



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 539**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/308 (2006.01)

A61K 31/732 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05103294 .4**

96 Fecha de presentación : **20.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1588629**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54 Título: **Composición que forma una matriz y contiene pectina.**

30 Prioridad: **20.12.2001 US 22372**
07.06.2002 EP 02077222
16.10.2002 EP 02079289
25.10.2002 US 279968

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2009

73 Titular/es: **N.V. Nutricia**
P.O. Box 1
2700 MA Zoetermeer, NL

72 Inventor/es: **Navarro y Koren, Peter Antonio;**
Van Laere, Katrien Maria Jozefa;
De Lange, Maria Elisabeth Hermien y
Minor, Marcel

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 327 539 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 que forma una matriz y contiene pectina.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición tal y como se define por las reivindicaciones, que es líquida con un pH aproximadamente neutro y forma una matriz viscosa a pH bajo, comprendiendo la composición pectina, calcio y oligosacáridos. La presente composición es particularmente adecuada para el uso en un método de tratamiento o prevención de sobrepeso u obesidad. Por lo tanto, la presente invención también puede ser usada en un método de tratamiento de sobrepeso u obesidad en mamíferos, comprendiendo el método la administración enteral (p. ej. oral) de una cantidad eficaz de la composición mencionada arriba.

Antecedentes de la invención

15 La obesidad es un problema de salud de gran importancia con aproximadamente noventa y siete millones de personas consideradas clínicamente con sobrepeso en Estados Unidos.

20 Varios procedimientos químicos han sido propuestos para controlar la obesidad. Los agentes anorexígenos tales como la dextroanfetamina, la combinación de los fármacos no anfetamínicos fentermina y fenfluramina (Phen-Fen), y dexfenfluramina (Redux) sola, son asociados a efectos secundarios graves. Los materiales indigeribles tales como la olestra, aceite mineral o ésteres de neopentilo han sido propuestos como sustitutos de la grasa dietética. El ácido gárcínico y sus derivados han sido descritos en el tratamiento de la obesidad al interferir con la síntesis de los ácidos grasos. Las técnicas quirúrgicas tales como la operación de baipás temporal ileal, son empleadas en casos extremos.

25 No obstante, los métodos para tratar la obesidad, tales como los descritos anteriormente, tienen serias deficiencias. El control de la dieta sigue siendo la técnica predominante para controlar la obesidad. Por lo tanto, se necesitan composiciones nuevas adecuadas para el tratamiento de la obesidad.

30 La acumulación o mantenimiento de grasa corporal guarda una relación directa con la ingesta calórica. En consecuencia, uno de los métodos más comunes para el control de peso para combatir la obesidad es el uso de dietas relativamente bajas en grasa, altas en fibra. Especialmente las fibras de alta viscosidad pueden ser empleadas ventajosamente en dietas antiobesidad. Las fibras de alta viscosidad pueden inducir una sensación de saciedad cuando son ingeridas en una cantidad suficiente.

35 JP2000189109 describe una composición de alimentos para la prevención y el tratamiento de la obesidad que tiene un tiempo de retención prolongado en el estómago, que es utilizable para el tratamiento de obesidad y/o diabetes y se convierte en una especie de gel a un pH bajo. La composición incluye pectina con un DE del 40% o menos como fibra soluble. El producto no incluye calcio ni oligosacáridos.

40 US4784861 describe un polvo envasado para controlar el peso que puede ser usado como un aditivo de alimentos que se debe emplear antes de comer. Cada paquete incluye una dosis que debe ser espolvoreada sobre el producto alimenticio que se va a comer. El polvo está formado por una mezcla de avena, trigo y salvados de maíz mezclados con pectina, goma guar, psyllium y cutina. Los suplementos minerales son empleados para reemplazar aquellos eliminados por las fibras de los salvados. El polvo es preparado en una atmósfera de menos del 50% de humedad y es empaquetado en paquetes impermeables individuales de tamaño relativamente pequeño.

Además, las preparaciones con pectina son por ejemplo usadas como vehículos para medicinas para proporcionar una liberación lenta de agentes bioactivos, como composición antiácido y como composición antiflatulenta.

50 WO9633694 describe preparaciones pécticas que comprenden al menos una pectina asociada a una composición compleja que comprende en primer lugar un par efervescente que dispersa fácilmente la pectina en agua y la hidrata y regula el proceso de gelificación sin tener en cuenta la dureza del agua usada para la suspensión, y en segundo lugar una mezcla de compuestos que proporcionan los iones cálcicos necesarios para la formación del gel en un medio ácido, junto con iones magnésicos que regulan la cinética de la disponibilidad del calcio.

55 W09959542 describe una preparación péctica útil como vehículo para medicinas, para ser administrada oralmente y capaz de formar un gel en un medio ácido, comprendiendo al menos una pectina con un grado de metoxilación superior al 15% e iones cálcicos, que contiene un inhibidor del proceso de gelificación con un pH superior a 6. La preparación péctica no comprende oligosacáridos.

60 US5068109 se refiere a una composición antiácida con propiedades flotantes, y un método de tratamiento o alivio de trastornos dispépticos gastrointestinales mayores. La composición antiácida comprende una sustancia a) que es hidrosoluble a un pH neutro o alcalino, pero es capaz de formar un gel compacto a un pH ácido; una sustancia capaz de ser capturada en la estructura de gel formada por la sustancia a) a un pH ácido y uno o más agentes que neutralizan ácido capaces de ser retenidos en la estructura de gel formada por sustancia a) a un pH ácido, al menos uno de los cuales provoca que el gel forme espuma al contactar con un ácido. La sustancia a) puede ser una pectina de metoxilación baja o una composición de pectina amidada. La composición antiácida carece de oligosacáridos.

EP 0 898 900 describe una composición nutritiva para diabéticos, que incluye una mezcla de fibra que contiene una fibra soluble viscosa e inulina y/o un hidrolizado de las mismas.

Resumen de la invención

Las composiciones que contienen pectina descritas anteriormente no son perfectamente adecuadas para el tratamiento de la obesidad o sobrepeso, principalmente a causa del efecto indeseado sobre la biodisponibilidad del calcio y/o por la viscosidad insuficiente de la matriz de pectina que es formada en el estómago a bajo pH. La presente invención proporciona una solución a los problemas de arriba.

La presente invención proporciona una composición que es definida por las reivindicaciones y que comprende pectina, calcio y oligosacárido. La presente composición es líquida (a pH aproximadamente neutro) y muestra una viscosidad aumentada a un pH ácido debido a la formación de una matriz viscosa. Después de la ingestión, la presente composición formará una matriz viscosa en el estómago que induce un efecto de saciedad fuerte, mientras el componente de oligosacárido promueve la biodisponibilidad del calcio a lo largo del tracto gastrointestinal inferior.

Para la formación de una matriz rígida, se requieren pectina de baja metoxilación y/o alginato. La pectina de baja metoxilación y/o alginato forman una matriz suficientemente rígida al reaccionar con calcio para inducir sensación de saciedad. Los presentes inventores descubrieron que al uso de niveles altos de pectinas de baja metoxilación y/o alginato en composiciones para el tratamiento de la obesidad o sobrepeso están asociados efectos negativos particulares. Los presentes inventores descubrieron que las composiciones que proporcionan un efecto de saciedad a través de la gelificación de pectina de baja metoxilación y/o alginato reducen significativamente la absorción y/o biodisponibilidad del calcio.

Este descubrimiento no es conforme con las observaciones hechas en la bibliografía científica pertinente. Por ejemplo, en un escrito de reciente revisión, Greger *et al* (Journal of Nutrition. 1999; 129:1434S-1435S) observan que los investigadores han observado que la adición de pectina a las dietas generalmente no alteraba la absorción de la mayoría de los minerales, excepto el magnesio. Esta observación difiere de conclusiones anteriores que fueron publicadas por Bagheri *et al.* (1985). Bagheri *et al* estudiaron el efecto de pectina de baja metoxilación en la absorción y retención de calcio en cerdos. La absorción de calcio en una dieta que contiene pectina de manzana de metoxilación alta fue aproximadamente del 76% en comparación con una dieta de control. Cuando consumían pectina de baja metoxilación se reducía la absorción de calcio hasta aproximadamente el 1% en comparación con la dieta de control.

El calcio es esencial en una dieta. La deficiencia de calcio puede dar como resultado los siguientes síntomas: calambres musculares, uñas frágiles, eczema, dolor de articulaciones, mayores niveles de colesterol, artritis reumatoide, caries dental y entumecimiento de brazos y/o piernas. Además, es importante en composiciones que son usadas para prevenir o tratar sobrepeso y obesidad. Se ha descrito que el calcio contribuye a la prevención de sobrepeso cuando es absorbido por el cuerpo. Consecuentemente hay limitaciones severas al uso de pectinas de baja metoxilación en composiciones diseñadas para reducir el peso corporal y/o prevenir el aumento de peso corporal debido al impacto de la pectina y/o el alginato en la biodisponibilidad del calcio.

La ingestión de una composición nutritiva, incluyendo aquellas que son diseñadas para prevenir o tratar el peso corporal excesivo, no debería convertirse en una carga excesiva. Los seres humanos que participan en un programa de control de peso incluyendo una dieta específica (es decir, que tienen el deseo de perder masa corporal y persiguen ese objetivo) a menudo interrumpen prematuramente el programa debido al sabor adverso, insuficiente apetecibilidad o dificultad de consumir los componentes dietéticos. Es experiencia de los inventores que las composiciones que deben ser consumidas en forma líquida, suponen una carga menor para los sujetos que participan en un programa de control de peso que lo que suponen las formulaciones sólidas o semisólidas. Es en consecuencia un prerrequisito que una composición diseñada para reducir peso corporal o controlar la ingesta calórica sea provista en una forma líquida, con viscosidad limitada. No obstante, esto proporciona un desafío adicional, puesto que el calcio y las pectinas de baja metoxilación forman una masa viscosa cuando están presentes en un entorno acuoso.

Los inventores descubrieron que el efecto inhibitorio en la absorción del calcio de pectinas de baja metoxilación y/o alginato presentes en composiciones líquidas comestibles puede ser disminuido eficazmente a través de la coadministración de oligosacáridos indigeribles con un grado de polimerización entre 2 y 60 y calcio. La presente composición líquida comestible usa una sal cálcica que proporciona solo cantidades limitadas de iones cálcicos libres a un pH aproximadamente neutro y una cantidad aumentada de iones cálcicos libres a un pH ácido. La presente composición proporciona por tanto una composición que es fácil de consumir, que induce sensaciones de saciedad, altera la ingestión y asegura biodisponibilidad suficiente de calcio.

Sin querer limitarse a la teoría, los inventores creen que los oligosacáridos usados de acuerdo con la presente invención proporcionan un sustrato fácilmente metabolizable para la flora intestinal. La ingestión de oligosacáridos supondrá un aumento de la masa de bacterias intestinales (particularmente bifidobacterias y/o lactobacilos) y/o aumentará la actividad de estas bacterias, y de este modo estimulará la degradación de la matriz de pectina. A través de la descomposición estimulada de la matriz de pectina en el intestino delgado y colon, aumentará la biodisponibilidad de calcio a través de la liberación estimulada del calcio unido a la pectina. Además, las pectinas habrán proporcionado el efecto que induce la saciedad deseada a través de la formación de una matriz viscosa en el estómago y/o intestino.

ES 2 327 539 T3

Además, la fermentación de oligosacáridos por las bacterias intestinales producirá lactato y/o ácidos grasos de cadena corta (SCFA), incluyendo butirato, propionato y acetato, dando como resultado un pH disminuido en el colon, lo que aumenta la solubilidad mineral, y aumenta por tanto la concentración de calcio iónico y acelera la difusión pasiva de calcio. Además, los SCFA pueden ser responsables de un aumento del flujo sanguíneo cecal y consecuentemente aumentar la absorción de minerales. Además, los oligosacáridos pueden estimular el transporte de calcio intestinal por hipertrofia de la pared cecal, aumentando de este modo el área de superficie donde tiene lugar el intercambio de minerales, mejorando así la absorción de calcio.

La composición presente puede ser usada ventajosamente en un método para la prevención o tratamiento de la obesidad o sobrepeso y es especialmente útil para sujetos, preferiblemente seres humanos que participen en un programa de control de peso (p. ej. la ingestión de una dieta particular con el objetivo de reducir el peso corporal).

La composición según la invención tiene el objetivo de proporcionar diferentes efectos sobre la salud ventajosos para el sobrepeso o sujetos obesos:

- Saciedad: la composición proporcionará, después de la ingestión, una sensación de saciedad y reducirá de este modo o eliminará el deseo de la ingesta de otros alimentos. El efecto que induce saciedad puede contribuir al menos parcialmente a la mayor viscosidad del quimo en el estómago por la acción de la pectina de baja metoxilación y/o alginato y calcio. Una ventaja importante de la presente composición reside en el hecho de que la saciedad resultante no desaparecerá rápidamente como es el caso de muchos productos alimenticios particularmente bajos en calorías.

- Calcio biodisponible: Los sujetos con sobrepeso se benefician de la ingesta de calcio biodisponible. No obstante, no se suele alcanzar la ingesta suficiente diaria de calcio, por ejemplo, porque los sujetos obesos o con sobrepeso tienden a consumir insuficientes productos lácteos ricos en calcio, y en su lugar consumen grandes cantidades de refrescos. Los refrescos son generalmente altos en fosfatos, siendo los fosfatos responsables de la ulterior reducción en la biodisponibilidad de calcio. El calcio almacenado en las células de grasa (calcio intracelular) causa desarreglos metabólicos asociados a la obesidad. Las dietas bajas en calcio aumentan los niveles de las hormonas circulatorias calciotróficas, que estimulan el flujo de calcio en los adipocitos, que posteriormente producen una mayor lipogénesis y una menor lipólisis.

- Ayuda a reducir o prevenir el aumento de los niveles de colesterol en el suero sanguíneo: Los sujetos con sobrepeso u obesos padecen a menudo de mayores niveles de colesterol y/o un mayor riesgo de enfermedad coronaria. La fibra soluble presente en la composición, especialmente pectina combinada opcionalmente con beta-glucano, bajará el nivel de colesterol en el suero sanguíneo por unión de ácido biliar ileal en el intestino. Las fibras solubles son capaces de interactuar con los ácidos biliares, produciendo una mayor excreción fecal de ácidos biliares. Los ácidos biliares son derivados de colesterol, y son habitualmente reciclados eficazmente por reabsorción del íleon y resecretión por el hígado como sales biliares. Como los ácidos biliares son eliminados con las heces, el hígado debe reemplazar las sales biliares perdidas usando colesterol. Además, la viscosidad y propiedades gelificantes de las fibras solubles pueden tener efectos importantes en la hidrólisis y absorción de colesterol y la absorción de ácidos biliares en el intestino delgado.

- Aumento en la frecuencia de deposición: los oligosacáridos son conocidos por mejorar el movimiento del intestino, salida de defecación y frecuencia de la defecación. Esto es ventajoso para muchos sujetos que sufren de sobrepeso, porque muchos sujetos obesos o con sobrepeso padecen de estreñimiento.

- Proporciona agua suficiente: los inventores creen que los individuos tienden a ingerir un volumen constante de alimentos porque la distensión en el estómago provoca señales aferentes vagales de saciedad. Según esta hipótesis, el consumo de alimentos con elevada densidad energética (ED) promoverá el consumo de un exceso de energía por el pequeño volumen de alimentos en relación con el contenido energético. Un estudio de Bell *et al.* (Am J Clin Nutr 1998. 67:412-20) demuestra que la densidad de energía influye en la ingesta de energía. Significativamente se consume más energía en la condición de alta densidad energética que en condiciones de densidad energética media o baja. Las variaciones en el contenido de agua entre alimentos tienen un gran impacto en la ED porque el agua tiene cero contenido energético.

- Ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre y niveles de insulina en sangre, particularmente los niveles posprandiales de insulina en sangre. Esto es ventajoso para muchos sujetos, particularmente los que padecen de sobrepeso y/o diabetes tipo II.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición líquida comestible que comprende:

a. al menos 0,65% en peso y menos del 5% en peso de pectina que tiene un grado de metoxilación entre 2 y 50;

b. al menos 1,25 mM de calcio no excediendo de 100 mM, y

c. oligosacárido indigeribles que tienen un grado de polimerización entre 2 y 60, donde la proporción en peso de oligosacárido topectina excede de 0,25.

ES 2 327 539 T3

La presente invención puede ser usada en un método para el tratamiento o prevención de sobrepeso u obesidad en mamíferos, comprendiendo dicho método la administración enteral a un mamífero de una cantidad eficaz de la composición arriba mencionada. El método presente es particularmente adecuado para tratar o prevenir sobrepeso u obesidad en seres humanos.

5

Pectinas

Las pectinas son carbohidratos generalmente obtenidos de extractos ácidos diluidos de pulpa de cítricos o de manzana. Estas también están presentes en las paredes celulares de verduras y frutas. Las pectinas se encuentran también en cultivos de raíces tales como la zanahoria y remolacha, al igual que en tubérculos, tales como las patatas. Las pectinas son químicamente definidas como ésteres de metilo parciales de ácidos poligalacturónicos, cuyo peso molecular puede alcanzar 200.000.

La pectina es el éster metilado de ácido poligalacturónico. Es comercialmente extraída de cortezas de cítricos, pulpa de manzana y pulpa de remolacha azucarera. Una molécula de pectina típica comprende 200 a 1000 unidades de ácido galacturónico conectadas en una cadena lineal.

La pectina es dividida en dos categorías principales: pectina de metoxilación alta (de aquí en adelante designada pectina HM), que está caracterizada por un grado de metoxilación por encima del 50% y pectina de baja metoxilación (designada de aquí en adelante pectina LM) que tiene un grado de metoxilación debajo del 50%. Como se utiliza en este caso, "grado de metoxilación" (también referido como DE o "grado de esterificación") se destina a significar la extensión en la que los grupos de ácido carboxílico libre contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico han sido esterificados (p. ej. por metilación).

Las pectinas LM son además subdivididas en dos grupos: amidadas de baja metoxilación, y convencionales de metoxilación baja. Como se utiliza en este caso, el "grado de amidación" (DA) está destinado a significar la extensión en la que los grupos de éster contenidos en la cadena de ácido poligalacturónico han sido convertidos en grupos de amida por reacción con p. ej. un hidróxido amónico en solución.

Las pectinas LM como se usan en la presente invención están caracterizadas por un grado de metoxilación debajo del 50%, preferiblemente entre el 5% y 45%, más preferiblemente entre el 10% y 40%, incluso más preferiblemente entre el 15% y 35%. Según otra forma de realización preferida, las pectinas LM son amidadas, estando el grado de amidación preferiblemente debajo de 30%, preferiblemente debajo del 25%, incluso más preferiblemente debajo del 20%. El límite inferior preferido del grado de amidación es del 5%, más preferiblemente del 10%.

35

Las pectinas LM en la composición según la presente invención son capaces de formar una matriz suficientemente rígida a un pH como el presente en el estómago de un ser humano normal, p. ej. pH 3. Es en consecuencia necesario incluir por lo menos 0,05 g de pectina LM por 100 ml (0,05% en peso) de la composición según la presente invención, preferiblemente al menos 0,65% en peso < M pectina. No obstante, la pectina LM no puede ser incluida irrestringidamente, puesto que a concentraciones altas la composición adquirirá una viscosidad alta inaceptable. En consecuencia la composición tiene un contenido de pectina LM debajo del 5% en peso, más preferiblemente debajo del 1,5% en peso, incluso más preferiblemente debajo del 1% en peso.

Sal cálcica

45

La composición según la invención contiene una sal cálcica, que es sustancialmente menos soluble en agua a 20°C y en el pH de la composición entonces a 37°C y un pH debajo de 5. Dicha sal cálcica, cuando está presente en la composición en una cantidad que excede de su máxima solubilidad, solubilizará en el estómago bajo la influencia de reducción de pH y/o aumento de temperatura. Así la concentración de iones cálcicos en la composición aumentará, lo que automáticamente estimulará la gelificación de pectina.

50

Debido al efecto que induce la gelificación de iones cálcicos, la concentración de iones de este tipo en la composición líquida presente (a pH neutro) es preferiblemente relativamente baja. La presencia limitada de iones cálcicos (disueltos) a un pH aproximadamente neutro previene la formación de una matriz de gel que impartiría viscosidad inaceptablemente alta. Así, en una forma de realización preferida, la(s) sal(es) cálcica(s) usada(s) en la composición presente tiene(n) una solubilidad debajo de 0,15, más preferiblemente debajo de 0,1 gramos, incluso más preferiblemente debajo de 0,06 gramos por 100 ml de agua (desmineralizada) a 20°C y pH 7. Preferiblemente, la(s) sal(es) cálcica(s) proporciona(n) más de 0,2 gramos de calcio disuelto por 100 ml de agua a un pH debajo de 5 y una temperatura de 37°C, más preferiblemente proporciona(n) más de 0,5 g/100 ml bajo estas condiciones. La sal cálcica es preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en fosfato cálcico (p. ej. trifosfato tribásico, dibásico, monobásico o pentacálcico), carbonato cálcico, sulfato cálcico, óxido cálcico, citrato cálcico (p. ej. monocitrato cálcico o tricitrato cálcico), una sal cálcica revestida con una sustancia que tiene solubilidad limitada en agua a pH 7 y es soluble a un pH debajo de aproximadamente 5 (de aquí en adelante designadas sales cálcicas revestidas) y sus mezclas derivadas. Ejemplos de revestimientos y métodos para las preparaciones de sales cálcicas revestidas son dados en WO0038829. Más preferiblemente, la sal cálcica es seleccionada del grupo que consiste en sal cálcica revestida, carbonato cálcico, fosfato cálcico y sus mezclas derivadas. De la forma más preferible la mayoría de sal cálcica es provista por carbonato cálcico.

65

ES 2 327 539 T3

Para proporcionar características de gelificación óptimas, la composición según la invención contiene al menos 1,25 mM de calcio (equivalente a 5 mg aprox por 100 ml). Preferiblemente, la concentración de calcio excede de 2,5 mM (equivalente a 10 mg Ca/100 ml), más preferiblemente excede de 5 mM, de la forma más preferible excede de 10 mM. Además, la concentración de calcio en la composición preferiblemente no excede de 1 M, más preferiblemente no excede de 500 mM, y no excede de 100 mM.

La concentración de calcio en la composición puede ser determinada primero solubilizando completamente el calcio, seguido de la determinación de la concentración de calcio. La mayoría del calcio estará presente como un complejo cálcico y/o la sal cálcica insoluble cuando la composición está a pH neutral y así indisponible para formar una matriz viscosa con las pectinas LM. A un pH entre 1 y 5, el calcio será en su mayoría solubilizado y/o estará presente como un complejo de pectina-calcio.

Para reducir los efectos desfavorables de la composición que contiene pectina LM en la absorción del calcio intestinal, la composición contiene preferiblemente una concentración de calcio, que excede 0,5 veces la concentración de cargas negativas proporcionadas por la pectina LM.

La concentración de cargas negativas puede ser calculada usando la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de cargas negativas} = \frac{MW_p}{MW_g + (MW_e \times DE)} \times \frac{(100-DE)}{100} \times C_p$$

MW_p = peso molecular de pectina (g/mol)

MW_g = peso molecular de unidad de galacturon (g/mol) = 194 g/mol

MW_e = peso molecular de cadena lateral (g/mol) = 14 g/mol

DE = grado de esterificación (%)

C_p = pectina de concentración (g/l)

Oligosacárido

El término oligosacáridos indigeribles como se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que tienen un grado de polimerización de unidades de monosa que exceden de 2, más preferiblemente exceden de 3, de la forma más preferible exceden de 4, que no son o sólo son parcialmente digeridos en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tracto digestivo superior humano (intestino delgado y estómago) pero que son fermentados por la flora intestinal humana.

El grado de polimerización del oligosacárido está debajo de 60 unidades de monosa, preferiblemente debajo de 40, incluso más preferiblemente debajo de 20, de la forma más preferible debajo de 10.

El término unidades de monosa se refiere a unidades que tienen una estructura anular cerrada, preferiblemente hexosa, p. ej. formas de piranosa o faranosa. El oligosacárido comprende preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% de unidades de monosa seleccionadas del grupo que consiste en manosa, arabinosa, fructosa, fucosa, ramnosa, galactosa, β -D-galactopiranosil, ribosa, glucosa, ácido galacturónico, ácido glucurónico, xilosa y derivados de los mismos, calculadas sobre el número total de unidades de monosa contenidas en su interior.

Oligosacáridos adecuados son preferiblemente fermentados por la flora intestinal. El oligosacárido usado en la composición según la presente invención es preferiblemente capaz de aumentar significativamente el contenido total cecal y/o colónico de SCFA. Según una forma de realización preferida de la invención, el oligosacárido, administrado en una cantidad suficiente, es capaz de aumentar el contenido total cecal de SCFA en al menos el 20% en comparación con una composición donde el oligosacárido está ausente, más preferiblemente al menos el 50%, incluso más preferiblemente al menos el 100%, de la forma más preferible al menos el 150%. El aumento del contenido total cecal de SCFA puede ser determinado según el método descrito por Campbell *et al.* (The Journal of Nutrition Vol. 127 No. 1 January 1997, pp. 130-136).

Preferiblemente el oligosacárido es seleccionado del grupo que consiste en: celobiosa (4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucosa), celodextrinas ((4-O- β -D-glucopiranosil)_n-D-glucosa), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de D-glucosa enlazada en α -1-4; α -ciclodextrina-hexámero, β -ciclodextrina-heptámero y γ -ciclodextrina-octámero), dextrina indigerible, gentiooligosacáridos (mezcla de residuos de glucosa enlazada en β -1-6, algunos enlaces 1-4), glucooligosacáridos (mezcla de α -D-glucosa), isomaltoligosacáridos (residuos lineales de glucosa enlazada en α -1-6 con algunos enlaces 1-4), isomaltosa (6-O- α -D-glucopiranosil-D-glucosa); isomaltrosia (6-O- α -D-glucopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil-D-glucosa), panosa (6-O- α -D-glucopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucosa), leucrosa (5-O- α -D-glucopiranosil-D-fructopiranosida), palatinosa o isomaltulosa (6-O- α -D-glucopiranosil-D-fructosa), teanderosa (O- α -D-glucopiranosil-(1-6)-O- α -D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-fructofaranosida), D-agatosa, D-lixo-hexulosa, lactosacarosa

ES 2 327 539 T3

(O- α -D-galactopiranosil-(1-4)-O- α -D-glucopiranosil-(1-2)- β -D-fructofuranosida), α -galactooligosacáridos incluyendo rafinosa, estaquirosa y otros oligosacáridos de soja (O- α -D-galactopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil- β -D-fructofuranosida), β -galactooligosacáridos o transgalacto-oligosacáridos (β -D-galactopiranosil-(1-6)-[β -D-glucopiranosil]_n-(1-4) α -D glucosa), lactulosa (4-O- β -D-galactopiranosil-D-fructosa), 4'-galatosillactosa (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O- β -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil), galactooligosacárido sintético (neogalactobiosa, isogalactobiosa, gal-sucrosa, isolactosa I, II y III), fructanos - tipo levano (β -D-(2 \rightarrow 6)-fructofuranosil)_n α -D-glucopiranosida), fructanos - Inulina-tipo (β -D-((2 \rightarrow 1)-fructofuranosil)_n α -D-glucopiranosida), 1 f- β -fructofuranosilnístosa (β -D-((2 \rightarrow 1)-fructofuranosil)_nB-D-fructofuranosida), xilooligosacáridos (B-D-((1 \rightarrow 4)-xilosa)_n), lafmosa, lactosacarosa, arabinooligosacáridos y sus mezclas derivadas.

Según otra forma de realización preferida el oligosacárido es seleccionado del grupo que consiste en fructanos, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos de dextrinas indigeribles (incluyendo transgalactooligosacáridos), xilooligosacáridos, oligosacáridos de semilla de soja, arabinooligosacáridos, glucooligosacáridos, mananoligosacáridos, fucooligosacáridos y sus mezclas derivadas.

Oligosacáridos adecuados y sus métodos de producción son descritos además en en Laere KJM (Laere, KJM, Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis*, PhD-thesis, Wageningen Agricultural University, Wageningen, Holanda).

El término fructanos como se usa en este documento puede ser dividido en dos clases, levano e inulina. Los levanos son fructanos enlazados en β -2,6 con grados variables de cadenas laterales enlazadas en β -2,1 que son producidas por una gran variedad de bacterias. Las inulinas y fructooligosacáridos por otra parte, son un grupo de polímeros lineales de glucosil α (1 \rightarrow 2)(fructosil)_n β (2 \rightarrow 1) fructosa con un grado de polimerización (DP) que varía de 2 a 60. Los fructooligosacáridos son producidos, bien por hidrólisis enzimática de inulina o por transfructosilación de sacarosa. Si los oligosacáridos tienen un DP inferior a 9, son denominados fructooligosacáridos. Los fructooligosacáridos principales son 1-questosa(GF₁), nístosa(GF₂) y fructosilnístosa(GF₃) (GF=glucosilfructo-oligosacárido). Los componentes de fructanos con un DP más alto son denominados inulina.

La inulina es por ejemplo vendida bajo la marca registrada Raftiline™ (Orafti Active Food Ingredients, Bélgica). Los fructooligosacáridos y la oligofructosa son por ejemplo vendidos bajo la marca registrada Raftilose™ (Orafti Active Food Ingredients, Bélgica) y NutraFlora™ (Golden Technologies Company).

Se ha descrito que NutraFlora aumenta el contenido cecal total de SCFA en aproximadamente el 260%. De Raftilose se ha descrito que aumenta el contenido total cecal de SCFA en aproximadamente el 244%. (Campbell *et al*: The Journal of Nutrition Vol. 127 No. 1 Enero 1997, págs. 130-136). La inulina hidrolizada está disponible por Rhone-Poulenc, Inc, Cranbury, N.J.

El término galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalactooligosacáridos) se refiere a carbohidratos no digeribles estructurados como cadenas ricas en galactosa con principalmente una unidad terminal de glucosa. Dos tipos de galactooligosacáridos son distinguidos. Los galactooligosacáridos pueden ser producidos a partir de lactosa por actividad de transglucosilación de β -galactosidasa o por hidrólisis de galactanos poliméricos. β -galacto-oligosacáridos pueden consistir en varios residuos de galactosilo enlazados en β -1,6 a una unidad de glucosa terminal por medio de un enlace α -1,4. Otro tipo de galactooligosacáridos es aislado a partir de granos de soja. Estos α -galacto-oligosacáridos (oligosacáridos de galactosil-sacarosa) incluyen rafinosa, estaquirosa y verbascosa y consisten en residuos de galactosa enlazados en α -1,6 a la fracción de glucosa de la sacarosa. Los efectos fisiológicos de estos oligosacáridos parecen ser similares a los oligómeros de galactosa β -ligados. La composición de galactooligosacáridos puede variar en longitud de cadena y tipo de conexión entre las unidades de monómero.

Los transgalactooligosacáridos son por ejemplo vendidos bajo la marca Elix' or™ (Borculo Domo Ingredients, Holanda). Los galactooligosacáridos están disponibles por Solabia, Pantin Cedex, Francia.

La dextrina indigerible, que puede ser producida por pirólisis de almidón de maíz comprende los enlaces glucosídicos α (1 \rightarrow 4) y α (1 \rightarrow 6), como están presentes en el almidón natural, y contiene enlaces 1 \rightarrow 2 y 1 \rightarrow 3 y levoglucosano. Debido a estas características estructurales, la dextrina indigerible contiene partículas bien desarrolladas ramificadas, que son parcialmente hidrolizadas por enzimas digestivas humanas.

Otras numerosas fuentes comerciales de oligosacáridos indigeribles están fácilmente disponibles y son conocidas por expertos en la técnica. Por ejemplo, el transgalactooligosacárido está disponible por Yakult Honsha Co., Tokio, Japón. El oligosacárido de soja está disponible por Calpis Corporation distribuido por Ajinomoto U.S.A Inc., Teaneck, N.J.

Los oligosacáridos son preferiblemente incluidos en la composición según la invención en una cantidad que excede del 0,1% en peso, excediendo preferiblemente del 0,2% en peso, excediendo más preferiblemente del 0,5% en peso e incluso más preferiblemente excediendo del 0,9% en peso. Aunque la administración de cantidades considerables de oligosacáridos no llevará generalmente a efectos secundarios indeseables, la composición presente tiene preferiblemente un contenido de oligosacáridos por debajo del 20% en peso, más preferiblemente debajo del 10% en peso, incluso más preferiblemente debajo del 5% en peso.

ES 2 327 539 T3

Es importante reconocer que la cantidad de pectinas LM administradas al sujeto determinará la cantidad requerida de oligosacáridos presentes en la composición según la invención. Preferiblemente la proporción en peso de oligosacáridos a pectinas excede de 0,25, más preferiblemente está entre 0,5 y 100, incluso más preferiblemente entre 0,75 y 50, de la forma más preferible entre 1 y 5.

5
Agua

El agua es de gran importancia para prevenir el aumento del peso corporal y/o reducir la obesidad. La composición presente contiene preferiblemente entre el 50 y 99% en peso de agua, más preferiblemente entre el 60 y 95% en peso, incluso más preferiblemente entre el 75 y 90% en peso.

Componentes suplementarios

15 La composición según la invención puede ser usada adecuadamente para reemplazar una o más comidas o aperitivos durante el día. La composición contiene preferiblemente ingredientes nutritivos adicionales, que además contribuyen a una dieta saludable.

Agentes bioactivos

20 Las vitaminas son preferiblemente añadidas a la composición según la invención. Las vitaminas añadidas pueden ser seleccionadas de manera adecuada a partir del grupo que consiste en vitamina A, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico y sus mezclas derivadas. La composición contiene preferiblemente al menos 3 agentes bioactivos específicos seleccionados de este grupo. Según una forma de realización preferida, al menos la vitamina D está presente en la composición para ayudar adicionalmente a la absorción del calcio. Los sujetos obesos o con sobrepeso frecuentemente padecen la deficiencia de vitamina D.

El modo más fácil y más natural de obtener vitamina D es a partir de la exposición a la luz solar, que provoca que el cuerpo la produzca por sí mismo. No obstante, los humanos que quieren reducir peso corporal a menudo tienen poca autoestima, y son por tanto reacios a exponerse a la luz solar, p. ej. a tomar baños de sol. Además, fuentes comunes de vitamina D, tales como productos lácteos como la leche son sustituidos a menudo por bebidas de soda en las dietas de sujetos con sobrepeso. Los agentes bioactivos pueden estar presentes en la composición según la invención en una cantidad que varía desde el 5% de la cantidad diaria recomendada (RDA) hasta el 250% de la RDA de los agentes bioactivos específicos. La RDA ha sido publicada por la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos.

35
Minerales

Han sido añadidos minerales a la composición presente. Los minerales añadidos pueden ser seleccionados de manera adecuada a partir del grupo que consiste en hierro, zinc, cobre, cromo, yodina, selenio, magnesio, manganeso, molibdeno, colina, potasio, fosfato, cloruro y sus mezclas derivadas y preferiblemente contienen al menos 3 minerales específicos seleccionados de este grupo.

Los minerales están preferiblemente presentes en la composición según la invención en una cantidad que varía desde el 5% de la cantidad diaria recomendada (RDA) hasta el 250%, preferiblemente entre el 10 y 50% de la RDA de los minerales específicos. La RDA ha sido publicada por la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos.

Fibras

50 La composición incluye preferiblemente una o más fibras adicionales distintas de pectinas LM u oligosacárido no digerible que tengan un grado de polimerización entre 2 y 60. La fibra adicional puede ser seleccionada del grupo de fibras solubles e insolubles. La fibra puede además estimular el efecto de saciedad de las pectinas LM disminuyendo el nivel de vaciado de estómago y/o proporcionar una liberación lenta de azúcares en el intestino que también contribuye a un sentimiento extendido de saciedad. Además, las fibras pueden prevenir o reducir la constipación y además contribuir a un efecto de reducción del colesterol en el suero sanguíneo de la composición según la presente invención.

55 Cuando la fibra adicional es fibra soluble, la fibra soluble de la presente invención es seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en pectina de metoxilación alta, quitosano, beta-glucano, fibra soluble de cáscara de psyllium (de aquí en adelante denominado psyllium), la goma de xantano, goma de guar, goma garrofin, goma arábica, fibra de soja y sus mezclas derivadas, más preferiblemente del grupo que consiste en psyllium, pectina, beta-glucano o mezclas derivadas. El beta-glucano es preferiblemente obtenido de avena integral, e incluso más preferiblemente es parte de una composición de fibra soluble.

65 Preferiblemente la fibra adicional es incluida en la composición en una cantidad entre 0,1 g y 10 gramos de fibra por 100 ml, más preferiblemente entre 0,2 y 5 gramos, que preferiblemente incluye entre 0,05 y 2 gramos de beta-glucano por 100 ml.

ES 2 327 539 T3

Proteína

Las proteínas son esenciales en la nutrición humana. La composición según la invención incluye en consecuencia preferiblemente entre 1 y 20 gramos de proteína por 100 ml de la composición, más preferiblemente entre 2 y 10 gramos. La proteína es preferiblemente obtenida de una fuente vegetal, más preferiblemente incluye al menos aproximadamente 1 gramo de proteína de soja por 100 ml, donde la proteína de soja es preferiblemente seleccionada de concentrado de proteínas de soja y aislado de proteínas de soja.

10 *Carbohidratos digeribles*

La composición puede contener carbohidratos digeribles. Cuando la composición es diseñada para reemplazar una o más comidas, es deseable que incluya carbohidratos digeribles.

15 El término carbohidratos digeribles incluye polisacáridos y monosacáridos digeribles, es decir, carbohidratos que sean digeridos por los ácidos intestinales y/o enzimas intestinales y/o sean absorbidos por las células intestinales. El carbohidrato digerible puede por ejemplo ser un almidón, una maltodextrina o un monosacárido. Preferiblemente la composición incluye del 0,2 al 5% en peso de monosacárido, incluso más preferiblemente entre el 1 y 3% en peso. Según otra forma de realización preferida el monosacárido consiste principalmente en fructosa.

20 La inclusión de polisacáridos digeribles tales como almidones y maltodextrinas en la composición presente puede además contribuir al sentimiento de saciedad. Cuando la composición esté en una forma lista para beber, la composición tiene preferiblemente un contenido bajo de almidón (sin maltodextrina) porque la inclusión de una cantidad apreciable de almidón conducirá inevitablemente a una fuerte viscosidad durante el tratamiento por calor (p. ej. esterilización). Por lo tanto, la composición contiene preferiblemente menos de 1 gramo de almidón por 100 ml, más preferiblemente menos de 0,5 gramos, incluso más preferiblemente menos de 0,2 gramos.

30 Maltodextrinas digeribles (DE entre 5 y 30, preferiblemente alrededor de 20) son ventajosamente añadidas a la composición presente para proporcionar un efecto de saciedad puesto que las maltodextrinas, a diferencia de otro tipo de almidón y derivados de almidón, pueden usadas de manera adecuada en líquidos procesados por calor. Preferiblemente, la presente preparación de composición contiene entre 0,5 y 20 g de maltodextrinas por 100 ml, incluso más preferiblemente entre 2 y 10 gramos de maltodextrinas por 100 ml.

35 *Grasa*

40 Cuando la composición esté dirigida a reemplazar una o más comidas, es deseable que incluya lípidos o grasa. Preferiblemente los lípidos son obtenidos de fuentes vegetales, p. ej. aceite de canola o aceite de oliva, que tienen un contenido relativamente alto de ácidos grasos monoinsaturados y/o poliinsaturados. Preferiblemente al menos aproximadamente el 10% en peso de los lípidos incluidos en el producto son ácidos grasos poliinsaturados. El contenido de lípidos incluidos en la composición es preferiblemente entre 0,2 y 10% en peso, más preferiblemente entre 0,5 y 5% en peso.

45 *Composición líquida de pectina, calcio, oligosacáridos y agua*

50 Para sujetos que deseen reducir su ingesta calórica, la presente composición puede ser proporcionada sustancialmente libre de ingredientes calóricos altos. Por lo tanto, la composición presente contiene preferiblemente menos del 5% en peso de carbohidrato digerible y grasa, basado en el peso total de la composición líquida, más preferiblemente menos del 2% en peso, incluso más preferiblemente menos del 1% en peso. En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición líquida comestible con un pH superior a 6, una viscosidad debajo de 600 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹ y 20°C, y una viscosidad de al menos el 125% de la viscosidad mencionada anteriormente a un pH debajo de 5 y una temperatura de 37°C, donde al menos el 95% en peso de la composición consiste en pectina, sal cálcica, oligosacárido y agua.

55 Según otra forma de realización preferida de las composiciones descritas anteriormente, al menos el 98% en peso del peso total de la composición consiste en pectina, oligosacárido, sal cálcica y agua, más preferiblemente al menos el 99% en peso. La composición precedente puede por tanto comprender modificadores de sabor tales como aromatizantes, edulcorantes bajos en calorías, colorantes y/o estabilizadores. Además la composición puede contener cantidades menores de otros componentes nutritivos, que están por ejemplo presentes en las materias primas necesarias para formular la composición, p. ej. muchas materias primas de pectina incluyen por ejemplo cantidades menores de sacarosa. La composición de arriba, que consiste en una cantidad limitada de ingredientes, tiene preferiblemente un valor nutritivo debajo de aproximadamente 50 kcal/100 ml, más preferiblemente debajo de aproximadamente 25 kcal/100 ml, incluso más preferiblemente debajo de 10 kcal/100 ml.

65

ES 2 327 539 T3

Aplicación

Un consumidor puede preparar de manera adecuada la presente composición líquida comestible a partir de p. ej. un polvo que contiene la pectina y/o alginato, calcio y oligosacárido simplemente añadiendo una cantidad predeterminada de agua y/o leche. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona una mezcla para hacer una composición líquida comestible que comprenda, en forma reconstituible, a) un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en pectina de baja metoxilación; b) calcio; y c) oligosacárido, donde una parte alícuota de la composición puede ser disuelta en una cantidad premedida de un solvente adecuado para producir la presente composición líquida comestible. El solvente adecuado preferiblemente tiene un pH por encima de 6, y puede ser seleccionado de manera adecuada a partir del grupo que consiste en agua, leche y sus mezclas derivadas. Preferiblemente, la mezcla para hacer la composición líquida comestible presente tiene forma de polvo.

La invención también proporciona un proceso para preparar la composición líquida presente comestible, comprendiendo dicho proceso la mezcla de la mezcla mencionada con un solvente que es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en agua, leche y sus mezclas derivadas. El término “forma reconstituible” como se utiliza en este caso se refiere a una preparación que necesita la adición de un líquido adecuado (preferiblemente agua) para obtener la composición líquida comestible presente. Preferiblemente la preparación reconstituible es un polvo reconstituible.

La composición presente puede tener también una forma líquida lista para beber, que puede ser consumida sin la necesidad de preparación adicional, es decir, no requiere la adición de agua antes de la ingestión.

Según una forma de realización preferida, la composición presente es provista como un producto de bebida envasado que comprende al menos 25 ml, más preferiblemente al menos 50 ml, incluso más preferiblemente al menos 100 ml de la composición. Preferiblemente el contenido del producto de bebida envasado no excede de 2000 ml, más preferiblemente el contenido está por debajo de 1000 ml, incluso más preferiblemente debajo de 500 ml, de la forma más preferible debajo de 400 ml.

Cuando la composición presente es suministrada en forma de polvo, es preferiblemente acompañada de una instrucción para reconstituir el polvo en un volumen predeterminado de agua, por ejemplo por agitación o mezcla, para obtener la composición según la presente invención. Preferiblemente la composición es consumida dentro de aproximadamente 60 minutos después de la reconstitución.

La presente composición líquida es preferiblemente tratada térmicamente antes del consumo, preferiblemente mediante pasteurización, esterilización o ultrapasteurización. Además la presente composición contiene preferiblemente uno o más aromatizantes y/o colorantes.

La composición es usada preferiblemente para reemplazar una o más comidas, preferiblemente una o más comidas seleccionadas del desayuno, almuerzo o cena. Preferiblemente la composición es consumida más de una vez al día.

Siempre que el término dosis o dosificación se use dentro de este documento, este se refiere al consumo total de la composición presente dentro de un intervalo temporal bastante corto. Siempre que se hace referencia a una cantidad determinada que es administrada por dosis o dosificación, dicha cantidad es preferiblemente administrada dentro de una hora, más preferiblemente dentro de 30 minutos, incluso más preferiblemente dentro de 10 minutos.

Viscosidad

La composición líquida presente tiene una viscosidad debajo de 600 mPas a un índice de fusión de 100 s^{-1} a 20°C y una viscosidad de al menos el 125% de dicha viscosidad a un pH debajo de 5 y una temperatura de 37°C .

La composición líquida comestible tiene preferiblemente una viscosidad limitada. En consecuencia, según una forma de realización preferida la composición presente tiene una viscosidad debajo de 250 mPas, más preferiblemente debajo de 100 mPas, de la forma más preferible debajo de 50 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s^{-1} a 20°C .

Preferiblemente, a un pH de 3 y 37°C la composición tiene una viscosidad que es al menos el 150% de la viscosidad mencionada a pH casi neutral, más preferiblemente por encima de 200%, incluso más preferiblemente por encima de 400%. Preferiblemente la composición tiene una viscosidad a pH 3 y 37°C que excede de 250 mPas, más preferiblemente excede de 300 mPas, de la forma más preferible excede de 400 mPas.

Siempre que el término viscosidad es usado en el documento presente, este se refiere al parámetro físico que es determinado según el método siguiente:

La viscosidad puede ser determinada usando un reómetro Carri-Med CSL. La geometría usada es de forma cónica (6 cm 2 grados cono acrílico) y el espacio entre placa y geometría se fija en $55 \mu\text{M}$. Una velocidad de cizallamiento de rampa continua lineal se usa de 0 a 150 s^{-1} en 20 segundos. El termostato del reómetro se fija en la temperatura apropiada (p. ej. 20°C o 37°C).

ES 2 327 539 T3

Para determinar la viscosidad a pH ácido (pH 3), primero una cantidad suficiente de 1 M HCl es mezclada homogéneamente (gota a gota bajo una agitación muy suave durante aproximadamente 20 seg, para prevenir la descomposición del gel) a la composición líquida para ajustar el pH de la composición a pH 3. Después la composición se deja reposar a 20°C durante aproximadamente 10 minutos. Posteriormente la composición así obtenida se utiliza para determinar la viscosidad a pH 3, según el método descrito anteriormente.

Para reducir la viscosidad de la composición presente (a pH casi neutro), pueden ser añadidos ventajosamente ingredientes que son seleccionados del grupo de polioles, p. ej. sorbitol, maltitol, o eritritol. Estos ingredientes ofrecen la ventaja de que apenas afectan la viscosidad de la composición presente a pH bajo. Preferiblemente estos ingredientes de disminución de viscosidad son agregados en una cantidad de 0,5 a 50% en peso. Ejemplos adecuados del uso de polioles en la preparación presente son dados en WO0038829.

Según otra forma de realización de la invención la composición presente puede adicionalmente comprender un anión que forma un complejo o sal insoluble con calcio a pH 7. Ejemplar y preferiblemente el anión está provisto de una sal que es soluble a pH 7. La sal puede ser una sal potásica o sódica de citrato o fosfato. Preferiblemente este tipo de sal se usa en una cantidad entre el 0,2 y el 10% en peso.

Un problema de las bebidas que contienen pectina y calcio es el tiempo de conservación limitado de dichos productos. Con el paso del tiempo, el producto que contiene pectina aumenta en viscosidad, dando como resultado una formulación difícilmente bebible, o incluso peor, la composición se volverá sólida o con consistencia tipo gelatina. En consecuencia, la técnica anterior generalmente no combina sal cálcica y pectina LM en una composición que es comercializada en forma líquida.

La combinación específica de ingredientes de la composición presente asegura un buen tiempo de conservación. La composición presente es formulada preferiblemente de manera que la viscosidad de la composición líquida comestible después del almacenamiento de la composición durante un periodo de 60 días (a 20°C) está por debajo del 300% de la viscosidad de inicio, más preferiblemente debajo del 200%, incluso más preferiblemente debajo del 150%. La viscosidad de inicio es determinada 2 días después de producción de la composición.

Métodos de tratamiento

Preferiblemente la composición presente se usa en el tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno. En una forma de realización preferida la composición presente es usada en un método para el tratamiento profiláctico o curativo del sobrepeso en un mamífero. El término sobrepeso como se usa en la presente invención se refiere a un peso corporal y/o una masa de tejido adiposo que esté por encima del peso corporal deseado y/o masa de tejido adiposo deseado. El método presente puede por tanto ser usado de manera adecuada para reducir la masa de tejido adiposo o prevenir un aumento de la masa de tejido adiposo, un método para aumentar la proporción de la masa corporal de apoyo respecto a la masa de tejido adiposo y/o la proporción de la masa muscular respecto a la masa de tejido adiposo.

El método presente puede ser usado tanto para tratar o prevenir el sobrepeso en un sentido médico y/o para el tratamiento cosmético o prevención del sobrepeso. Preferiblemente el método presente se utiliza para prevenir o tratar sobrepeso en seres humanos.

Se descubrió además que la composición presente puede ser usada de manera adecuada para inducir la saciedad. Por lo tanto la composición presente puede ser usada ventajosamente en un método para estimular la saciedad, en particular la saciedad posprandial en mamíferos. La composición presente proporcionará un sentimiento de saciedad en estos pacientes que habitualmente no son capaces de experimentar este sentimiento porque el consumo de alimentos esté restringido, p. ej. aquellos pacientes que tengan dificultad para consumir alimentos sólidos o que estén obligados a consumir alimentos líquidos, particularmente pacientes hospitalizados y mayores. En particular, aquellos pacientes que reciben la mayoría o todas sus necesidades nutricionales diarias pasivamente (por alimentación por tubo oral) para mantener la síntesis de las proteínas y evitar la desnutrición, pueden usar la composición presente ventajosamente. Por lo tanto, la composición presente puede ser usada de manera adecuada en un método que comprenda la alimentación por tubo oral de la composición presente.

Se descubrió además que la composición presente puede utilizarse para controlar los niveles de insulina en sangre. Por lo tanto, la composición presente puede ser usada ventajosamente en un método para la reducción de los niveles de insulina en sangre, en particular niveles de insulina en sangre posprandial. Además la composición presente puede utilizarse para reducir picos de insulina (posprandial) o secreción de insulina (posprandial). La composición presente puede por tanto ser usada ventajosamente en la gestión de los niveles de insulina saludables. Por lo tanto, la composición presente puede ser ventajosamente usada en un método para el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo II, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una dosis efectiva de la composición presente. En los métodos mencionados, la composición presente es preferiblemente usada para reemplazar al menos parcialmente una o más comidas.

ES 2 327 539 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 (No según la invención)

Es preparada una composición que comprende:

- 10 • 0,55 gramos de pectina de manzana metoxilada al 31%, amidada al 17%
- 154 mg de carbonato cálcico
- 0,4 g de tri citrato potásico
- 15 • 1 g de Fibersol 2TM (Matsutani Chemical industry Co., Japón)
- Completada con agua hasta 100 ml (pH ajustado a 7 con una solución de hidróxido de potasio al 10%)

20 A pH 7 la composición tiene una viscosidad de 32 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹, 20°C. A pH 3, 37°C es formado un gel rígido. (viscosidad >> 1000 mPas)

Ejemplo 2

25 (No según la invención)

Es preparada una composición que comprende:

- 30 • 0,62 gramos de pectina de manzana metoxilada al 31%, amidada al 17%
- 154 mg de carbonato cálcico
- 0,42 g de tri citrato potásico
- 35 • 1 gramo de Fibersol 2TM (Matsutani Chemical industry Co., Japón)
- 4,55 gramos de aislado de proteínas de soja
- 0,86 gramos de salvado de avena
- 40 • 3,18 gramos de maltodextrina 19 DE
- 1,54 gramos de fructosa
- 45 • 0,31 gramos de aceite de canola
- 0,31 gramos de aceite de oliva
- 80 mg de mezcla de vitaminas
- 50 • 60 mg de mezcla de minerales y oligoelementos
- Completada con agua hasta 100 ml (pH ajustado a 7 con el 10% de solución de hidróxido de potasio)

55 Esta composición es homogenizada y esterilizada. A pH 7 y 20°C la composición tiene una viscosidad de 27 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹. A pH 3 y 37°C la composición tiene una viscosidad de 150 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹.

60 Ejemplo 3

(No según la invención)

Una composición que comprende:

- 65 • 0,1 gramos de pectina de manzana metoxilada al 31%, amidada al 17%
- 50 mg de carbonato cálcico

ES 2 327 539 T3

- 0,4 g de tricitrato potásico
- 1 gramo de Fibersol 2 (Matsutani Chemical industry Co., Japón)
- 5 • 0,5 gramos de sacarosa
- 5 gramos de leche en polvo entera
- 11 gramos de salvado de avena
- 10 • Completada con agua hasta 100 ml (pH ajustado a 7 con solución de hidróxido de potasio al 10%)

15 A pH 7 la composición tiene una viscosidad de 48 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 s^{-1} . A pH 3 es formado un gel rígido (viscosidad $\gg 1000 \text{ mPas}$).

Ejemplo 4

20 Un primer estudio de placebo controlado, doble ciego, aleatorio cruzado, fue llevado a cabo para evaluar el efecto de la ingestión de la composición presente en la glucosa e insulina en sangre posprandial, y sensación de apetito.

Población de estudio

25 Voluntarios fueron reclutados en Wageningen y alrededores. Fueron puestos carteles en diferentes lugares en la universidad y departamentos de estudiantes y anuncios en periódicos locales. Criterios de inclusión para participación en el estudio fueron: índice de masa corporal (BMI) $18,5\text{-}27 \text{ kg/m}^2$, nivel de glucosa en ayunas $<6,0 \text{ mmol/L}$, no fumador, edad 18-55 años. Criterios de exclusión fueron: uso de medicación que afectara al tracto gastrointestinal (p. ej. antibióticos, laxantes), diabetes mellitus tipo I o II confirmada por un médico de medicina general, cambio
30 en el peso corporal $>10\%$ durante el pasado año, hábitos dietéticos inusuales (p. ej. dietas específicas, vegetarianos), embarazo o intención de quedarse embarazada, lactancia, cirugías de estómago o intestino, enfermedad psiquiátrica.

Durante la visita de selección fueron determinados el nivel de glucosa en ayunas, el peso corporal y la altura corporal. El peso corporal fue medido al 0,1 kg más cercano usando una escala de precisión sin zapatos con sujetos
35 vestidos en ropa ligera. La altura fue determinada al cm más cercano sin zapatos. El BMI fue calculado a partir del peso y altura: $\text{peso}(\text{kg})/(\text{altura}(\text{m}))^2$. Dependiendo de estos resultados se decidió si el sujeto podría participar en el estudio.

Treinta y tres sujetos saludables no fumadores (7 hombres, 21 mujeres) en la edad de 25 ± 9 años (media \pm SD),
40 BMI $21,9 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ (media \pm SD) y niveles de glucosa en ayunas de $4,4 \pm 0,5 \text{ mmol/L}$ (media \pm SD) fueron reclutados. El estudio fue explicado por el investigador. Todos los sujetos firmaron los formularios de consentimiento informado antes de acceder al estudio.

45 *Diseño del estudio*

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos. Cada grupo recibió tanto CarboMix como Control-Mix en orden diferente (ingredientes de CarboMix y ControlMix son provistos abajo, véase productos de prueba). La
50 respuesta de glucosa en sangre posprandial y el apetito fueron medidos en dos ocasiones una vez después de ingestión de CarboMix y una vez después de ingestión de ControlMix. Las mediciones fueron separadas de al menos 4 días. La noche antes de cada día de estudio los sujetos consumieron una comida de pasta estandarizada. No se les permitió hacer ningún deporte.

En cada día de estudio, después de un ayuno de 12 horas durante toda la noche, fue insertado un catéter de teflón
55 en la vena del antebrazo de un brazo para obtener una muestra de sangre en ayuno. El catéter fue mantenido para permitir el muestreo repetido. Al mismo tiempo, los participantes fueron preguntados sobre su nivel de sentimientos de apetito. Posteriormente, participantes consumieron el CarboMix o el ControlMix en 10 minutos. Las muestras de sangre posprandiales fueron tomadas a los 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 minutos después del consumo del primer trago de la mezcla para mediciones de glucosa en sangre e insulina. Después de cada muestra de sangre,
60 1 ml de heparina (= 200 unidades) fue insertado en el catéter de teflón para prevenir la coagulación de sangre en el catéter. En consecuencia, cada muestra de sangre comenzó con una pequeña muestra de aproximadamente 2-3 ml para eliminar la heparina del catéter, seguido de dos muestras de sangre de 4,5 ml. Esto resultó en una muestra total de sangre de aproximadamente 132-144 ml por día de medición. En cada momento de la toma de muestras de sangre, a los participantes se les preguntó por su nivel de sensación de apetito en un cuestionario. Después de al menos 4 días,
65 este procedimiento fue repetido con la otra mezcla. Los sujetos que faltaron a una de las dos mediciones (CarboMix o ControlMix) fueron excluidos del estudio.

ES 2 327 539 T3

Productos de prueba

CarboMix: la mezcla de carbohidratos que consiste en 50 gramos de carbohidratos disponibles y 14,3 gramos de fibra (mezcla A disuelta en 281 ml de agua) ControlMix: mezcla de carbohidratos que consiste en 50 gramos de carbohidratos disponibles, nada de fibra. (mezcla B disuelta en 292 ml de agua). Ambas mezclas de carbohidrato tienen un volumen final de 325 ml. Los ingredientes de la Mezcla A y Mezcla B están especificados en la Tabla 1.

TABLA 1

Tipo de ingrediente	Mezcla A		Mezcla B	
	kcal	g	kcal	g
Carbohidratos totales		64,28		50
Carbohidratos digeribles	200	50	200	50
Fructosa		10,2		
Glucosa				10,2#
Maltodextrinas (DE19)		39,8 ^{*1}		
Maltodextrinas (DE39)				39,8 ^{*2}
Fibras totales		14,28		
Fibra insoluble de fibra de avena		2,14 ^{**}		
Fibra soluble de avena		0,11 ^{**}		
Pectina		4,08 ^{***}		
Maltodextrinas indigeribles		7,94 ^{****}		
Calcio (CaCO ₃)		1,00		
K ₂ HPO ₄		1,50		
Aromatizante en polvo ^{*****}		0,33		0,33
Agente colorante ^{*****}		0,002		0,002
^{*1} Proporcionado por 41,5 gr Glucidex 19 (Roquette) ^{*2} Proporcionado por 41,5 gr de Glucidex 39 (Roquette) ^{**} Proporcionado por 4,45 gr de Snow White Oat Fibre 500 (Canadian Harvest) ^{***} Proporcionado por 4,54 gramos de Genu-pectin LM-104 AS (Orffa-Hércules) ^{****} Proporcionado por 8,86 gramos de Fibersol-2® (Matsutani) ^{*****} Orange 610582H (Givaudan) ^{*****} Sunset yellow (Eurocert) [#] Proporcionado por 11,2 gr de monohidrato de glucosa (Referose®, Roquette)				

ES 2 327 539 T3

Mediciones bioquímicas

Fueron medidas las concentraciones de glucosa en plasma y de insulina. Para el análisis de glucosa las muestras fueron recogidas en tubos de oxalato de potasio. Después del centrifugado, las muestras de plasma fueron almacenadas a -20°C y la glucosa fue medida según métodos de laboratorio estándares. Para análisis de insulina las muestras fueron recogidas en tubos de coagulación y centrifugadas después de la coagulación. Las muestras de plasma fueron almacenadas a -20°C y la insulina fue medida usando el radioinmunoensayo.

Cuestionarios de apetito

Los resultados de apetito fueron determinados usando escalas análogas visuales (marcas VAS) de 100 mm mediante una barra oblicua sobre cada línea etiquetada. El término “en absoluto” fue colocado en el lado izquierdo y el término “extremadamente” en el lado derecho para marcar cada etiqueta. Las etiquetas fueron colocadas sobre las líneas. La etiqueta “apetito para una comida” referida a apetito de una comida entera, bien una comida caliente o una comida de bocadillo. “Saciadad (plenitud)” referida a plenitud o al sentimiento de haber comido demasiado. La etiqueta “flojo, débil con hambre” referida a una fuerte necesidad de comer con claros síntomas físicos (de Graaf C *et al*, Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. Am J Clin Nutr 1992. 55:33-8).

Análisis estadístico

Para efectos de tratamiento, fue determinado el efecto de traslado. Para las variables sin efecto de traslado fueron realizadas estadísticas para determinar el efecto del tratamiento. Para todos los análisis fueron usadas pruebas no paramétricas. Para la diferencia en el Área incremental Bajo la Curva, altura de valor máximo y tiempo de valor máximo para glucosa e insulina y para marcas VAS del cuestionario de apetito, fue usada la prueba U de Mann-Whitney de dos muestras para muestras no apareadas. Fueron supuestas diferencias estadísticas donde $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados están mostrados como \pm SEM.

Glucosa en sangre

La curva de glucosa en sangre fue inferior después del consumo de CarboMix que después del consumo de ControlMix. El área incremental bajo la curva de glucosa en sangre después de 90 minutos fue inferior después de CarboMix que después de ControlMix (Tabla 2).

TABLA 2

Área incremental bajo la curva de glucosa en sangre después de 90 minutos ($\text{mmol} \cdot \text{min/l}$) (media \pm SEM)

CarboMix	ControlMix	Valor P
108,4 \pm 14,9	127,2 \pm 17,5	0,294

Insulina

La curva de insulina fue inferior después del consumo de CarboMix que después del consumo de ControlMix. El área incremental según la curva de insulina después de 90 minutos fue significativamente inferior después de CarboMix que después de ControlMix (Tabla 3). El valor máximo de insulina fue inferior después de CarboMix que después de ControlMix (Tabla 4). El tiempo para alcanzar el valor máximo de insulina fue significativamente más corto después de CarboMix que después de ControlMix (Tabla 5).

TABLA 3

Área incremental bajo la curva de insulina después de 90 minutos ($\text{mU} \cdot \text{min/l}$) (media \pm SEM)

CarboMix	ControlMix	Valor P
1659,2 \pm 151,5	2246,0 \pm 238,6	0,003

ES 2 327 539 T3

TABLA 4

Valor máximo de insulina (mU/l) (media ± SEM)

CarboMix	ControlMix	Valor P
$43,0 \pm 4,4$	$48,4 \pm 4,9$	0,072

TABLA 5

Tiempo para alcanzar valor máximo de insulina (minutos) (media ± SEM)

CarboMix	ControlMix	Valor P
38.0 ± 2.1	47.6 ± 2.9	0,005

Apetito

Los valores para la cuestión “Deseo de tomar una comida” fueron inferiores después de CarboMix que después de ControlMix desde 10 hasta 75 minutos después del consumo de la bebida. Estos valores fueron significativamente diferentes después de 20 y 30 minutos (Tabla 5).

TABLA 6

Valores para la pregunta “Deseo de tomar una comida” durante 20 y 30 minutos (media ± SEM)

	CarboMix	ControlMix	Valor P
Después de 20 minutos	$36,2 \pm 4,4$	$43,3 \pm 4,4$	0,034
Después de 30 minutos	$36,9 \pm 3,5$	$47,6 \pm 4,1$	0,007

Los valores para la pregunta “sensación de saciedad” fueron más altos para CarboMix que para ControlMix, desde 10 hasta 80 minutos después del primer sorbo de la bebida. Estos valores fueron significativamente diferentes después de 50 minutos (Tabla 6).

TABLA 7

Valores para la pregunta “sensación de saciedad” durante 50 minutos (media ± SEM)

	CarboMix	ControlMix	Valor P
Después de 50 minutos	$41,3 \pm 3,5$	$31,8 \pm 2,4$	0,026

Los valores para la pregunta “Flojo con hambre” fueron más altos para CarboMix que para ControlMix, desde 10 hasta 70 minutos después del consumo de la bebida. Estos valores fueron significativamente diferentes después de 20 y 30 minutos (Tabla 7).

ES 2 327 539 T3

TABLA 8

Valores para la pregunta "Flojo con hambre" durante 20 y 30 minutos (media ± SEM)

			CarboMix	ControlMix	Valor P
5	Después de	20	26,4 ± 4,1	36,4 ± 4,2	0,002
10		minutos			
15	Después de	30	29,5 ± 3,9	39,1 ± 3,9	0,038
		minutos			

Ejemplo 5

20 *Disponibilidad de calcio durante la fermentación*

Preparación del medio MacFarlane

25	Agua de peptona tamponada	3,0 g/l
	Extracto de levadura	2,5 g/l
30	Tryptona	3,0 g/l
	L-Cisteína-HCl	0,4 g/l
	Sales de bilis	0,05 g/l
35	K ₂ HPO ₄ ·3H ₂ O	2,6 g/l
	NaHCO ₃	0,2 g/l
40	NaCl	4,5 g/l
	MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,5 g/l
	CaCl ₂	0,228 g/l
45	FeSO ₄ ·7H ₂ O	0,005 g/l

El pH fue ajustado a 6.3±0.1 usando 2M de HCl y posteriormente el medio fue esterilizado.

50 *Preparación o suspensión fecal*

Bajo condiciones anaeróbicas, heces humanas fueron suspendidas en el medio McFarlane en una proporción en peso de heces: medio MacFarlane de 1:5. La suspensión fue posteriormente tamizada para eliminar componentes sólidos.

Fermentación

60 15 ml de la suspensión fecal fueron mezclados con una mezcla seca que consiste en bien pectina y calcio; o pectina, calcio y oligosacárido (véase Tabla 9) e incubados durante 24 horas a 37°C bajo condiciones anaeróbicas. Tras la incubación, los sólidos fueron eliminados de la suspensión por centrifugado y el pH y la concentración de calcio libre fueron determinadas con un electrodo de calcio (modelo 720A, ThermoOrion, Beverly, EEUU). Los resultados están dados en la Tabla 9.

65

ES 2 327 539 T3

TABLA 9

Muestra nº	Pectina LM *** (mg)	CaPO ₄ (mg)	Oligosacárido	pH	calcio libre (ppm)
1	100	100	500 mg Fibersol®*	4,6	200
2	100	100	-	5,5	107
3	200	100	320 mg Fibersol®*	4,6	180
4	200	100	-	5,3	144
5	50	100	250 mg FOS**	3,9	362
6	50	100	-	5,7	86
* Fibersol-2® (Matsutani) ** Raftilose™ (Orafti Active Food Ingredients) *** Genu-pectin LM-104 como (Orffa-Hercules)					

Documentos relacionados en la descripción

Esta lista de documentos relacionados por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de patente europea. Aquella ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de patente relacionados en la descripción

- JP 2000189109 B [0006]
- US 4784861 A [0007]
- WO 9633694 A [0009]
- WO 9959542 A [0010]
- US 5068109 A [0011]
- EP 0898900 A [0012]
- WO 0038829 A [0030] [0056]

Bibliografía distinta de patentes citados en la descripción

- GREGER *et al.* *Journal of Nutrition.*, 1999, vol. 129, 1434S-1435S [0014]
- BELL *et al.* *Am J Clin Nutr.*, 1998, vol. 67, 412-20 [0020]
- CAMPBELL *et al.* *Journal of Nutrition*, 1997, vol. 127, no. 1. 130-136 [0033]
- CAMPBELL *et al.* *The Journal of Nutrition*, 1997, vol. 127, no. 1. 130- 136 [0035]
- DE GRAAF C *et al.* Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr.*, 1992, vol. 55, 33-8 [0071]

ES 2 327 539 T3

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida comestible que comprende

- 5 a. al menos 0,65 y menos del 5% en peso de pectina con un grado de metoxilación entre 2 y 50 y
b. oligosacárido indigerible con un grado de polimerización que excede de 2 y debajo de 60 y
10 c. al menos 5 mg de calcio por 100 ml no excediendo de 400 mg de calcio por 100 ml,
d. donde la proporción en peso de oligosacáridos a pectina excede de 0,25.

15 2. Composición según la reivindicación 1 donde la pectina es amidada.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2 donde la sal cálcica es seleccionada del grupo que consiste en sal cálcica revestida, carbonato cálcico, fosfato cálcico y sus mezclas derivadas.

20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el oligosacárido es seleccionado del grupo que consiste en celobiosa, celodextrinas, B-ciclodextrinas, dextrina indigerible, gentiooligosacáridos, glucooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, isomaltosa; isomaltrosia, panosa, leucrosa, palatinosa o isomaltulosa, teanderosa, D-agatosa, D-lixo-hexulosa, lactosacarosa, α -galactooligosacáridos, β -galactooligosacáridos o transgalactooligosacáridos, lactulosa, 4'-galactosilactosa, galactooligosacárido sintético, fructanos tipo levano, fructanos tipo inulina, 1 f- β -fructofuranosilnistosa, xilooligosacáridos lafinosa, lactosacarosa, arabinooligosacáridos y sus mezclas derivadas.

25 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende entre 1 y 20 gramos de proteínas por 100 ml.

30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende entre el 0,2 y el 10% en peso de lípidos.

7. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la producción de una composición para el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo II.

35 8. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la producción de una composición para el tratamiento profiláctico o curativo del sobrepeso en un mamífero.

40

45

50

55

60

65