, los valores de porcentaje proporcionados en la presente descripción son porcentajes en peso seco.

Sección A: determinación de los porcentajes en peso

En el contexto de la presente invención, el % en peso seco de compuestos con un GP ≥ 11 respecto a la masa total de carbohidratos se determina mediante medición de la cantidad total de carbohidratos secos y la cantidad total de compuestos secos con un GP de 10 o superior mediante cromatografía de gases capilar a alta temperatura (HGC, por sus siglas en inglés), tal como se da a conocer en Joye y Hoebregs, J. AOAC International, vol. 83, nº 4, páginas 1020 a 1025, 2000 y calculando a partir de dichas mediciones el % en peso de la suma de compuestos con GP ≥ 11 y superior.

En el contexto de la presente invención, el % en peso seco de compuestos F_m con $m=2$ a 9 respecto a la masa total de carbohidratos se determina mediante medición de la cantidad total de carbohidratos secos y la cantidad total de compuestos F_m secos con $m=2$ a 9 mediante cromatografía de gases capilar a alta temperatura (HGC), tal como se da a conocer en Joye y Hoebregs, J. AOAC International, vol. 83, nº 4, páginas 1020 a 1025, 2000 y calculando a partir de dichas mediciones el % en peso de la suma de compuestos con GP ≥ 11 y superior. De esta manera, entre los compuestos F_m con $m=2$ a 9 se incluyen los compuestos F_2 , F_3 , F_4 , F_5 , F_6 , F_7 , F_8 y F_9 , pero no, p.ej., los compuestos GF, tales como GF_2 , (questosa) GF_3 , etc.

Sección B: determinación de los valores de GP:

En el contexto de la presente invención, el término 'GP' (grado de polimerización) representa la longitud de la cadena de inulina expresada en número de unidades de glucosa y fructosa presente en la molécula de inulina, es decir, el oligosacárido o polisacárido.

En el contexto de la presente invención, el grado de polimerización medio en número (GP_{medio}) representa la longitud media de la cadena de inulina.

En el contexto de la presente invención, el GP_{medio} para la presente composición de inulina que comprende compuestos GF_n y F_m se calcula de la manera siguiente:

La determinación del grado medio de polimerización, GP_{medio} , es decir, el grado de polimerización medio en número, en composiciones que consisten en compuestos GF_n según el método oficial de AOAC nº 997.08 (versión 2013, AOAC International) requiere en primer lugar la determinación de las concentraciones de glucosa y fructosa libres, así como las concentraciones de glucosa y fructosa derivadas de sacarosa, almidón y/o maltodextrinas presentes en la composición de inulina que debe analizarse con el fin de determinar a continuación las cantidades de fructosa

relacionada con inulina (que es fructosa unida en una molécula de inulina GF_n) (F_i) y de glucosa relacionada con inulina (que es glucosa unida en una molécula de inulina, GF_n) (G_i), midiendo ambas cantidades después de los tratamientos con inulinasa, es decir, la hidrólisis enzimática completa de la composición de inulina que debe analizarse. De esta manera, la resta de las concentraciones de glucosa y fructosa, encontrándose presentes cualquiera de ellas en forma libre o en forma de sacarosa, almidón y/o maltodextrinas, respecto del contenido global de fructosa y glucosa determinado tras la hidrólisis completa de la composición de inulina que debe analizarse proporciona las concentraciones, en particular los porcentajes en peso, de F_i y G_i .

Además de la glucosa y fructosa anteriormente identificadas en forma libre y las derivadas de sacarosa, maltodextrinas y/o almidón, la presente composición de inulina que comprende compuestos GF_n y F_m , sin embargo, contiene cantidades significativas de oligofructosa y polifructosa (compuestos F_m), que también conducen, tras la hidrólisis enzimática completa, a moléculas de fructosa. La cantidad de fructosa procedente de dichos compuestos F_m , por lo tanto, también debe restarse de F_i con el fin de obtener el contenido deseado y corregido de esta manera de fructosa relacionada de inulina- GF_n .

En el contexto de la presente invención, los porcentajes en peso de F_i y G_i se determinan mediante el método anteriormente indicado AOAC n° 997.08 (versión 2013). En el contexto de la presente invención, los porcentajes en peso de compuestos F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8 y F9 se determinan mediante cromatografía de gases capilar a alta temperatura (HGC) tal como se da a conocer en Joye & Hoebregs, J. AOAC International, vol. 83, n° 4, páginas 1020 a 1025, 2000.

En el contexto de la presente invención, el GP_{medio} para una composición de inulina según la presente invención se calcula mediante la corrección de los valores de % en peso obtenidos mediante la utilización del método AOAC n° 997.08 (versión 2013) para F_i y G_i con los valores de % en peso obtenidos mediante la utilización de la HGC para la determinación de la cantidad de los compuestos F2 a F9.

De acuerdo con lo anterior, el GP_{medio} de la composición de inulina según la presente invención se calcula de la manera siguiente:

- [F_i según AOAC] menos [suma de compuestos F_m según HGC] rinde [F_i atribuible a GF_n].
- [F_i atribuible a GF_n] dividido por [G_i] + 1 rinde el GP_{medio} para la parte GF_n de la presente composición.
- La determinación de la cantidad de compuestos F_m individuales mediante HGC permite el cálculo directo del GP_{medio} para la parte F_m de la presente composición.
- Los dos números de GP_{medio} se combinan para rendir un GP_{medio} global de la mezcla.

Realizaciones preferentes adicionales de la presente invención son la materia objeto de las sub-reivindicaciones.

A continuación, se ilustra adicionalmente la presente invención mediante un ejemplo y la figura adjunta.

La figura muestra:

el número de episodios de sinusitis en niños sometidos a un tratamiento profiláctico con la composición de inulina de la presente invención (denominada 'prebiótico') y un placebo.

Ejemplo

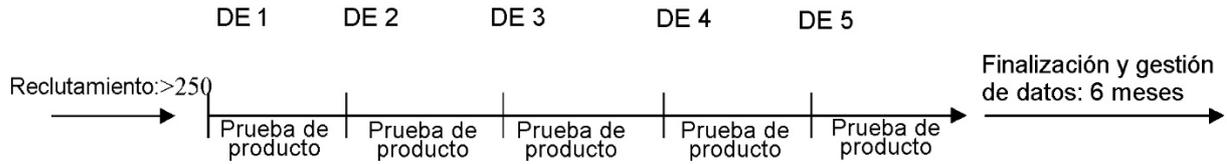
A) Se llevó a cabo un estudio de doble ciego, paralelo, aleatorizado y controlado con placebo del efecto de una composición de inulina prebiótica según la invención en niños de 3 a 6 años de edad. El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Nutricional, investigando si la administración de dicha mezcla ayudaba a reducir el riesgo de episodios de sinusitis. Los niños participaron en dicho estudio con el consentimiento y permiso de sus padres.

De un grupo de 270 niños aleatorizados, 258 iniciaron el estudio, mientras que 219 lo completaron y 39 niños abandonaron el estudio. Los niños eran niños sanos de 3 a 6 años de edad que acudieron a centros de día.

Los niños fueron asignados a dos grupos diferentes, en donde el primer grupo (130 sujetos) se sometió a la administración durante seis meses de 6 g/día de la composición de inulina de la presente invención y el segundo grupo (128 sujetos) (grupo de placebo) se sometió a la administración durante seis meses de 6 g/día de maltodextrina. Los datos se recogieron en cinco días de estudio diferentes (DE1 a DE5).

La composición de inulina prebiótica y el placebo se mezclaron en alimentos y bebidas consumidos en un punto temporal fijo cada día (p.ej., para desayunar o para cenar).

El diseño del estudio se ilustra posteriormente.



Para detectar diferencias entre los dos grupos suplementados, se utilizaron las pruebas estadísticas siguientes:

- prueba de Shapiro-Wilk de distribución normal;
- prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas; mediciones antropométricas e incidencia y duración de enfermedades infecciosas;
- prueba de Chi-cuadrado de Pearson para variables expresadas como porcentajes y para la comparación entre la proporción de niños con incidencias específicas de enfermedad aguda y tasas de prescripción de antibióticos.

Las pruebas estadísticas realizadas eran de dos colas. Se consideró que un valor de p inferior a 5% era estadísticamente significativo.

Los datos presentados en la presente memoria se obtuvieron en 5 días de estudio diferentes (DE 1-5), tal como resulta evidente del diseño de estudio anteriormente indicado.

B) La composición de inulina prebiótica utilizada en el estudio presentaba 27% en peso de compuestos con $GP \geq 11$, 26% en peso de compuestos F_m (con m igual a 2 a 9) y un GP_{medio} de 7,5. Se determinaron dichas características tal como se ha indicado anteriormente, en las secciones A y B. La composición de inulina prebiótica se preparó mediante la mezcla de 93% de inulina altamente soluble (Orafti® HSI, proveedor: BENEEO) con 7% de inulina de cadena larga (Orafti® HP, proveedor: BENEEO).

C) La figura compara la prevalencia de los episodios de sinusitis en el grupo de niños que habían recibido la presente composición de inulina y el grupo de placebo. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se produjo una reducción significativa de la prevalencia de sinusitis, de 77%, en los grupos de niños que habían recibido la composición de inulina de la presente invención. Por lo tanto, el presente estudio demuestra que el número de episodios de sinusitis (figura) pudo reducirse drásticamente mediante la ingesta de la composición de inulina de la presente invención.

El presente estudio realizado con niños de 3 a 6 años de edad, muestra la modulación del estado de salud de los niños con respecto a la reducción de la sinusitis, aunque el desarrollo del sistema inmunitario debería haberse completado prácticamente a dicha edad. El periodo principal de maduración del sistema inmunitario es la edad infantil, es decir, entre 0 y 12 meses. Por lo tanto, la composición de inulina prebiótica de la presente invención es capaz de mejorar el rendimiento del sistema inmunitario en niños de edad preescolar, lo que constituye un resultado nuevo y ventajoso. El presente estudio es el primer estudio que demuestra una significativa reducción de los episodios de sinusitis en niños, en particular de 3 a 6 años de edad.

En conclusión, el presente estudio muestra que la presente composición de insulina resulta eficaz en la modulación de la sinusitis durante un periodo estacional de vulnerabilidad en una población de estudio altamente expuesta, es decir, niños que acuden a instalaciones de guardería, de 3 a 6 años de edad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de inulina que comprende compuestos GF_n y F_m , en la que la composición comprende 25% a 40% en peso (materia seca, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos que presentan un $GP \geq 11$ (grado de polimerización), 15 a 30% en peso (materia seca, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos F_m con $m=2$ a 9, en la que el GP_{medio} (grado de polimerización medio en número) de la composición de inulina es de 6,5 a 9.
- 10 2. Composición de inulina según la reivindicación 1, para reducir el riesgo de sinusitis en un sujeto que lo necesita.
3. Composición de inulina según la reivindicación 2, en el que el riesgo de sinusitis se reduce en por lo menos 33% en un grupo de sujetos que la necesita, en comparación con un grupo de sujetos tratados con un placebo.
- 15 4. Composición de inulina según la reivindicación 1, para la utilización en la profilaxis de sinusitis en un sujeto que lo necesita.
- 20 5. Composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el sujeto que la necesita es un ser humano de por lo menos tres años de edad.
- 25 6. Composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el sujeto que la necesita es un ser humano de tres a seis años de edad.
- 30 7. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 30% a 38% en peso (peso seco, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos con un $GP \geq 11$.
- 35 8. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 20% a 28% en peso (peso seco, respecto a la masa total de carbohidratos) de compuestos F_m con $m=2$ a 9.
- 40 9. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el GP_{medio} es de 7 a 8.
- 45 10. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 50% a 70% en peso, preferentemente 55% a 65% en peso de compuestos GF_n y F_m con un GP de 3 a 10 y 30% a 40% en peso, preferentemente 35% a 39% en peso de compuestos GF_n con un $GP \geq 11$ (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos).
- 50 11. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 80% a 99% en peso de compuestos GF_n y F_m y 1% a 20% en peso de monosacáridos y sacarosa (cada uno en peso seco y respecto a la masa total de carbohidratos).
- 55 12. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está destinada a la utilización a una dosis de 5 a 15 g/día en adultos.
13. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está destinada a la utilización a una dosis de 2,5 a 15 g/día en niños
14. Composición de inulina o la composición de inulina para la utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está destinada a la utilización durante un periodo de administración de 1 a 8 meses.
15. Alimento, bebida o composición farmacéutica que comprende la composición de inulina según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

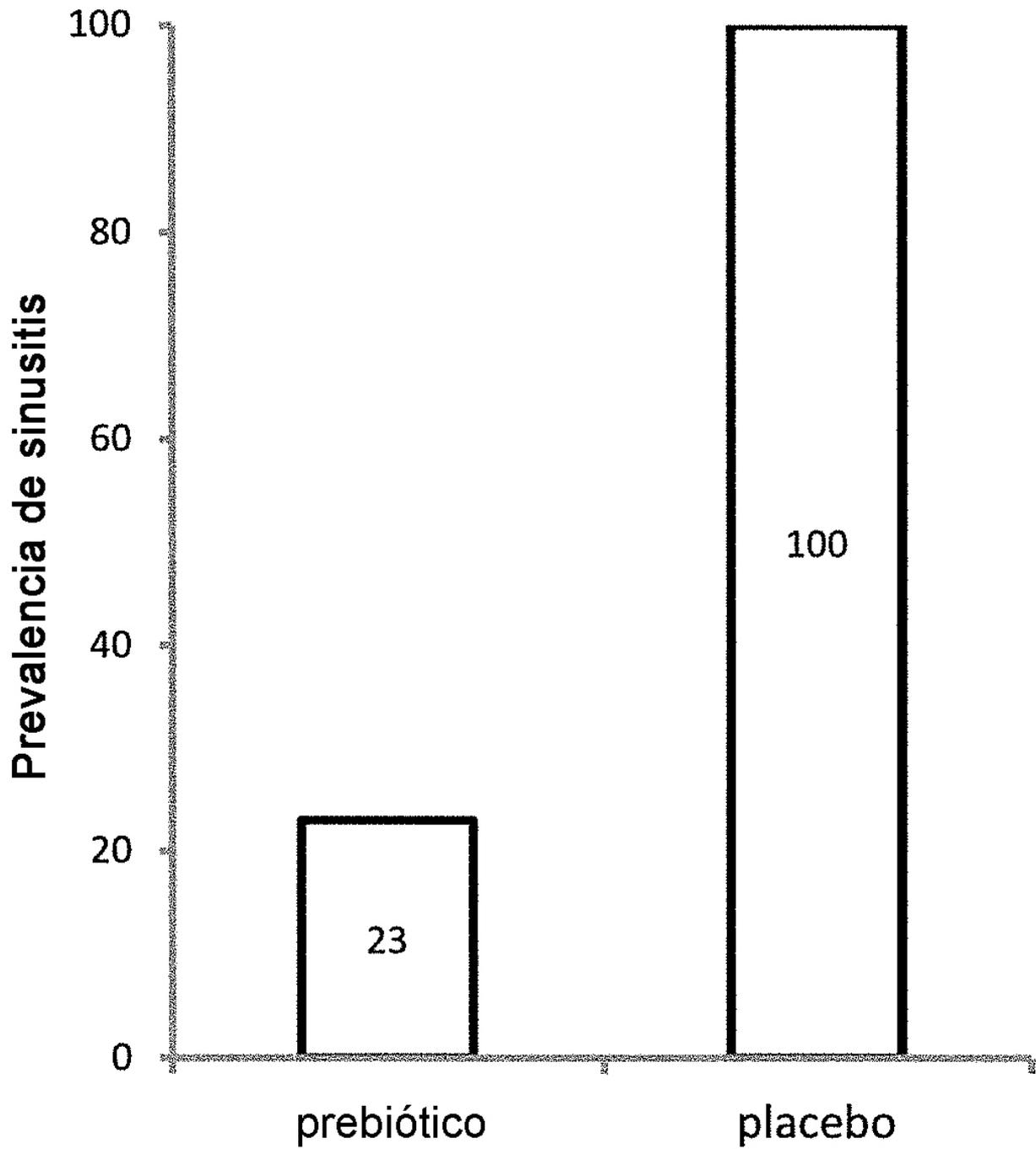


FIGURA 1