

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 836**

51 Int. Cl.:

A23C 17/02	(2006.01) A61K 35/741	(2015.01)
A23C 19/06	(2006.01) A61K 35/744	(2015.01)
A23C 9/123	(2006.01) A61K 35/747	(2015.01)
A23C 9/133	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A23C 9/137	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A23L 33/135	(2006.01) A23L 29/244	(2006.01)
A23L 33/15	(2006.01) A23L 33/16	(2006.01)
A61K 31/702	(2006.01) A23L 33/21	(2006.01)
A61K 31/733	(2006.01) A61K 31/736	(2006.01)
A61K 33/24	(2009.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/GB2014/053288**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067936**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14806043 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3065569**

54 Título: **Composición**

30 Prioridad:

05.11.2013 GB 201319525

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

01.06.2020

73 Titular/es:

**OPTIBIOTIX LIMITED (100.0%)
Innovation Centre Innovation Way
Heslington, York YO10 5DG, GB**

72 Inventor/es:

O'HARA, STEPHEN, PATRICK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 763 836 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición

Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a una composición para el control del peso y/o para su uso en el tratamiento de elevado colesterol, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca.

Antecedentes de la invención

El sobrepeso y la obesidad son afecciones definidas como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede afectar la salud. Resulta de desequilibrios en la regulación corporal del aporte energético, gasto y almacenamiento.

10 La obesidad es uno de los mayores retos de salud pública del siglo XXI. Es una afección compleja, con graves dimensiones sociales y psicológicas, que afecta prácticamente a todos los grupos de edad y socioeconómicos en tanto países desarrollados como en desarrollo. Las consecuencias para la salud de la obesidad varían de riesgo elevado de muerte prematura a afecciones crónicas graves que reducen la calidad de vida global. El exceso de peso es el quinto riesgo principal de muertes globales. Al menos 2,8 millones de adultos mueren cada año como resultado de tener sobrepeso o ser obesos. Además, el 44 % de la carga por diabetes, 23 % de la carga por enfermedad cardíaca isquémica y entre 7 % y 41 % de ciertas cargas por cáncer son atribuibles a tener sobrepeso o ser obeso.

Entre los motivos que han conducido al espectacular aumento en la obesidad están un aumento en el consumo de alimentos ricos en grasa, sal y azúcares refinados que son ricos en energía, pero por lo demás de bajo valor nutritivo (vitaminas, minerales, micronutrientes) en combinación con una naturaleza cada vez más sedentaria de la vida diaria con una espectacular disminución en la actividad física.

20 Los prebióticos han atraído interés como compuestos candidatos para el control de la obesidad y trastornos metabólicos asociados. En estudios en animales, se ha mostrado que los prebióticos regulan el consumo de alimentos, previenen el aumento de peso, alteran beneficiosamente el metabolismo de los lípidos y reducen la inflamación relacionada con la obesidad. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado simplemente en suplementar la dieta con inulina y fructooligosacáridos (FOS).

25 Los prebióticos son componentes dietéticos que pueden potenciar selectivamente la microbiota intestinal indígena beneficiosa, tal como lactobacilos o bifidobacterias, y están encontrando gran aplicación en el sector alimenticio. Los prebióticos no son ingredientes alimentarios digeribles que son selectivamente metabolizados por bacterias colónicas que contribuyen a la salud mejorada. Como tal, su uso puede promover beneficiosos cambios dentro del medio microbiano intestinal indígena y pueden, por tanto, ayudar a la supervivencia del probiótico. Son distintos de la mayoría de las fibras dietéticas como pectina, celulosas, xilano, que no son selectivamente metabolizadas en el intestino. Los criterios para la clasificación como un prebiótico es que debe resistir la acidez gástrica, hidrólisis por enzimas de mamífero y absorción gastrointestinal, se fermenta por microflora intestinal y estimula selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias intestinales asociados con la salud y el bienestar.

35 Una de las funciones primarias de la microbiota colónica es ahorrar energía del material dietético que no ha sido digerido en el tubo gastrointestinal superior, mediante la participación en la hidrólisis inicial de macromoléculas complejas, descomponiéndolas en fragmentos más pequeños que pueden ser utilizados por otros miembros de la microbiota intestinal. Se propuso que aproximadamente 7 % a 10 % de los requisitos de energía diaria total del hospedador se obtienen de la fermentación bacteriana colónica. En ausencia de fermentación microbiana en el intestino, esta contribución de energía se perdería para el hospedador, ya que los seres humanos carecen de las enzimas necesarias para catabolizar el polisacárido vegetal y serían eliminados del organismo como desecho. Como tal, parece que la presencia de una microbiota intestinal puede conducir a un aumento directo en el ahorro de energía mediante la fermentación de polisacáridos dietéticos.

45 Aunque la obesidad se provoca por un exceso de aporte calórico que no se corresponde por un aumento en el gasto de energía, diferencias en la composición de la microbiota intestinal y las actividades entre individuos también pueden ser un factor contribuyente importante que afecta la homeostasis de la energía. Esto implicaría que la microbiota intestinal de individuos obesos sería más eficiente en ahorrar y/o almacenar energía de una dieta específica en comparación con la microbiota de individuos delgados.

50 Algunas fibras dietéticas pueden formar geles viscosos tras la exposición a un entorno acuoso y sus propiedades gelificantes pueden explicar los efectos promotores de la pérdida de peso retrasando el vaciamiento gástrico, ralentizando el tiempo de tránsito intestinal y mitigando sobrecargas posprandiales en insulina y glucosa.

55 El documento de patente DE202012101011U desvela preparaciones, especialmente adecuadas para suplementación nutritiva para pérdida de peso, caracterizadas por que la preparación, basada en una dosis diaria de la preparación, como principios activos, las siguientes sustancias: - en el intervalo de ≥ 100 mg a ≤ 20 g de fibra seleccionada del grupo que comprende glucomanano, pectinas, guar y/o goma de semilla de algarrobo, y - en el intervalo de ≥ 100 mg a ≤ 30 g de ácidos grasos mono- o poliinsaturados seleccionados del grupo que comprende

ácido oleico, ácido pinoleico, ácido linoleico, ácido pinolénico, ácido alfa- y gamma-linolénico, ácido eicosenoico, ácido eicosadienoico, ácido alfa y beta-elaeosteárico y/o mezclas de los mismos, y/o aceite obtenible de plantas de madera blanda, en particular plantas pináceas seleccionadas del grupo que comprende cedros, pinos, pinos, abetos, píceas, alerces y/o abeto de Douglas.

- 5 El documento de patente US6811786 desvela composiciones terapéuticas que incluyen una bacteria productora de ácido láctico, tal como *Bacillus coagulans* aislada, en combinación con un oligosacárido bifidogénico u otros agentes reductores de colesterol para su uso en reducir el colesterol LDL y los triglicéridos en suero.

El documento de patente GB2501242 desvela una composición para ingestión oral que comprende en material vegetal en polvo de *Opuntia ficus-indica*, glucomanano, quitosano, L-carnitina y un compuesto de cromo (III).

- 10 El documento de patente US6565847 desvela una poderosa formulación para la pérdida de peso que contiene extracto de té verde, ácido hidroxicitrico, hierbas termogénicas, glucomanano, cromo, y un probiótico.

El documento de patente US2007141124 desvela emulsiones nutricionales de viscosidad inducida que comprenden (A) proteína que tiene un contenido de sulfóxido de metionina unida a proteína de 8 % o menos de la metionina unida a proteína total, en una base molar, (B) grasa, y (C) un sistema de fibra de viscosidad inducida que proporciona la emulsión con una viscosidad envasada inferior a 300 cps y una viscosidad inducida tras el consumo de al menos 300 cps, en donde la emulsión nutricional de viscosidad inducida es una emulsión de aceite en agua.

- 15

El documento de patente US2006251736 desvela la administración en serie de dos composiciones complementarias que reducen y estabilizan eficazmente los niveles de glucosa en la sangre de mamíferos, específicamente en pacientes prediabéticos y pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM).

- 20 El documento de patente WO2010140182 desvela composiciones alimenticias que comprenden harina, glucomanano y una mezcla de fibras prebióticas solubles. Particularmente, las fibras prebióticas son parcialmente formadoras de gel y parcialmente totalmente solubles, dando como resultado óptima contribución de fibra alimentaria, contenido calórico reducido, buena palatabilidad y óptima digestión.

- 25 El documento de patente US2009214594 desvela una composición que comprende una cepa bacteriana capaz de reforzar la respuesta inmunitaria sistémica, una cepa bacteriana capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociados al desarrollo de otitis media, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis*, y una cepa bacteriana capaz de ejercer efectos bactericidas sobre dichos patógenos.

El documento de patente US2012263696 desvela la potenciada actividad de ciertos probióticos.

- 30 Es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación que se pueda usar para el control del peso – tanto como un suplemento alimenticio, aditivo como posible tratamiento. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una formulación cuyos componentes tengan un efecto sinérgico sobre un individuo para reducir o modular el aumento de peso. Sería preferible si dicha formulación fuera eficaz en más de un área de control del peso, por ejemplo modificando el metabolismo de la grasa y reduciendo el aumento de energía por fermentación bacteriana colónica. También sería preferible que la formulación pudiera ser fácilmente administrada como o un medicamento o un suplemento alimenticio o aditivo.

- 35

Sumario de la invención

La presente invención se describe en las reivindicaciones adjuntas.

Según un primer aspecto, se desvela una composición que comprende:

- 40 a) un componente modificador del microbioma que comprende un prebiótico de fructooligosacáridos (FOS);
 b) un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano; y
 c) un componente modificador metabólico que comprende cromo; en donde la composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo.

- 45 El componente modificador del microbioma puede comprender una o más cepas microbianas. Dichas cepas microbianas podrían ser bacterianas y entran dentro del alcance de lo que normalmente se considera que es un probiótico. El componente modificador del microbioma puede comprender alternativamente o adicionalmente un medio de crecimiento para una o más cepas microbianas - estas cepas ya podrían estar presentes en el individuo o incluidas como parte de la composición.

- 50 El componente modificador del microbioma puede comprender un inhibidor del crecimiento microbiano selectivo y/o compuesto microbicida. Por tanto, las cepas microbianas que ya están presentes en el individuo se pueden manipular fomentando el crecimiento, inhibiendo el crecimiento o destruyendo activamente. Dicha manipulación

permite seleccionar la población microbiana deseada de manera que se proporcionen sus beneficios para la salud asociados.

5 El componente modificador del microbioma comprende FOS y preferentemente un probiótico. Si se desea, el prebiótico puede ser producible por la cepa bacteriana probiótica por reacción enzimática inversa. El componente modificador de la saciedad actúa mecánicamente para suprimir el apetito. El componente modificador metabólico actúa para aumentar el metabolismo y/o modificar la sensibilidad a la insulina.

El término "fibra dietética" pretende significar porciones indigeribles de alimento derivado de plantas que comprenden fibras solubles e insolubles.

10 El término "cromo" cubre todo el cromo dietético, que incluye cromo trivalente (Cr (III) o Cr³⁺) que ocurre naturalmente en cantidades traza en alimentos y aguas. El cromo actúa por vía sistémica potenciando la acción de la insulina, aumentando la velocidad metabólica, influyendo en el hidrato de carbono, metabolismo de lípidos y proteínas, y manteniendo los niveles de glucosa.

15 El término "prebiótico" pretende significar un componente selectivamente fermentado que permite cambios específicos, tanto en la composición y/o actividad en la microflora gastrointestinal que confiere beneficios al bienestar y la salud del hospedador. Los prebióticos actúan en el colon y producen cambios en la flora microbiana que afectan el metabolismo de la energía y los péptidos intestinales implicados en la saciedad (GLP1, GLP2). Estos tienen un efecto de acción prolongada.

20 La fibra dietética comprende glucomanano. El glucomanano actúa principalmente en el estómago suprimiendo el apetito por la formación de gel en el estómago, causando distensión y activando los mecanorreceptores que indican elevada saciedad y plenitud.

El prebiótico comprende fructooligosacáridos (FOS).

La dosis dietética es 3 g por día. El cromo está en una dosis de 390 µg por día.

El prebiótico está en una dosis de 15 g por día.

La composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo.

25 Será evidente para el destinatario experto que la composición puede ser cualquier forma fácilmente administrada, por ejemplo en forma de un polvo, comprimido, o cápsula. La composición puede comprender además un compuesto de excipiente o vehículo para modificar el perfil de liberación de uno o más de los componentes a través del entorno intestinal. Alternativamente, la composición puede estar en forma de un alimento o aditivo alimentario. La composición se podría usar como un suplemento dietético - por ejemplo, para ser mezclada con alimentos/bebidas o consumida junto con alimentos/bebidas.

30 La composición puede comprender además uno o más principios activos seleccionados de: vitaminas, minerales, fitoquímicos, antioxidantes, y combinaciones de los mismos.

35 Las vitaminas pueden incluir vitaminas solubles en grasa tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E, y vitamina y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, las vitaminas pueden incluir vitaminas solubles en agua tales como vitamina C (ácido ascórbico), las vitaminas B (tiamina o B 1, riboflavina o B2, niacina o B3, piridoxina o B6, ácido fólico o B9, cianocobalamina o B12, ácido pantoténico, biotina), y combinaciones de las mismas.

Los minerales pueden incluir, pero no se limitan a, sodio, magnesio, cromo, yodo, hierro, manganeso, calcio, cobre, fluoruro, potasio, fósforo, molibdeno, selenio, cinc, y combinaciones de los mismos.

40 Los antioxidantes pueden incluir, pero no se limitan a, ácido ascórbico, ácido cítrico, aceite de romero, vitamina A, vitamina E, fosfato de vitamina E, tocoferoles, fosfato de di-alfa-tocoferilo, tocotrienoles, ácido alfa-lipoico, ácido dihidrolipoico, xantófilos, beta-criptoxantina, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, beta-caroteno, carotenos, carotenoides mixtos, polifenoles, flavonoides, y combinaciones de los mismos.

45 Los fitoquímicos pueden incluir, pero no se limitan a, carotenoides, clorofila, clorofilina, fibra, flavanoides, antocianos, cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, flavanoles, catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, teaflavinas, tearubiginas, proantocianinas, flavonoles, quercetina, kaempferol, miricetina, isoramnetina, flavononas, hesperetina, naringenina, eriodictiol, tangeretina, flavonas, apigenina, luteolina, lignanos, fitoestrógenos, resveratrol, isoflavonas, daidzeína, genisteína, gliciteína, isoflavonas de soja, y combinaciones de los mismos.

50 La composición se usará preferentemente para el control del peso (incluyendo reducir la masa global) en un individuo.

La composición se puede usar como un medicamento para tratar obesidad y/o afecciones relacionadas.

Se desvela además una composición para su uso en el tratamiento de obesidad, colesterol elevado, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca que comprende:

- 5 a) un componente modificador del microbioma que comprende un prebiótico de fructooligosacáridos (FOS);
b) un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano; y c) un componente modificador metabólico que comprende cromo; en donde la composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo.

10 El componente modificador del microbioma puede comprender una o más cepas microbianas. Dichas cepas microbianas podrían ser bacterianas y entran dentro del alcance de lo que normalmente se considera que es un probiótico. El componente modificador del microbioma puede comprender alternativamente o adicionalmente un medio de crecimiento para una o más cepas microbianas - estas cepas ya podrían estar presentes en el individuo o incluidas como parte de la composición.

15 El componente modificador del microbioma puede comprender un inhibidor del crecimiento microbiano selectivo y/o compuesto microbicida. Por tanto, las cepas microbianas que ya están presentes en el individuo se pueden manipular fomentando el crecimiento, inhibiendo el crecimiento o destruyendo activamente. Dicha manipulación permite seleccionar la población microbiana deseada de manera que se proporcionen sus beneficios para la salud asociados.

20 El componente modificador del microbioma puede comprender un probiótico. Si se desea, el prebiótico puede ser producible por la cepa bacteriana probiótica por reacción enzimática inversa. El componente modificador de la saciedad actúa mecanísticamente para suprimir el apetito. El componente modificador metabólico actúa para aumentar el metabolismo y/o modificar la sensibilidad a la insulina. Se prefiere que componente modificador del microbioma comprenda un prebiótico; el componente modificador de la saciedad comprenda fibra dietética, y el componente modificador metabólico comprenda cromo.

La fibra dietética comprende glucomanano y el prebiótico comprende fructooligosacáridos (FOS).

La composición comprende la fibra dietética en una dosis de 3 g por día.

25 La composición comprende cromo en una dosis de 390 µg por día.

La composición comprende el prebiótico en una dosis de 15 g por día.

La composición puede estar en forma de una cápsula, polvo, o comprimido.

La composición puede comprender además un excipiente o vehículo compuesto para modificar el perfil de liberación o uno o más de los componentes mediante el entorno intestinal.

30 La composición puede comprender además uno o más principios activos seleccionados de: vitaminas, minerales, fitoquímicos, antioxidantes, y combinaciones de los mismos. Se enumera una lista de principios activos adecuados en el presente documento anteriormente con referencia al primer aspecto de la presente invención.

Se desvelan además métodos de producción de composiciones como se describen anteriormente en el presente documento.

35 En un aspecto adicional tal, se desvela un método de producción de una composición que comprende: proporcionar un componente de microbioma que comprende FOS; un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano y un componente modificador metabólico que comprende cromo; en donde la composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo; y mezclar los componentes juntos para formar la composición.

40 En otro aspecto tal, se desvela un método de producción de una composición para su uso en el tratamiento de obesidad, colesterol elevado, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca que comprende: proporcionar un componente modificador del microbioma que comprende FOS; un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano y un componente modificador metabólico que comprende cromo; en donde la composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo; y mezclar los componentes juntos para formar la composición.

45 Según aún un aspecto adicional, se desvela un método de tratamiento de obesidad, colesterol elevado, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca que comprende administrar una composición como se describe anteriormente en el presente documento en una cantidad terapéuticamente eficaz.

50 Según otro aspecto, se desvela un uso de una composición como en el presente documento anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, colesterol elevado, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca.

Descripción detallada de la invención

Ahora se describirán realizaciones de la presente invención, a modo de ejemplo solo, con referencia a las figuras y ejemplos detallados más adelante.

5 Las etapas iniciales del desarrollo de la composición de la presente invención se centraron en el cribado de un gran número de posibles componentes para establecer qué componentes tenían un efecto demostrado en el control del peso y cuáles pueden ser útiles en combinación con otros componentes de manera que se proporcione un efecto sinérgico o modos de acción combinados. Estos componentes también se cribaron para perfiles de toxicología y si se ha demostrado o no que son seguros para consumo humano.

Cromo

10 El cromo es un oligoelemento que existe en alimentos y suplementos en la forma trivalente. Los niveles de cromo son bajos en muchos alimentos básicos; las mejores fuentes son carnes procesadas, legumbres, especias y granos enteros. Desempeña una función en el metabolismo del hidrato de carbono y la grasa y ha atraído interés como un suplemento que puede promover la pérdida de peso.

15 Pittler et al. (2003) realizaron el primer metanálisis de RCTs (10 ensayos, n=489) de picolinato de cromo y pérdida de peso. Informaron una diferencia media ponderada de 1,1 kg (IC del 95 % 1,8, 0,4) a favor del picolinato de cromo con respecto al placebo.

20 Muy recientemente, Onakpoya et al. (2013) realizaron un metanálisis sobre el efecto de la suplementación de cromo sobre la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesos. Sus análisis de 11 RCT (n=866) informaron una diferencia media modesta, pero estadísticamente significativa, en el peso de -0,5 kg (IC del 95 % -0,96, -0,03) a favor del cromo con respecto al placebo. También encontraron una modesta reducción en el porcentaje de grasa corporal, pero ningún efecto sobre BMI o el índice cintura-cadera. La dosis de cromo administrada en los estudios varió desde 137 µg/d hasta 1000 µg/d, pero no hubo una clara evidencia de una dosis-respuesta. Por consiguiente, los autores observaron que fue difícil determinar una dosis eficaz mínima, pero informaron que la mayor pérdida de peso se tendió a encontrar en RCTs con dosificaciones de 400 µg/d.

25 El cromo se ha sugerido para mejorar la sensibilidad a la insulina, aumentar la velocidad metabólica y reducir los antojos (Anderson 1998; Attenburrow et al. 2002; Onakpoya et al. 2013).

30 Onakpoya et al. (2013) informaron algunos efectos adversos en participantes, que incluyen heces acuosas, vértigo, debilidad, náuseas, vómitos, mareos y cefaleas. Estos efectos adversos desaparecieron con la retirada del cromo y reaparecieron cuando se reintrodujo. Otros autores han informado estreñimiento, disminución del apetito y urticaria (Yazaki et al. 2010; Krol et al. 2011).

No existe consumo de nutrientes de referencia para cromo, pero la COMA recomienda que un consumo superior a 25 µg/d es adecuado para adultos (DoH, 1991). La Agencia de Normas Alimentarias del Reino Unido sugiere que es probable que sea seguro el consumo de hasta 1000 µg/d de alimentos y/o suplementos.

35 Parece que hay pocos datos sobre los efectos sensoriales de añadir cromo a los alimentos. Achanta et al. (2007) exploraron los efectos de añadir diversos minerales que incluían cromo a yogures. Informaron que la adición de cromo a un nivel equivalente al 25 % de la RDA estadounidense no tuvo efecto sobre el aroma o sabor del yogur.

Glucomanano

40 El glucomanano es una fibra soluble derivada de la planta perenne, *Amorphophallus konjac*. Consiste en D-manosa y D-glucosa en una relación molar de 1,6:1,0, conectadas por enlaces glucosídicos β(1,4). Al glucomanano se le han atribuido una variedad de efectos beneficiosos sobre los parámetros de obesidad y riesgo cardiovascular (Doi 1995).

45 Un metanálisis bastante reciente de 9 ensayos controlados aleatorizados (RCT; n=379) informó que el glucomanano provoca una pequeña pérdida de peso, pero estadísticamente significativa, de 0,79 kg (IC del 95 % - 1,53, -0,05) en ensayos que promedian 5,2 semanas de duración (Sood et al. 2008). La pérdida de peso fue la mayor en sujetos obesos (media -1,30 (-1,69, -0,91) kg) y en RCTs con un diseño del estudio paralelo. La dosis de glucomanano usada en los estudios varió desde 1,24 g/d hasta 15,1 g/d, siendo las dosis más bajas suministradas como cápsulas o comprimidos y las dosis más altas incorporadas en barritas de granola o galletas. De forma interesante, los 3 estudios que suministraron glucomanano en galletas o barritas de granola no informaron ningún cambio de peso significativo (Vuskan et al. 1999; Vuskan et al. 2000; Yoshida et al. 2006).

50 Salas-Salvado et al. (2008) realizaron un RCT de diseño paralelo de 4 brazos para investigar los efectos de un suplemento de fibra mixto (1 g de glucomanano y 3 g de corteza de *Plantago ovato* tomado dos veces o tres veces al día) en el contexto de una dieta de energía restringida sobre la pérdida de peso y las variables metabólicas en sujetos obesos y con sobrepeso. El estudio se diseñó con la pérdida de peso como el criterio de valoración primario y fue adecuadamente impulsado para detectar una modesta pérdida de peso mayor de 1,5 kg en los grupos de tratamiento. También fue de duración más larga (16 semanas). Al final del estudio, los dos grupos de fibras habían

perdido marginalmente más peso (-4,52 (DE 0,56) y -4,60 (DE 0,58) kg) que el grupo de placebo (-3,79 (DE 0,58) kg), pero la diferencia entre los grupos no fue significativa ($P=0,43$). Los autores llegaron a la conclusión de que cuando se toman en combinación con una dieta restringida en energía, un suplemento de fibra de *Plantago ovato* y de glucomanano no tiene un beneficio adicional en la promoción de pérdida de peso. El estudio demostró, sin embargo, una reducción favorable en colesterol LDL con ambas dosis de fibra.

El glucomanano forma un gel viscoso tras la exposición a un entorno acuoso. Sus propiedades gelificantes explican probablemente cualquier efecto promotor de la pérdida de peso por el retraso del vaciamiento gástrico, ralentizando el tiempo de tránsito intestinal y mitigando las sobrecargas posprandiales en insulina y glucosa (Chua et al. 2010). Es posible que el glucomanano también pueda ejercer efectos en el intestino grueso que pudieran influir en el apetito y la pérdida de peso. Chen y asociados informaron que la suplementación con 4,5 g/d de glucomanano durante 21 d aumentó las concentraciones de ácidos grasos SCFA y la proporción de lactobacilos y bifidobacterias en las heces de adultos sanos y estreñidos (Chen et al. 2006; Chen et al. 2008).

El glucomanano como harina de konjac tiene una larga historia de incorporación en alimentos en el Lejano Oriente. Los datos limitados de estudios toxicológicos y de genotoxicidad indican que el glucomanano es seguro (Oketani et al. 1991; Nihon Bioresearch Inc. 1992).

Varios investigadores han añadido glucomanano a galletas o barritas de granola (Vuksan et al. 1999 & 2000; Yoshida et al. 2006). Los suplementos de pérdida de peso necesitan contener 1 g de glucomanano por porción en vez de los 3,3 g que incorporó Yoshida et al. (2006) en cada una de sus barritas. Es posible que 1 g tenga menos efecto sobre las propiedades sensoriales de un producto alimenticio que 3 g. El glucomanano se ha usado ampliamente como emulsionante, estabilizador y sustituto de grasas, que indica que puede ser satisfactoriamente incorporado en alimentos (Chua et al. 2010).

El glucomanano está autorizado por la EFSA para la pérdida de peso (EC, 2013) y un suplemento necesita contener 1 g de glucomanano por porción medida y los consumidores necesitan estar informados de que se obtiene un efecto beneficioso con un consumo diario de 3 dosis x 1 g tomadas con agua antes de las comidas en el contexto de una dieta de energía restringida (EC 2013). También está autorizado para una afirmación de que ayuda en el mantenimiento de las concentraciones normales de colesterol en sangre.

Prebióticos

Un pequeño número de estudios ha investigado si el tratamiento agudo con prebióticos influye en el apetito y el consumo de alimentos. Un estudio anterior por Archer et al. (2004) investigó el efecto agudo de la fibra de la semilla de inulina y lupina sobre el consumo de grasas, aporte energético total y puntuaciones de saciedad durante un periodo de 24 horas. Usando un diseño de grupos cruzado de 3 vías, alimentaron participantes (33 varones, edad media 52 e IMC 27,4 (DE 4,1)) una hamburguesa de salchicha rica en grasas y hamburguesas de grasa reducida, con 50 % de las grasas sustituidas con semillas de inulina o lupina para el desayuno. La hamburguesa que contenía inulina condujo a una menor ingesta de grasas totales y aporte energético total en el día de la prueba, pero no tuvo efecto sobre la medición de la saciedad en comparación con la hamburguesa rica en grasas. La hamburguesa que contenía fibra de semillas de lupina produjo resultados similares, pero también elevada saciedad durante hasta 5 h después del desayuno. Peters et al. (2009) examinaron los efectos agudos de las barritas de cereal enriquecidas con inulina, β -glucano o una combinación de inulina y β -glucano sobre el consumo de alimentos y 6 clasificaciones subjetivas de hambre durante un periodo de prueba de 2 días. No encontraron diferencia en el aporte energético o cualquiera de las 6 puntuaciones subjetivas de hambre entre tratamientos. En un estudio de grupos cruzados de 3 vías, Hess et al. (2011) alimentaron a participantes con dos dosis separadas de 0, 5 y 8 g de FOS de cadena corta (scFOS). En cada día de prueba, la primera dosis se incorporó en una bebida de cacao caliente y se consumió junto con el desayuno. La segunda dosis se incorporó en 3 chicles con aroma a chocolate y se consumió 2 h antes de la cena. Los tratamientos de scFOS dejaron de alterar las mediciones de saciedad en el desayuno o comida y el consumo de alimentos durante una comida a voluntad. Durante el resto del día, el aporte energético fue significativamente más bajo para mujeres que consumieron la dosis de 16 g.

Solo algunos estudios parecen haber informado de si la suplementación crónica con prebióticos influye sobre la adiposidad en seres humanos (Abrams et al. 2007; Parnell & Reimer 2009; Genta et al. 2009). El índice de masa corporal (IMC) aumenta durante la adolescencia, con un incremento anual sano que se cree que es entre 0,6-0,8 kg/m² (Maynard et al. 2001). En un ensayo controlado por placebo aleatorizado, la suplementación con FOS (8 g/d) durante 12 meses contribuyó al mantenimiento de un IMC apropiado durante el crecimiento pubertario (\uparrow 0,7 kg/m² v \uparrow 1,2 kg/m² durante 12 meses; $n=97$). Este efecto fue modulado por la ingesta habitual de calcio dietético, presentando la suplementación prebiótica más beneficio en adolescentes con un consumo dietético de calcio \geq 700 mg/d (Abrams et al. 2007). En adultos con sobrepeso u obesos (IMC $>$ 25 kg/m²; $n=48$), una intervención de 3 meses con 21 g/d de FOS provocó una pequeña pérdida de peso, pero significativa, con respecto a un control de maltodextrina (-1,03 (DE 0,43) kg frente a +0,45 (DE 0,31) kg; Parnell & Reimer 2009). En un estudio de mujeres premenopáusicas obesas ($n=35$) con una ligera dislipidemia, la suplementación con jarabe de yacón (que proporciona 10 g/d de FOS) durante 120 d produjo una pérdida de peso sorprendentemente grande (aproximadamente 15 kg) y reducciones sustanciales asociadas en el IMC y el perímetro de la cintura (Genta et al. 2009).

- Usando un diseño aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos cruzados, Cani et al. (2006) compararon el efecto de consumir FOS con un placebo de maltodextrina (16 g/d x 2 semanas) sobre el aporte energético total y las evaluaciones subjetivas de apetito. Al final de cada periodo de suplementación, los participantes consumieron una comida de buffet de libre elección para desayuno, comida y cena y evaluaron su saciedad, plenitud, hambre y consumo de alimentos prospectivo en escalas visuales analógicas. El tratamiento de FOS aumentó significativamente la saciedad en el desayuno y cena, aumentó la plenitud en la cena y disminuyó el consumo de alimentos prospectivo en la cena. Por tanto, el tratamiento de FOS provocó una modesta reducción del 5 % en el aporte energético total durante un periodo de prueba de 24 horas. Usando un diseño experimental similar, Cani et al. (2009) informaron de aumentos transitorios menores en la liberación de péptidos intestinales anoréxicos (GLP-1 y PYY) en respuesta a una comida de prueba después de 2 semanas de suplementación con FOS con respecto a un placebo de maltodextrina. Se ha demostrado un aumento en los péptidos intestinales anorexigénicos y/o disminución en los orexigénicos en algunos otros estudios (Parnell & Reimer, 2009; Tarini & Wolever 2010; Verhoef et al. 2011).
- Recientemente, Harrold et al. (2013) realizaron un estudio de grupos cruzados aleatorizado controlado por placebo para comparar los efectos agudos de un producto herbal (Natural Remedies, R. U.) y un suplemento de inulina comercial (Fibresure; Procter & Gamble) solo o en combinación sobre el apetito y el consumo de alimentos (58 mujeres normales a ligeramente con sobrepeso). El producto herbal contuvo yerba mate, guaraná y damiana (YGD). Tanto YGD como inulina indujeron una disminución en el consumo de alimentos y aporte energético en una comida a voluntad 4 h 15 min después de la administración, aunque el efecto para YGD fue superior a aquél para inulina (132,2 kcal frente a 89,84 kcal). Estos efectos se potenciaron cuando se combinaron YGD e inulina. La combinación también provocó una disminución significativa en el hambre y el deseo de comer. Los estudios que combinan inulina/FOS con otras fibras dietéticas están limitados. Como se describe antes, Peters et al. (2009) exploraron posibles sinergias entre inulina y β -glucanos en el consumo de alimentos y las puntuaciones de hambre, pero no encontraron efecto de o suplemento solo o en combinación.
- Quedan por aclarar completamente el (los) mecanismo(s) mediante los que los prebióticos reducen el consumo de alimentos, pero la modulación de las hormonas intestinales puede ser importante. Los estudios animales y humanos han informado de una elevada liberación de las hormonas intestinales anorexigénicas, GLP-1 y PYY y la inhibición de la hormona intestinal orexigénica, grelina, en respuesta a alimentar inulina o FOS (Cani et al. 2004; Delzenne et al. 2005; Cani et al. 2009; Parnell & Reimer 2009; Tarini & Wolever 2010; Verhoef et al. 2011). Estos efectos parecer ser al menos en parte conducidos por ácidos grasos de cadena corta producidos a partir de la fermentación colónica de prebióticos. GLP-1 y PYY se co-secretan de células L enteroendocrinas presentes en el epitelio intestinal (Habib et al. 2013). Las células L contienen receptores para SCFA y varios estudios experimentales han demostrado que la infusión de SCFA en el colon induce la liberación de GLP-1 de células L colónicas (Cani et al. 2007). El (Los) mecanismo(s) a través de los cuales los prebióticos pueden suprimir la liberación de grelina no están claros, aunque podría ser mediante la alteración de la velocidad de absorción de nutrientes o la osmolalidad de la luz intestinal (Overduin et al., 2005). Si los efectos de prebióticos sobre el apetito son conducidos únicamente por SCFA en vez de un aumento en las bifidobacterias, entonces se pueden esperar efectos similares del consumo de almidón resistente y fibras solubles.
- La inulina se usa comúnmente en la industria alimentaria en productos tales como helado, yogurt y margarina como sustituto de la grasa con el objetivo de reducir el contenido de energía. Devereux et al. (2003) exploraron los efectos sensoriales de añadir inulina y FOS (intervalo 4 - 13 g/100 g) a una variedad de otros alimentos que incluyen productos de panadería y cárnicos. Todos los productos fueron puntuados como aceptables por un panel sensorial sin preparación, aunque la mayoría de los productos fueron puntuados más bajos que sus homólogos ricos en grasa debido a cambios en la textura y el sabor.
- Además de la aceptabilidad sensorial, es importante considerar si es probable que el procesamiento de alimentos destruya la actividad de prebiótico de inulina y FOS. Huebner et al. (2008) exploraron el efecto de pH, calor y condiciones de reacción de Maillard sobre la actividad de prebiótico de FOS e inulina. La actividad de prebiótico se redujo calentando a baja pH, pero es estable cuando se somete a bajo pH solo o condiciones de reacción de Maillard. Bohm et al. (2005) informaron que el calentamiento a altas temperaturas durante 60 min causó la sustancial degradación de inulina para formar dianhídridos de di-D-fructosa. Estos datos limitados indican que es importante cuantificar la cantidad de prebiótico en el producto alimenticio final y/o medir sus propiedades funcionales.
- Carabin y Flamm (1999) revisaron los datos toxicológicos de estudios en animales e informes de efectos adversos de ensayos clínicos de inulina y FOS. Llegaron a la conclusión de que no existe evidencia de toxicidad relacionada con el tratamiento, genotoxicidad o carcinogenicidad. Además, dejaron de encontrar evidencia de efectos perjudiciales sobre la absorción de minerales, el metabolismo de los lípidos o el control glicémico. Los efectos adversos se limitaron al tracto GI, concretamente hinchamiento, flatulencia y diarrea, llegando a ser evidentes los efectos con dosis únicas > 20 g/d. Se ha informado de efectos adversos menores relacionados con GL en la mayoría de las intervenciones con prebióticos, por lo que existe interés en otros oligosacáridos posiblemente prebióticos que pueden producir menos gas. Se ha mostrado un α -glucooligosacárido comercial (BioEcolians; Solibia) que produce menos gas que la inulina cuando fermenta en un cultivo discontinuo fecal de pH controlado, por lo que podría ser un buen candidato para inclusión en un producto de pérdida de peso una vez se ha demostrado su eficacia (Sarbin et al. 2013).

Están a la venta algunos suplementos de pérdida de peso basados en FOS e inulina. Por ejemplo, e'leflexir Flat Tummy Plus es un suplemento basado en FOS comercializado para promover un vientre plano. Otros productos incluyen Easyfibre® FOS, Jarrow Inulin FOS powder y USN Diet Fuel Ultra Lean. El último producto es un batido de sustitución de comidas de baja GL que contiene una mezcla de pérdida de peso de FOS, calcio, N-acetil-L-carnitina, ácido hidroxicátrico y fibra.

Un análisis adicional más detallado de la bibliografía basado en la eficacia de efecto, efectos probables sobre el sabor, seguridad/efectos sobre la salud y potencial de sinergia restringió esta lista de componentes a los identificados en la Tabla 1 a continuación, también identificó un prebiótico adicional de posible interés.

Tabla 1

Fibra dietética	Prebiótico	Mineral
Glucomanano (1 X 3 g/d)	FOS (5-7 g, 3 X d)	Cromo (400 µg/d)
	Inulina (5-7 g, 3 X d)	
	BioEolians (5-7 g, 3 X d)	

Fundamento de uso de glucomanano como ingrediente base: La eficacia del glucomanano está soportada por un metanálisis de ensayos humanos que concluyeron con que el glucomanano promueve una modesta pérdida de peso.

Fundamento para la incorporación de prebióticos en una formulación de pérdida de peso: Existe evidencia de ensayos humanos y evidencia sustancial de estudios en animales de que los prebióticos pueden influir favorablemente en los productores del apetito, consumo de alimentos o pérdida de peso. También hay cierta evidencia de otros efectos metabólicos e inmunológicos beneficiosos que pueden complementar cualquier posible efecto promotor del peso/supresor del apetito. Un efecto secundario que es frecuentemente informado en ensayos con prebióticos basados en fructano es el malestar gastrointestinal leve/flatulencia. Recientemente, varios investigadores han empezado a informar de que los prebióticos no basados en fructano producen menos gas. La incorporación de uno de estos prebióticos tales como α -gluco-oligosacáridos (BioEcolians, Soliba) o galactooligosacáridos (Vivinal GOS) en un producto puede demostrar ser beneficioso.

Fundamento para incorporación de cromo en una pérdida de peso formulación: Dos metanálisis de estudios humanos han llegado a la conclusión de que la suplementación con cromo promueve una modesta pérdida de peso. Además, existe alguna evidencia de que el cromo tiene otros beneficios para la salud, tales como reducir las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas e inflamación (Abdollahi et al. 2013; Chen et al. 2013).

Possibilidad de sinergia entre los componentes identificados: El cromo probablemente promueve la pérdida de peso aumentando la sensibilidad a la insulina y la velocidad metabólica y quizás mediante la reducción de antojos. Estos efectos parecen estar mediados mediante las vías de señalización que ocurren fuera del tubo gastrointestinal. A diferencia, parece que los efectos del glucomanano y los prebióticos se relacionan con acontecimientos que ocurren en el intestino.

Solo ha habido un estudio que investigó el efecto de un suplemento que contiene cromo y prebióticos (inulina) sobre la pérdida de peso en seres humanos (Hoeger et al. 1998). En este estudio, un suplemento que combina picolinato de cromo, inulina, pimienta, L-fenilalanina (un aminoácido) y otros nutrientes lipotrópicos malamente definidos causó una mayor pérdida de grasa corporal y mantenimiento de tejido magro que un tratamiento con placebo en participantes ($n=123$) siguiendo un programa de ejercicio aeróbico y dieta de energía restringida durante 4 semanas (Hoeger et al. 1998).

Un estudio muy reciente informó que una combinación de glucomanano y cromo fue eficaz en reducir el colesterol total y LDL en niños hipercolesterolémicos, mientras que el glucomanano solo no, que indica que los componentes pueden actuar en sinergia al menos en relación con el control de concentraciones de colesterol en sangre (Martino et al. 2013).

El cribado sugirió que el glucomanano, los prebióticos y el cromo son probablemente los mejores candidatos a incluir en un producto de pérdida de peso. Los estudios que informan de la inhibición del apetito y/o pérdida de peso después de la suplementación con prebióticos han administrado 16-21 g/d en tres dosis iguales, mientras que se han informado de efectos beneficiosos de glucomanano a un consumo diario de 3 g, y el cromo puede ser eficaz al nivel de µg. Las dosis en gramos de glucomanano y prebióticos dificultan incorporar ambos en una cápsula de pérdida de peso y sugieren que un producto que combina los dos tendría que ser una bebida o alimento. Se sugiere que los posibles vehículos a explorar son pan y otros productos de cereales/ricos en almidón.

5 Los consumos promedio de pan dentro del R. U. son aproximadamente 2,5 rebanadas medias de una gran hogaza por día (esto es igual a aproximadamente 90 g) (Bates et al. 2011). Basándose en el trabajo piloto previo realizado en SHU, parece factible incorporar prebióticos en pan a una concentración de aproximadamente 8-10 %. Un consumo promedio de pan proporcionaría, por tanto, aproximadamente 50 % de la dosis diaria recomendada de prebióticos. Así, de esto resulta que cualquier formulación de pérdida de peso se necesitaría incorporar en quizás 2 o 3 alimentos de productos alimenticios diferentes que son comúnmente consumidos a lo largo del día, por ejemplo cereales para el desayuno, pan, y otro producto básico con almidón tal como pasta. También será necesario explorar la estabilidad de glucomanano, prebióticos y cromo a las técnicas de procesamiento de alimentos apropiadas.

10 Un producto alimenticio de pérdida de peso debe tener como objetivo suministrar 5-7 g de prebiótico, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo por porción promedio.

Ejemplos

Las figuras que acompañan los ejemplos a continuación son del siguiente modo:

La Figura 1 muestra fotografías de la sección transversal y vistas laterales de un pan hecho según las recetas brevemente expuestas en el Ejemplo A de pan; y

15 la Figura 2 muestra fotografías de tres de vasos de yogurt preparados según las recetas brevemente expuestas en el Ejemplo B de yogurt, en el que (moviéndose de izquierda a derecha) los productos de yogurt producidos fueron (1) fruta en el fondo, (2) fruta mezclada en trozos en y (3) fruta mezclada homogénea.

Ejemplo comparativo A - Pan

20 Se prepararon productos de pan para comparar si la adición de glucomanano y FOS o glucomanano y prebióticos afectaba perjudicialmente las propiedades de producción y la experiencia del consumidor del pan. Se produjo pan según las siguientes recetas:

Estándar	%
Harina blanca fuerte	59,17
Sal	1,18
Mejorador de harina	1,18
Azúcar	1,18
Manteca vegetal	2,96
Levadura	1,78
Agua	32,54
Total	100,00

1. GLU/FOS	
	%
Harina blanca fuerte	55,93
Sal	1,12
Mejorador de harina	1,12
Azúcar	1,12
Manteca vegetal	2,80
Levadura	1,68
Agua	30,76
Glucomanano	1,89
FOS	3,59
Total	100,00

2. GLU/BioEcolians (prebiótico)	%
Harina blanca fuerte	55,93
Sal	1,12
Mejorador de harina	1,12
Azúcar	1,12
Manteca vegetal	2,80
Levadura	1,68
Agua	30,76
Glucomanano	1,89
BioEcolians	3,59
Total	100,00

3. GLU/Bimuno (prebiótico)	%
Harina blanca fuerte	55,82
Sal	1,12
Mejorador de harina	1,12
Azúcar	1,12
Manteca vegetal	2,79
Levadura	1,67
Agua	30,70
Glucomanano	1,89
Bimuno	3,77
Total	100,00

Se mezclaron todas las recetas y se probaron durante aproximadamente 45 minutos antes de la cocción a 200 °C durante 8-10 minutos.

- 5 En comparación con la receta estándar, se mezclaron bien sin problemas las muestras 2. Glucomanano y FOS, 3 y 4. Glucomanano y BioEcolians y glucomanano y Bimuno. La masa fue ella misma ligeramente más difícil de procesar que el producto estándar, pero esto no planteó un problema significativo. Las fotografías de los diferentes panes se muestran en la Figura 1.

- 10 El producto que contiene glucomanano (90 % de glucomanano) y FOS fermentó antes de la cocción, pero dejó de aumentar hasta el nivel alcanzado por el producto estándar y tuvo una estructura más densa más cerrada después de la cocción. El desarrollo de color superior al del producto estándar fue rápidamente evidenciado durante el proceso de cocción. Esto es como resultado de los fructooligosacáridos que son altos en el azúcar.

Tras una corta evaluación organoléptica del producto entre el panel sensorial cualificado, un aumento de dulzor fue claramente evidente en esta receta aceptada.

- 15 El volumen de rodillo también se afectó con la muestra de glucomanano y BioEcolians y la muestra de glucomanano y Bimuno. El impacto sobre el color fue menos significativo y produjo productos aceptables. Ambos productos parecieron de textura más densa que el patrón y no aumentaron durante la fermentación hasta el mismo grado que el producto estándar (dentro del mismo periodo de tiempo). La evaluación organoléptica por el panel sensorial cualificado estuvo de acuerdo que ambos de estos productos fueron aceptables en comparación con el patrón.

Se sintió que la combinación de glucomanano y FOS en los niveles probados podría producir un producto aceptable cuando se incluye en un producto de pan más dulce tal como una pasta de té, panecillo de pascua o pan de malta, por ejemplo.

5 Se consideró que la muestra que contenía la muestra de glucomanano y BioEcolians y la muestra de Glucomanano y Bimuno eran comparables al producto estándar y aceptables en términos de color, textura y aroma.

Ejemplo comparativo B - Yogurt

Se preparó un producto de yogurt para investigar el posible uso de una composición según la invención en un producto de yogurt de control de peso. En particular, se investigaron la formulación, mezcla y propiedades organolépticas.

10 Se añadieron tres componentes autorizados por la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), prebiótico de GOS, glucomanano y cromo a un yogurt producido mediante el protocolo común de yogures usando una combinación única de cepas de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* para evaluar la aceptabilidad del producto mediante un panel (n=4). Se probaron diferentes formulaciones y se consideraron aceptables dos tipos en términos de sabor, textura/consistencia y sensación en la boca.

15 En la receta, el yogurt se preparó por separado usando 2 cepas de producción: *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*. La combinación de estas 2 cepas condujo a un yogurt de alta viscosidad (69 segundos de posthumus).

20 A los componentes estándar se añadieron prebiótico de GOS, glucomanano y cromo mediante la fruta. Se usó un tamaño de ración de 150 g que contuvo por tamaño de ración 6 g de prebiótico, 1 g de glucomanano, 130 µg de cromo.

Formulación	Estándar	GLU	GLU/Cro/prebiótico
	g/100 g	g/100 g	g/100 g
yogurt	75	74	67
sacarosa	5	5	5
cloruro de cromo 1 %	-	-	0,0087
glucomanano	-	0,67	0,67
GOS 56 %	-	-	7,1
preparación de fruta	20	20	20

En estas recetas, se usó el mismo tipo de yogurt. Sin embargo, si se desea, se pueden ajustar la proteína y el contenido de sacarosa del yogurt para optimizar la proteína y dulzor deseado.

25 El yogurt se preparó usando el protocolo de yogurt común. Al yogurt se añadió una preparación de fruta de fresa. En comparación con la receta estándar, se mezclaron prebiótico de GOS, glucomanano y/o cromo con la preparación de fruta de fresa sin problemas. Después de mezclar en el glucomanano, la preparación de fruta de fresca se volvió muy viscosa/densa en el plazo de 30 min, que se usó, por consiguiente, para preparar el yogurt de frutas en tres formas después de la adición, de los ingredientes.

- Mezcla directa de la preparación de fruta y yogurt a un producto homogéneo;

30 - Añadiendo directamente la preparación de fruta sobre el fondo para que se pusiera rígida, antes de verter el yogurt encima; y

- Poniendo rígida la preparación de fresa y mezclando suavemente en el yogurt para mantener los trozos.

35 Con referencia a la Figura 2, se prepararon tres tipos de yogurt y se probaron: (1) fruta encima, (2) fruta mezclada como trozos y (3) fruta mezclada homogénea. Tras una corta evaluación organoléptica del tipo de producto por panel de tipo consumidor (n=4), las diferentes preparaciones revelaron diferentes sensaciones:

- (Tipo 1) El efecto clave de la adición del glucomanano a la fruta era que, aunque la impresión visual era que era un gel duro, era en realidad muy blando, viscoso y fácil de suavizar en la boca. El aroma del yogurt era reconocible.

- (Tipo 2) La presencia de trozos de fruta (o en el fondo y mezcladas con la porción de yogurt) proporcionó una sensación del producto más afrutado. El aroma del yogurt era reconocible.
- (Tipo 3) El producto homogéneo se evaluó como tipo pegajoso/adherente y recubrimiento la boca con un aroma menos atractivo.

5 Todos los tipos de yogurt tuvieron un espesor que era el esperado para un tipo de yogurt agitado. Diferió el dulzor de los tipos de yogurt. El tipo de yogurt 1 se consideró menos dulce en comparación con el tipo 3.

La combinación de GOS, glucomanano, cromo en los niveles probados pudo producir un producto aceptable cuando se usa mediante la adición mediante una preparación de fruta. Las muestras que contienen componentes en la preparación de fruta y proporcionadas como fruta en el fondo y/o como trozos en el producto (tipo 1 y tipo 2) se consideraron las mejores y aceptables en términos de sabor, textura/consistencia y sensación en la boca.

Formulaciones de ejemplo

Las siguientes formulaciones son ejemplos teóricos de formulaciones que se pueden preparar y consumir como una dosis de formulación en una forma de cápsula, comprimido o polvo, o premezclada con un producto alimenticio tal como un producto basado en masa o yogurt.

15 Formulación 1: Glucomanano, FOS y cromo

1 g de glucomanano

5 g de FOS

130 µg cromo

Formulación de comparación 2: Glucomanano y cromo solo

20 1 g de glucomanano

130 µg de cromo

Formulación de comparación 3: Glucomanano y FOS

1 g de glucomanano

5 g de FOS

25 Formulación de comparación 4: Glucomanano y un prebiótico productor de bajo gas

1 g de glucomanano

5 g de BioEolians

La formulación de ejemplo se pretende administrar tres veces al día con agua.

Lista de referencias

30 Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. J Pharm Pharm Sci. 2013;16(1):99-114.

ABRAMS, S. A., GRIFFIN, I. J., HAWTHORNE, K. M. & ELLIS, K. J. 2007. Effect of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. J Pediatr, 151, 293-8. ACHANTA, K., ARYANA, K.J., BOENEKE, C.A. 2007. Fat free plain set yogurts fortified with various minerals. Food Sci Tech, 40, 424-429.

35 ANDERSON, R. A. 1998a. Chromium, glucose intolerance and diabetes. J Am Coll Nutr, 17, 548-55.

ANDERSON, R. A. 1998b. Effects of chromium on body composition and weight loss. Nutr Rev, 56, 266-70.

ARCHER, B. J., JOHNSON, S. K., DEVEREUX, H. M. & BAXTER, A. L. 2004. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. Br J Nutr, 91, 591-9.

40 ATTENBURROW, M. J., ODONTIADIS, J., MURRAY, B. J., COWEN, P. J. & FRANKLIN, M. 2002. Chromium treatment decreases the sensitivity of 5-HT2A receptors. Psychopharmacology (Berl), 159, 432-6.

BATES B, LENNOX A, BATES C et al. (2011) National Diet and Nutrition Survey. Headline results from years 1 and 2 (combined) of the Rolling Programme (2008/2009-2009/10). Food Standards Agency & Department of Health, London.

- BOHM, A., KAISER, I., TREBSTEIN, A. & HENLE, T. 2005. Heat-induced degradation of inulin. *European Food Research and Technology*, 220, 466-471.
- CANI, P. D., JOLY, E., HORMANS, Y. & DELZENNE, N. M. 2006. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*, 60, 567-72.
- 5 CANI, P. D., HOSTE, S., GUIOT, Y. & DELZENNE, N. M. 2007. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr*, 98, 32-7.
- CANI, P. D., LECOURT, E., DEWULF, E. M., SOHET, F. M., PACHIKIAN, B. D., NASLAIN, D., DE BACKER, F., NEYRINCK, A. M. & DELZENNE, N. M. 2009. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*, 90, 1236-43.
- 10 CARABIN, I. G. & FLAMM, W. G. 1999. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Regul Toxicol Pharmacol*, 30, 268-82.
- CHEN, H. L., CHENG, H. C., LIU, Y. J., LIU, S. Y. & WU, W. T. 2006. Konjac acts as a natural laxative by increasing stool bulk and improving colonic ecology in healthy adults. *Nutrition*, 22, 1112-9.
- 15 CHEN, H. L., CHENG, H. C., WU, W. T., LIU, Y. J. & LIU, S. Y. 2008. Supplementation of konjac glucomannan into a low-fiber Chinese diet promoted bowel movement and improved colonic ecology in constipated adults: a placebo-controlled, diet-controlled trial. *J Am Coll Nutr*, 27, 102-8.
- CHUA, M., BALDWIN, T. C., HOCKING, T. J. & CHAN, K. 2010. Traditional uses and potential health benefits of *Amorphophallus konjac* K. Koch ex N.E.Br. *J Ethnopharmacol*, 128, 268-78.
- 20 DELZENNE, N. M., CANI, P. D., DAUBIOUL, C. & NEYRINCK, A. M. 2005. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*, 93 Suppl 1, S157-61.
- DEVEREUX, H. M., JONES, G. P., McCORMACK, L., & HUNTER, W. C. 2003. Consumer acceptability of low fat foods containing inulin and oligofructose. *J Food Sci*, 68, 1850-1854.
- 25 DEPARTMENT OF HEALTH (1991): Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Report on Health and Social Subjects No. 41. HSMO, London
- DOI, K. 1995. Effect of konjac fibre (glucomannan) on glucose and lipids. *Eur J Clin Nutr*, 49 Suppl 3, S190-7.
- GENTA, S., CABRERA, W., HABIB, N., PONS, J., CARILLO, I. M., GRAU, A. & SANCHEZ, S. 2009. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr*, 28, 182-7.
- 30 HABIB, A. M., RICHARDS, P., ROGERS, G. J., REIMANN, F. & GRIBBLE, F. M. 2013. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia*, 56, 1413-6.
- HARROLD, J. A., HUGHES, G. M., O'SHIEL, K., QUINN, E., BOYLAND, E. J., WILLIAMS, N. J. & HALFORD, J. C. 2013. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. *Appetite*, 62, 84-90.
- 35 HESS, J. R., BIRKETT, A. M., THOMAS, W. & SLAVIN, J. L. 2011. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. *Appetite*, 56, 128-34.
- Hoeger WW, Harris C, Long EM, Hopkins DR. Four-week supplementation with a natural dietary compound produces favorable changes in body composition. *Adv. Ther.* 1998 Sep-Oct; 15 (5):305-14.
- HUEBNER, J., WEHLING, R. L., PARKHURST, A. & HUTKINS, R. W. 2008. Effect of processing conditions on the prebiotic activity of commercial prebiotics. *International Dairy Journal*, 18, 287-293.
- 40 KROL, E., KREJCIO, Z., BYKS, H., BOGDANSKI, P. & PUPEK-MUSIALIK, D. 2011. Effects of chromium brewer's yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients. *Biol Trace Elem Res*, 143, 726-37.
- MARTINO, F., PUDDU, P. E., PANNARALE, G., COLANTONI, C., MARTINO, E., NIGLIO, T., ZANONI, C. & BARILLA, F. 2013. Low dose chromium-polynicotinate or policosanol is effective in hypercholesterolemic children only in combination with glucomannan. *Atherosclerosis*, 228, 198-202.
- 45 MAYNARD, L. M., WISEMANDLE, W., ROCHE, A. F., CHUMLEA, W. C., GUO, S. S. & SIERVOGEL, R. M. 2001. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*, 107, 344-50.
- NIHON BIORESEARCH INC. HASHIMA LABORATORY, JAPAN. 1992. Study No. 823 1, Antigenicity Study of Propal A Using Bacteria

- OKETANI Y, ICHIKAWA K, ONO, C. 1991. Toxicity studies on glucomannan (1) acute toxicity in mice and rats. *Journal of Applied Pharmacology*, 27, 127-131.
- ONAKPOYA, I., POSADZKI, P. & ERNST, E. 2013. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev*, 14, 496-507.
- 5 OVERDUIN, J., FRAYO, R. S., GRILL, H. J., KAPLAN, J. M. & CUMMINGS, D. E. 2005. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*, 146, 845-50.
- PARNELL, J. A. & REIMER, R. A. 2009. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*, 89, 1751-9.
- 10 PETERS, H. P., BOERS, H. M., HADDEMAN, E., MELNIKOV, S. M. & QVYJT, F. 2009. No effect of added beta-glucan or of fructooligosaccharide on appetite or energy intake. *Am J Clin Nutr*, 89, 58-63.
- PITTLER, M. H., STEVINSON, C. & ERNST, E. 2003. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 522-9.
- SALAS-SALVADO, J., FARRÉS, X., LUQUE, X., NAREJOS, S., BORRELL, M., BASORA, J., ANGUERA, A., TORRES, F., BULLO, M. & BALANZA, R. 2008. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr*, 99, 1380-7.
- 15 SOOD, N., BAKER, W. L. & COLEMAN, C. I. 2008. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 88, 1167-75.
- TARINI, J. & WOLEVER, T. M. 2010. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*, 35, 9-16.
- 20 VERHOEF, S. P., MEYER, D. & WESTERTEP, K. R. 2011. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *Br J Nutr*, 106, 1757-62.
- VUKSAN, V., JENKINS, A. L., ROGOVIK, A. L., FAIRGRIEVE, C. D., JOVANOVSKI, E. & LEITER, L. A. 2011. Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals. *Br J Nutr*, 106, 1349-52.
- 25 VUKSAN, V., JENKINS, D. J., SPADAFORA, P., SIEVENPIPER, J. L., OWEN, R., VIDGEN, E., BRIGHENTI, F., JOSSE, R., LEITER, L. A. & BRUCE-THOMPSON, C. 1999. Konjac-mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, 22, 913-9.
- 30 VUKSAN, V., SIEVENPIPER, J. L., OWEN, R., SWILLEY, J. A., SPADAFORA, P., JENKINS, D. J., VIDGEN, E., BRIGHENTI, F., JOSSE, R. G., LEITER, L. A., XU, Z. & NOVOKMET, R. 2000. Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, 23, 9-14.
- YAZAKI, Y., FARIDI, Z., MA, Y., ALI, A., NORTHRUP, V., NJIKE, V. Y., LIBERTI, L. & KATZ, D. L. 2010. A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *J Altern Complement Med*, 16, 291-9.
- 35 YOSHIDA, M., VANSTONE, C. A., PARSONS, W. D., ZAWISTOWSKI, J. & JONES, P. J. 2006. Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*, 60, 529-37

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
- a) un componente modificador del microbioma que comprende un prebiótico de fructooligosacáridos (FOS);
 - b) un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano; y
 - 5 c) un componente modificador metabólico que comprende cromo;
- en donde la composición comprende 5 g de FOS, 1 g de glucomanano y 130 µg de cromo.
2. Una composición para su uso en el tratamiento de obesidad, colesterol elevado, diabetes, hipertensión o enfermedad cardíaca que comprende:
- a) un componente modificador del microbioma que comprende un prebiótico de fructooligosacáridos (FOS);
 - 10 b) un componente modificador de la saciedad que comprende glucomanano; y
 - c) un componente modificador metabólico que comprende cromo;
- en donde la composición comprende el prebiótico de FOS en una dosis de 5 g;
- en donde la composición comprende glucomanano en una dosis de 1 g; y
- en donde la composición comprende cromo en una dosis de 130 µg.
- 15 3. La composición según la reivindicación 2, en donde la composición se va a administrar tres veces al día.
4. La composición según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición está en forma de cápsula, comprimido o polvo.
5. La composición según cualquier reivindicación precedente, en donde el componente modificador del microbioma comprende además una o más cepas microbianas probióticas.
- 20 6. La composición según cualquier reivindicación precedente, en donde el componente modificador del microbioma comprende además un medio de crecimiento para una o más cepas microbianas.
7. La composición según cualquier reivindicación precedente, en donde la composición está en forma de una cápsula y en donde la composición comprende además un compuesto de excipiente o vehículo para modificar el perfil de liberación de uno o más de los componentes a través del entorno intestinal.
- 25 8. La composición según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 cuando es dependiente de la reivindicación 1, en donde la composición está en forma de un alimento o aditivo alimentario.
9. La composición según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 cuando es dependiente de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de control del peso en un individuo.
- 30 10. Un método de producción de una composición que comprende: proporcionar un componente modificador del microbioma que comprende 5 g de un prebiótico de fructooligosacáridos (FOS); un componente modificador de la saciedad que comprende 1 g de glucomanano; y un componente modificador metabólico que comprende 130 µg de cromo; y mezclar los componentes juntos para formar la composición.
11. El método según la reivindicación 10, en donde la composición está en forma de cápsula, comprimido o polvo.

Figura 1

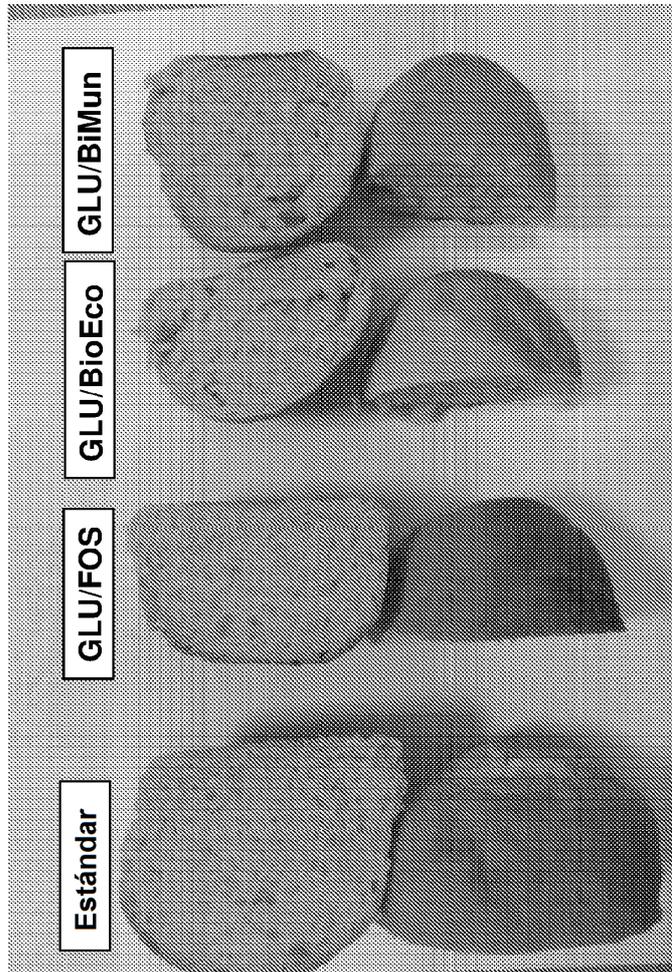


Figura 2

