



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **320546**

A 61 K 35/78, 31/702

//A 61 P 19/10, 37/02

(13) **B1**

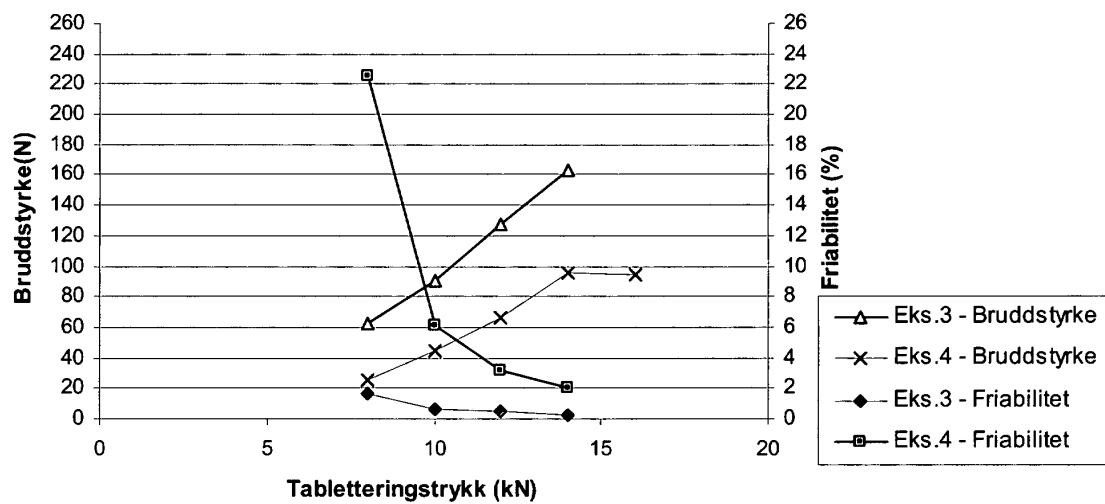
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20035566	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2003.12.12	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2003.12.12	(30)	Prioritet	Ingen
(41)	Alm.tilgj	2005.06.13			
(45)	Meddelt	2005.12.19			
(73)	Innehaver	Nova Biotics AS, Undelstad Terrasse 25B, 1387 ASKER, NO			
(72)	Oppfinner	Jan Yngvar Piene, Undelstad Terrasse 25 B, 1387 Asker, NO			
(74)	Fullmektig	Jan Yngvar Piene, Undelstad Terrasse 25 B, 1387 Asker, NO			

(54)	Benevnelse	Prebiotiske kombinasjonsprodukter
(56)	Anførte publikasjoner	
		Akira Andoh et al., Current Pharmaceutical Design, vol. 9, no. 4, 2003, s. 347-358
		F. Guarner et al., Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, vol. 17, no. 5, 2003, s. 793-804
		H. Younes et al., British Journal of Nutrition, vol. 86, 2001, abstract
		N. M. Moreau et al., British Journal of Nutrition, vol. 90, 2003, s. 75-85
		Nutri Medicine, 2002 fibre biocomplex powder, produktinformasjon
		US 6203797
(57)	Sammendrag	

Prebiotiske kombinasjonsprodukter og spesielt tyggetabletter som den foretrukne doseringsform er beskrevet med en god toleranse for forebygging og behandling av inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarmsyndrom, kalsium og magnesiummangel inkludert osteoporose, matintoleranser, generell regulering av fordøyelsen, stimulering av immunsystemet, kontroll av energibalansen, forebygging av tykktarmskreft og beskyttelse av det mikrobiologiske økosystemet i tarmen. En prebiotisk kombinasjon av inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse i svært små mengder er blitt funnet å gi opphav til en prebiotisk effekt. En langtidsstudie over 6 mnd. med denne kombinasjonen har gitt pasienter med ulcerøs kolitt og matintoleranse en tilfredstillende lindring av sykdommen. Den lave doseringen av de to prebiotiske komponentene gjør det mulig å formulere rimelige doseringsformer med god pasientetterlevelse pga den lave mengden av aktive ingredienser. Den lave mengden av de prebiotiske komponentene resulterer også i nesten fravær av bivirkninger som videre bidrar til å øke pasientetterlevelsen.

Bruddstyrke og friabilitet som funksjon av tableteringstrykket for to prebiotiske fibertabletter basert på direkte komprimering



Den foreliggende oppfinnelse relaterer seg til et prebiotisk kombinasjonsprodukt og bruken av dette kombinasjonsproduktet som et kosttilskudd eller et legemiddel. En foretrukket presentasjon av kombinasjonsproduktet er i form av en tyggetablett.

- 5 Oppfinnelsen beskriver prebiotiske kombinasjonsprodukter som inneholder inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse og metoder for å lage disse med en høy grad av akseptanse og og forbrukeraksept for profylakse og behandling av inflammatorisk tarmsykdom, kalsium og magnesiummangel inkludert osteoporose, matintoleranse, regulering av fordøyelsen, stimulering av immunsystemet, forbygging av
- 10 tykktarmskreft, kontroll av forbrenningen i kroppen og beskyttelse av det mikrobiologiske ekosystemet i tarmen. Spesielt beskrives metoder for å lage tyggetabletter som den foretrukne doseringsform for det prebiotiske tilskudd. Tyggetablettformuleringene som omfattes av oppfinnelsen har forbedrete egenskaper med hensyn til sensoriske egenskaper, tablettkompresjon, friabilitet og stabilitet.
- 15 Anbefalt inntak av fiber for voksne er generelt innenfor et område på 20 to 35 g/dag. Imidlertid er det gjennomsnittlige inntaket av fiber meget mindre enn dette nivået og ofte i området 10 til 15 g/dag. Det er derfor et generelt behov for å lage attraktive produkter som kan inntas oralt og som kan på denne måten øke tilgjengeligheten og mengden av fiberprodukter som kan inntas av befolkningen.
- 20 Tradisjonelt har fiber blitt administrert i form av pulver for utblanding i vann. Disse har gjerne vært lite attraktive produkter på grunn av en smaksløs og fiberaktig smak og fordi de løselige fiberkomponentene har svellet og gitt opphav til en slimet konsistens. Likeledes har forsøket på å formulere fiberkomponenter inn i tabletter vært lite heldig på grunn av den store mengden fiber som må administreres med et resulterende høyt
- 25 antall tabletter som må inntas av forbrukeren.
- US 6,750,331 B1: Oligosakkarid-supplerende komposisjoner, beskriver vanskelighetene relatert til oral administrering av oligosakkarider hvor eksisterende formuleringer er beskrevet å lide av dårlige sensoriske egenskaper og for dårlig stabilitet. Eksisterende tyggetabletter inneholdende oligosakkarider er beskrevet å klebe seg til tennene på en
- 30 ufordelaktig måte og inneha en dårlig stabilitet på grunn av den amorfe strukturen til oligosakkaridene som forårsaker en høy grad av hygroskopisitet og klumpedannelse. Det siterte dokumentet søker å løse dette problemet ved å lage en tyggetablett som inneholder opp til 80% oligosakkarider og ved å inkludere brusedannende komponenter.
- US 6,455,068 B1: Doseringssystem med kostfiber, beskriver en tyggetablett
- 35 inneholdende minimum 50% av inulin eller oligofruktose basert på tablettvekten.

Metoden for å produsere tablettene var basert på direkte blanding og påfølgende komprimering i en tablettmaskin med resulterende tabletter og med en foretrukket tablettvekt i området 3 til 5 gram. Tyggetabletten besto av 30 til 60% av en lavviskøs fiberkomponent, den andre komponenten hovedsakelig bestående av sorbitol som ble
 5 tilsatt for å forbedre tyggekonsistensen for produktet.

I prinsippet ved formulering av tabletter er det generelt mål å søke og redusere behovet for tabletthjelpstoff for på den måten å redusere tablettstørrelsen og for å redusere kostnader. Imidlertid er det ytterst viktig å produsere en robust tablettformulering som komprimerer godt i tabletteringsstrinnet uten noen tendens til lagdeling eller
 10 avskallinger. Dette kan dokumenteres ved en lineær tablettkompresjonskurve over et vidt område for tabletteringsstrykket og ved produksjon av tabletter med en svært liten prosentverdi for slitetapet ved normale operasjonelle tabletteringsstrykk og tabletteringshastigheter.

Det er derfor et behov for å produsere forbedrete doseringsformer inneholdende inulin og
 15 oligofruktose med forbedrete egenskaper relatert til sensoriske egenskaper, en redusert følsomhet overfor fuktighet og med tilfredstillende tabletteringsegenskaper mht komprimering og lav friabilitet eller lavt slitetap. Dette burde fortrinnsvis bli oppnådd uten behov for tilsetning av ekstra hjelpstoff.

Den beskrevne oppfinnelse omhandler formulering av et prebiotisk kombinasjons-
 20 produkt inneholdende en ikke-geldannende og løselig komponent som er inulin eller oligofruktose i kombinasjon med en annen uløselig fiberkomponent som er ufordøyelig stivelse, muligensvis inneholdende en annen uløselig fiberkomponent som ikke er et prebiotika og muligensvis inneholdende et løselig fyllstoff.

Den foreliggende oppfinnelse skiller seg fra US 6,455,068 i det at det totale
 25 fiberinnholdet per tablet kan være så høyt som 98%, og ved at innholdet av inulin og oligofruktose er mindre enn 50% i tablettene og at den foretrukne tablettvekt er mindre enn 3 gram. I motsetning til US 6,455,068 har det blitt funnet ut at en tablet som inneholder inulin alene ikke komprimerer godt og innehar dårlig og utilfredstillende friabilitet. Det har videre blitt erfart at en tyggetablett basert på inulin alene gir opphav
 30 til et produkt med ubehagelige sensoriske egenskaper på grunn av klebing til tennene.

Overraskende har det blitt funnet ut at en kombinasjon av inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse har svært forbedrete egenskaper mht tablettkomprimerbarhet og friabilitet. Denne effekten har blitt sett med tabletter basert på direkte komprimerbarhet
 35 og også hvis tablettene er basert på et fluid bed granulat. Formuleringen kan ha et meget høyt innhold av fiber opp til 98% uten behov for kompresjonsøkende hjelpstoff, tabletbindemidler eller løselige fyllstoff.

Videre har det blitt funnet ut at kombinasjonen beriket inulin og ufordøyelig stivelse gir opphav til en tyggetablett med forbedrete sensoriske egenskaper sammenlignet med en tablet basert på inulin/oligofruktose alene. Inkludering av ufordøyelig stivelse vil også gjøre tabletten mere motstandsdyktig mot fuktighet som kan være et problem ved
 5 produksjon av tabletten, men som også innebærer et stabilitetsproblem i en forbrukersituasjon med resulterende mindreverdige sensoriske egenskaper.

Matintoleranse og kroniske tarmsykdommer som ulcerøs kolitt, Crohn's sykdom og irritabel tarm er vanskelige sykdommer å behandle. Der finnes ingen nærliggende
 10 heldbredelse for sykdommene og pasienten kan bare få lindrende effect fra forskjellige medisineringer. I tilfeller av ulcerøs kolitt kan det være nødvendig å gi kortikosteroider for å kontrollere betennelsen som igjen etter langtidsbruk kan resultere i alvorlige og kroniske bivirkninger.

Det er derfor et behov for å finne effective doseringsformer og produkter som fungerer
 15 på en forebyggende måte uten å forårsake alvorlige bivirkninger etter langtidsbruk.

En oversiktsartikkel i Lancet (vol.359, Jan.26, 2002) omtaler innflytelsen av den enteriske mikroflora i tillegg til genetiske og immunologiske faktorer som mulige årsaker til sykdommen. Det er foreslått at ulcerøs kolitt har sin årsak i miljømessige
 20 faktorer som initierer et sammenbrudd i den regulerende kontroll av de immunologiske reaksjoner til enteriske bakterier i genetisk utsatte individer. Probiotika er videre foreslått som en mulig terapi for på den måten å manipulere den normale intestinale flora mot en mere fordelaktig komposisjon som ikke produserer skadelige autoantigener.

25 Probiotika er her definert som levende bakterier som har helse-fremmende effekt i mavetarm systemet. Laktobacillus og bifidum arter som ikke har betennelsesøkende effekt er blitt valgt ut som probiotisk terapi.

En annen oversiktsartikkel i Lancet (vol.359, Jan.5, 2002) foreslår at betennelse i tarmen ved Crohn's sykdom oppstår fra unormal immunaktivitet overfor bakterieflora i
 30 tarmen hos individer som er genetisk predisponerte.

Likeledes har en rapport i Lancet (vol.352, Oct. 1998) foreslått at irritabel tarm syndromet kan ha sin årsak i en unormal bakteriell fermentering.

35 En annen måte å påvirke den enteriske mikrofloraen på er ved å gi prebiotika som stimulerer vekst og formering av godartede mikroorganismer som laktobacillus og bifidum arter i tykktarmen.

Prebiotika er her definert som ikke-fordøyelige men fermenterbare karbohydrater som på en godartet måte innfluerer på organismen ved å stimulere veksten eller aktiviteten av en eller et begrenset antall av mikroorganismer som allerede er tilstede i tykktarmen og som resulterer i en forbedring av helsen til verten

5

Eksempler på prebiotika er ikke-fordøyelige karbohydrater og fiber som kortkjedet fruktooligosakkarider (_{sc}FOS), oligofruktose, inulin og ufordøyelig stivelse. Det er økende bevis for at disse spesielle kategoriene eller underklassene av fermenterbare ikke-fordøyelige polysakkarider kan ha en modulerende effekt på immunsystemet og på mikrofloraen i tykktarmen. Den økende fermenteringen fra godartede bakterier som lactobacillus og bifidum bakterier vil resultere i et øket antall av disse godartede bakteriene og en reduksjon av pH som begge vil hindre mere skadelige bakterier som E.coli og salmonella å ta tilholdssted i tykktarmen

De prebiotiske fibertypene vil også fore til en øket produksjon av smørsyre som fungerer som den viktigste energikilden for kolonocyttene som er en del av epitelet i tykktarmen. En tilstrekkelig fremskaffelse av smørsyre er vurdert å være viktig for opprettholdelse av et sunt tarmepitel i tykktarmen og derved forebyggende mot utvikling av betennelsestilstander og også vurdert å være viktig for forebyggelse av tykktarmskreft.

Prebiotika forårsaker også en økning av biotilgjengeligheten for viktige makromineraler som kalsium og magnesium. En optimal absorpsjon av kalsium er viktig gjennom hele livet og spesielt viktig for ungdom som trenger å absorbere nok kalsium for å oppnå et maksimum i bentetthet og i den aldrende del av befolkningen som er utsatt for en negativ kalsiumbalanse med resulterende utvikling av osteoporose.

Abrahams S., Griffin I (2000) utførte en studie på 29 unge piker som bekrefet en øket absorpsjon av kalsium på 18% etter inntak av 8 gram av beriket inulin (Raftilose Synergy 1).

En nylig utført studie av Dr. Anne Friedlander et al. (2003) på 15 post-menopausale kvinner viste at 6 grams med Raftilose Synergy 1 øket absorpsjonen av kalsium og magnesium med 20% sammenlignet med placebo.

Resistant starch and "the butyrate revolution" av Fred Brouns (Trends in Food Science & Technology 13, 2002) gir en oversikt over tilgjengelig kunnskap om ufordøyelig stivelse og de fysiologiske virkningene av smørsyre.

35

Den stadfester at in vitro studier så vel som dyremodeller indikerer at smørsyre har potensialet til å sikre opprettholdelsen av en sunn tarm og redusere risikofaktorer som er involvert i utviklingen av tarm inflammasjon så vel som tykktarmskreft. Ufordøyelig stivelse induserer en høy produksjon av smørsyre og at denne produksjonen også er tilstede i den nedadgående delen av tykktarmen og i endetarmen hvor risikoen for å utvikle kreft er 1000 fold større enn i andre deler av tarmen. Smørsyre fungerer som en energikilde for kolonocyttene i tarmepitelet som igjen sørger for å opprettholde en sunn funksjon i tarmveggen.

Oversikten konstaterer også at noen eksperimentelle studier foreslår inntak i

- 10 størrelsesområdet ≥ 20 g/dag av ufordøyelig stivelse kan være nødvendig for å oppnå noen av tarmrelaterte fordelene.

En akseptstudie er videre beskrevet hvor doseringer høyere enn 20g/dag ble undersøkt mht toleranse i tarmsystemet.

- 15 Added-extra Ingredients av Thomas Draguhn (Food Processing July 2002) gir en oversikt over helsefordelene ved ufordøyelig stivelse og særlig “Actistar” basert på rekrystallisert amylosestivelse. Det nåværende forbruk av ufordøyelig stivelse er 3-7 g i utviklete land til tross for at det anbefalte inntaket er omtrent 20 g per dag er nødvendig for å oppnå noen av de tarmrelaterte fordelene.
- 20 Roberfroid et al. (1998) konkluderte fra deres samlearbeid at det ikke eksisterer en dose-respons effect i en stor populasjon for “ikke fordøyelige oligosakkarider” mht en økning av antallet av bifidogene bakterier for daglige inntak mellom 4 og 40 gram per dag. Dette er fordi den bifidogene effekten er invers relatert til den initielle antallet av bifidus bakterier.
- 25 Rå potetstivelse og kort-kjedete frukto-oligosakkarider influerer på komposisjonen og den metabolske aktiviteten for den intestinale mikrobiota hos en rotte på forskjellig måte avhengig av hvilken del av tykktarmen som er involvert, G.M. Le Bay et al. (Journal of Applied Microbiology 94, 2003). Denne artikkelen stadfester at frukto-oligosakkarider (FOS) og ufordøyelig potetstivelse (RPS) ble vist å ha forskjellig
- 30 fermenteringskinetikk hvor RPS ble mere langsomt metabolisert langs hele tykktarmen mens FOS ble hovedsakelig metabolisert i den første delen av tykktarmen. Derfor synes den kombinerte effekten av både FOS og RPS å være anbefalt i lys av en helseøkende effekt langs hele tykktarmen.
- 35 Fra tiligere erfart kunnskap kan det bli konkludert med at den følgende informasjon var tilgjengelig på den tiden hvor oppdagelsen ble gjort:

Inulin og oligo-fruktose basert på sikori er et prebiotika som forårsaker en selektert fermentering av bifidus bakterier i den første og midtre del av tykktarmen.

Her vil de godartede bakteriene produsere kortkjedete fettsyrer og spesielt smørsyre som er antatt å være viktig for opprettholdelse og funksjon av et friskt overflatevev i tykktarmen.

Likeledes er ufordøyelig stivelse kjent for å være et prebiotika og det mest kraftfulle substrat for godartede bakterier som produserer smørsyre gjennom hele lengden av tykktarmen og spesielt i den siste delen av tykktarmen

- Dermed indikerer den foreliggende kunnskap at en prebiotisk kombinasjon av inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse kan være fordelaktig for tykktarmshelse i forhold til å innta kun et prebiotika alene

Det foreligger ingen referanser til kliniske studier på pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer eller pasienter med matintoleranse. Således er doseringen for forebyggende eller terapeutisk bruk av disse prebiotika til bruk i de refererte sykdommer ukjent.

Det er dermed ukjent om et spesielt prebiotika eller en kombinasjon av prebiotika vil være fordelaktig i de aktuelle sykdommene ei heller hvilke doseringsnivåer som vil utøve en forebyggende eller terapeutisk effekt.

Den foreliggende oppfinnelse relaterer seg til et prebiotisk kombinasjonsprodukt, bestående av inulin og/eller oligofruktose og ufordøyelig stivelse som funksjonelle ingredienser, valgfritt inneholdende et løselig fyllstoff og/eller inneholdende en uløselig fiber komponent som ikke er et prebiotika; og hvor det gitte kombinasjonsproduktet er blitt prosessert ved direkte blanding og komprimering eller med en våtgranulering og tørkeprosess før tabletering, og hvor det gitte tørre prebiotiske produkt er i formen av en tyggetablett som den foretrukne doseringsform.

30

Den foreliggende oppfinnelse skiller seg fra kjent kunnskap mht følgende ny informasjon:

- I motsetning til kjent kunnskap har det blitt funnet ut at overraskende små doseringer av inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse har klinisk effekt for pasienter med ulcerøs kolitt og for pasienter med matintoleranse.

35

- Et vanlig problem med prebiotika er at de forårsaker en økning av intestinalt ubehag på grunn av en øket frekvens av oppblåsthet. På grunn av de små doseringene av det prebiotiske tilskudd vil dette ikke forekomme. Dette vil igjen øke pasientetterlevelsen og aksepten av tilskuddet ved langvarig bruk.

5

- En liten dosering av de to typene av prebiotika muliggjør formulering av effektive og kompakte doseringsformer med en øket pasientetterlevelse.

- En foretrukket doseringsform er tyggetabletter med følgende nye egenskaper:

10

- en komplimenterende effekt er observert mellom inulin og ufordøyelig stivelse mht tablet komprimering og friabilitet.
- meget høyt innhold av fiber per tablet med et fiberinnhold opptil 98% og uten noe behov for ekstra tablett hjelpestoff.
- meget gode sensoriske egenskaper på tross av den store mengden fiber per tablett
- øket stabilitet og robusthet mht fuktighet

15

- Endelig vil et tilskudd som bare inneholder små mengder med aktive prebiotiske komponenter representere en kostnadseffektiv doseringsform for forbrukeren. Dette er spesielt tilfelle for behandling av inflammatorisk tarmsykdom hvor pasienten er avhengig av kostbare medisiner.

20

- Behandling av inflammatorisk tarmsykdom, matintoleranse og fordøyelsesproblemer med naturlige fiberkomponenter forårsaker ikke alvorlige bivirkninger i motsetning til behandlingsopplegg med inneholdende medisiner som kortison.

25

Den rapporterte nødvendige dosering av inulin/oligofruktose er 5 gram for at den prebiotiske komponenten skal kunne forårsake en intestinalt bifidogen effekt.

Minimumsdoseringen for ufordøyelig stivelse for å kunne gi en bifidogen effekt er ikke kjent. Imidlertid anbefaler produsenten av Actistar 11700 en dosering på 5 gram per serveringsinntak.

30

En akseptstudie på 18 frivillige og en langtidsstudie for to pasienter med ulcerøs kolitt og en person med matintoleranse er blitt utført med det prebiotiske kosttilskudd som beskrevet i eksempel 1.

35

De to studiene er beskrevet i eksempel 2 hvor både en utmerket aksept og langtidseffekt for to pasienter med ulcerøs kolitt og for en pasient med matintoleranse er vist.

Resultatene fra akseptstudien over 5 uker er beskrevet i figurene hvor:

- 5 Fig. 3 er et linjediagram som viser antall avføringer som en funksjon av tid;
- Fig. 4 er et kurvediagram som viser oppblåsthet som en funksjon av tid;
- Fig. 5 er et kurvediagram som viser intestinalt trykk som funksjon av tid;
- Fig. 6 er et kurvediagram som viser intestinale lyder som funksjon av tid; og
- Fig. 7 er et kurvediagram som viser konsistens av avføringen som funksjon av tid.

10

Mengden av inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse (Actistar 11700) i det prebiotiske tilskuddet er begge 0.7 gram. Dette er 7 ganger mindre enn den kjente effektive eller anbefalte doseringen for henholdsvis inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse. Denne kombinasjonen av små doseringer av de prebiotiske aktive stoffene

15 fasiliterer effektive og kompakte doseringsformer som tyggetabletter og dosepulver pakninger.

”Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fibre, Fat, Protein and Amino

20 Acids 2002” forfattet av “The Institute of Medicine” i USA definerer funksjonell fiber som isolerte, ikke-fordøyerlige karbohydrater som har en godartet fysiologisk effekt i mennesker.

Funksjonell fiber består av ekstraherte ikke-fordøyerlige karbohydrater hvor isolering etter ekstraksjonsprosessen er blitt utført ved hjelp av kjemiske, enzymatiske eller

25 mekaniske metoder. Syntetisk framstilt eller naturlig forekommende isolerte oligosakkarider og produsert ufordøyerlig stivelse er inkludert i denne definisjonen.

Siden begge oligosakkarider og ufordøyerlig stivelse er inkludert i komposisjonen for oppfinnelsen er en mer grundig definisjon av de to funksjonelle fibre definert nedenfor.

30

Inulin og oligofruktose er naturlig forkommende i en rekke forskjellige planter som hvete, sikori, løk og Jerusalem artisjokk. Inulin er en polydispers β -(2,1)-bundet fruktan med et glukosemolekyl på enden av hver fruktosekjede. Kjedelengden er vanligvis 2 til 60 enheter med en gjennomsnittsverdi for polymertallet på 10. β -(2,1) bindingen er

35 motstandsdyktig mot enzymatisk nedbrytning. Oligofruktose kan bli dannet ved delvis hydrolyse av inulin med en gjennomsnittsverdi for polymertallet på mellom 2 og 10.

Kortkjedete fruktooligosakkarider ($_{sc}$ FOS) er definert som en blanding av fruktosekjeder med et glukosemolekyl på enden med en maksimum kjedelengde på 5 enheter. Den er dannet fra rørsukker ved en enzymatisk prosess.

- 5 Inulin og oligofruktose er tilgjengelig fra Orafit SA, Tienen, Belgia ved henholdsvis handelsnavnene Raftiline og Raftilose. Kortkjedete fruktooligosakkarider er tilgjengelig ved handelsnavnet Actilight fra Beghin-Meiji Industries, Neuilly-sur-Seine, Frankrike. Inulin er også tilgjengelig ved handelsnavnet Frutafit fra Sensus Operations C.V., Holland.

10

En spesiell foretrukket kvalitet som er brukt i oppfinnelsen er Raftilose Synergy 1 fra Orafit som består av en beriket sikori inulin inneholdende en nøye utvalgt kvalitet med et definert polymerdistribusjon.

- Det er en kombinasjon av sikori inulin molekyler med utvalgte kjedelengder, beriket
15 med en spesiell fraksjon av oligofruktose produsert ved delvis hydrolyse av sikori inulin.

- Raftilose Synergy 1 inneholder dermed en unik distribusjon av kjedelengder bestående av kjeder med kort, middels og lange molekyler. Siden forskjellige kjedelengder er
20 kjent for å fermentere med forskjellige hastigheter, vil dette føre til at fermenteringen skjer over hele lengden av tykktarmen. Dette er viktig for å opprettholde en prebiotisk effekt gjennom hele tykktarmen.

- Doseringsstørrelsen for inulin og oligofruktose i det prebiotiske kombinasjonsproduktet
25 er i størrelsesorden 0.1 gram til 4 gram og mer foretrukket i størrelsesorden 0.15 gram til 2 gram.

- Ufordøyelig stivelse finnes naturlig som fysisk utilgjengelig for α -amylase (RS_1), eller som naturlig stivelse som kan bli gjort tilgjengelig for enzymer ved gelatinering (RS_2),
30 eller som omdannet stivelse dannet ved en oppvarming og kjøle prosess (RS_3) og tilslutt som kjemisk modifisert stivelse (RS_4). RS_2 , RS_3 og RS_4 blir ikke fordøyd av humane intestinale enzymer og blir delvis fermentert i kolon og disse tre typene er klassifisert som "Funksjonell fiber".

- 35 Ufordøyelig stivelse type RS_3 er tilgjengelig fra Cerestar France S.A. ved handelsnavnet C*Actistar 11700.

Dette er hydrolysert stivelse inneholdende et høyt innhold av ufordøyelig stivelse (54 %), utvunnet fra tapioka ved enzymatisk behandling. Den ikke-tilgjengelige fraksjonen består av omdannede amylose krystallstrukturer.

- 5 Doseringsstørrelsen for ufordøyelig stivelse dispensert som C*Actistar 11700 i det prebiotiske kombinasjonsproduktet er i størrelsesorden 0.1 gram til 4 gram og mer foretrukket i størrelsesorden 0.15 gram til 2 gram.

- Ufordøyelig stivelse kan også bli levert fra National Starch and Chemical Co. ved
10 handelsnavnet Novelose og Hi-maize. Novelose 330, Novelose 240 og Novelose 260 inneholder henholdsvis 30, 40 and 60% av ufordøyelig stivelse. Hi-maize inneholder 60% av ufordøyelig stivelse. Novelose 330 og 240 inneholder ufordøyelig stivelse type R₃ mens Novelose 260 og Hi-maize begge inneholder ufordøyelig stivelse type R₂.

- 15 En fortynnende fiberkomponent bestående av uløselig havrefiber er også brukt i det prebiotiske kombinasjonsproduktet. Denne er levert av J. Rettenmaier & Söhne GMBH, Germany ved handelsnavnet Vitacel Oat Fibre HF 600-30. Dette er en finmikronisert kostfiber som er produsert med en spesiell prosess fra havre og som er spesielt egnet for inkludering i flytende produkter eller i pulverprodukter som er til omrøring i vann. Den
20 uløselige fortynnende fiberkomponenten er brukt i en konsentrasjon på opp til 4 gram per dosering.

- De to prebiotiske komponentene kan bli kombinert med en probiotisk artstype eller en kombinasjon av probiotiske artstyper for å lage et synbiotisk produkt. Kombinasjonen
25 av de to prebiotiske komponentene og de probiotiske artene fungerer på en synergistisk måte mht tarmhelse og immunmodulering. De to prebiotiske komponentene vil sørge for at de probiotiske artene vil ha tilgang på et substrat å livnære seg på, når disse kommer ned i den nedre delen av tynntarmen og i kolon og på denne måten øke overlevelsessevnen og formeringen i ekosystemet i tarmen.

- 30 Passende probiotiske artstyper er valgt fra *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* and *L. lactis*. Alle probiotiske arter kan leveres av Rhodia Food. De probiotiske artene fra Rhodia Food kommer også i en spesiell stabilisert form kalt "RT-grade" som er spesielt egnet for tablett formuleringer. Disse
35 stabiliserte typene av probiotiske arter består av en beskyttende membran bestående av et sakkarid/salt kompleks.

De to prebiotiske komponentene kan kombineres med passende forbindelser av kalsium, magnesium, isoflavoner, soya og vitaminer.

Kalsiumkarbonat er den foretrukne forbindelse siden dette saltet inneholder en høy mengde kalsium (40%), tolereres godt, viser en tilfredstillende biotilgjengelighet og er
 5 forholdsvis rimelig. Når kalsiumkarbonat er granulert er det viktig at den midlere partikkelstørrelsen er i størrelsesorden 5 to 25 µm. En partikkelstørrelse i dette området vil sørge for en tilfredstillende munnfølelse og tyggbarhet uten følelse av kornethet. Sturcal M fra Speciality Minerals er egnet til denne bruken.

10 En direkte komprimerbar kvalitet av kalsiumkarbonat er valgt i tilfeller hvor de prebiotiske komponentene blir utsatt for direkte komprimering. ForMaxx CaCO₃ 70 fra Merck og Dicom™ L100 fra Speciality Minerals er egnete kvaliteter til dette formål. En direkte komprimerbar kvalitet av kalsiumlaktat fra (Puracal® DC from Purac) kan også brukes.

15 En kalsiumforbindelse er kombinert med de to prebiotiske ingrediensene i en mengde på 250 to 600 mg av rent kalsium per doseringsform.

Magnesiumlaktat dihydrat er den foretrukne forbindelse av magnesium siden denne har
 20 et høyt innhold av magnesium (10.3%), er biotilgjengelig og er godt akseptert. Magnesiumlaktat dihydrat fra Moes med en midlere partikkelstørrelse i størrelsesorden 50 to 120 µm er egnet til dette formål. Puramex® DC fra Purac er en egnet kvalitet av magnesiumlaktat som kan bli brukt til direkte komprimering.

25 En magnesiumforbindelse er kombinert med de to prebiotiske ingrediensene for å kunne gi mellom 50 og 120 mg av rent magnesium per doseringsform.

Den prebiotiske kombinasjonen er kombinert med egnete kilder av soyapulver og spesielt raffinerte soyaingredienser som inneholder et høyt nivå av isoflavoner
 30 (daidzein, genistein og glycitein). Isoflavoner er phytoøstrogener som et alternativ til hormontilskudd for behandling av beintap i forbindelse med menopause hos kvinner. Tilskudd av isoflavoner representerer menopausale fordeler som en reduksjon av hetetokter og vil også bidra til et friskt hjerte. Kombinering av de to prebiotiske komponentene med isoflavoner, kalsium, vitamin D₃ og vitamin K vil resultere i en øket
 35 effekt mht forebyggelse av beintap hos kvinner.

Egnete kilder til isoflavoner levert av Cargill Health & Food Technologies er AdvantaSoy™ Complete Soy Isoflavones, AdvantaSoy™ Clear Soy Isoflavones og

AdvantaSoy™ Compress Soy Isoflavones inneholdende henholdsvis 2.3%, 45% og 50% av isoflavoner. Spesielt AdvantaSoy™ Compress Soy Isoflavones er egnet for direkte komprimering og inkludering i tyggetabletter.

Egnete kilder er også Novasoy® 200 og Novasoy® 700 fra Archer Daniels Midland

5 Company (ADM) inneholdende henholdsvis 20% and 70% av isoflavoner.

Innholdet av isoflavoner i eksemplene er i størrelsesorden 10 til 200 mg og mer spesifikt mellom 25 og 100 mg.

Vitamin D₃ er inkludert i doseringsformene som inneholder en kalsiumkilde sammen
10 med de to prebiotiske komponentene. Et tilstrekkelig inntak av vitamin D₃ er viktig for å opprettholde en tilfredstillende absorpsjon av kalsium fra tarmen.

Vitamin D₃ 100CWS fra Roche er egnet til dette formål siden denne er løselig i kaldt vann og med en god holdbarhet. Vitamin D₃ er inkorporert i doseringsformene i området 2.5 µg (100IU) cholecalciferol til 10 µg (400IU) cholecalciferol per
15 doseringsform.

Vitamin K₁ kan inkluderes i doseringsformene som inneholder en kalsiumkilde siden det er funnet ut at lave nivåer av vitamin K i den eldre befolkningen er blitt assosiert med lav beintetthet og benbrudd. Vitamin K₁ er tilgjengelig fra Roche som Dry Vitamin
20 K₁ 5% SD, en tørr substans inneholdende 5% vitamin K₁. Vitamin K₁ er inkludert i størrelsesområdet 0.05 to 5 mg vitamin K₁ per doseringsform.

Vitaminer kan også kombineres med de to prebiotiske komponentene for å lage innstante pulverprodukter for oppløsning i vann. Egnete kvaliteter er kaldevannsløselige
25 og kan leveres fra Roche eller BASF.

Smaksmaskerte vitaminkvaliteter er brukt der den prebiotiske kombinasjonen er brukt sammen med direkte komprimerbare vitaminer i tyggetabletter. Kategorien "Rocoat" vitaminer levert av Roche er egnet til dette formål.

30

De prebiotiske kombinasjonene av inulin, oligofruktose og ufordøyelig stivelse i valgfrie kombinasjoner med en kilde til kalsium, magnesium, vitamin D₃, vitamin K₁, isoflavoner og probiotiske art(er) er spesielt egnet for formulering av tyggetabletter på grunn av den lave doseringen per doseringsenhet av de to prebiotiske komponentene.
35 Tyggetabletter er den foretrukne doseringsformen siden denne er enkel å ta for pasienten eller forbrukeren og vil således øke pasientetterlevelsen for produktet.

Tyggetabletter kan bli produsert enten ved direkte komprimering eller ved våtgranulering med etterfølgende tørking av de prebiotiske komponentene i en "fluid bed" eller svevetørker.

5

Metode I:

Beriket inulin av typen Synergy 1 kan brukes for direkte komprimering, men også seregne komprimerbare kvaliteter av inulin kan brukes. Eksempler på disse er Raftiline GR. fra Orafiti og Frutafit IQ fra Sensus. Den frittflytende partikulære kvalitet av inulin
10 er videre blandet med en komponent av ufordøyelig stivelse RS₃ or RS₂, et egnet fyllstoff, surgjørende stoff, smak, søtstoff og glidemiddel for å lage en tyggetablett. Egnete fyllstoff er ikke-karies dannende polyoler som er egnet for direkte komprimering.

Polyoler som sorbitol, maltitol, mannitol, isomalt og xylitol er egnete som fyllstoff.
15 Eksempler på kvaliteter som er egnet for direkte komprimering er Xylitol directly compressible grade 300 fra Danisco og Neosorb fra Roquette Freres. Surgjørende stoffer er tilført for å komplementere smaken og disse er vanligvis valgt fra epletsyre og sitronsyre. Egnete smaksstoffer er frittflytende og med en lang holdbarhetstid så som rekken av Durarome smaksstoffer fra Firmenich. Søtstoffer som aspartam og
20 acesulfam K er egnet for inkludering i tyggetabletten. Tablett glidemiddel som magnesium stearate, sodium stearyl fumarate og polyethylene glycol 6000 or 8000 kan bli brukt der magnesium stearate er den foretrukne kvalitet.

Tablett sluttblandingen er komprimert til tyggetabletter med en tablettvekt i området 700 to 2800 mg og mer spesifikt i området 1000 mg til 2100 mg.

25

En granuleringsmetode kan brukes for tyggetablettene siden dette vil øke flyt og komprimeringsegenskapene i høyhastighet tablettmaskiner som beskrevet nedenfor:

Metode II:

30 De to prebiotiske komponentene sammen med en polyol fyllstoff er granulert i en fluid bed granulering og tørkeapparat. Eksempler på fluid bed utstyr er pilotmodeller som GPCG 3 fra Glatt og Multiprocessor fra Niro Aeromatic. Granuleringen finner sted ved hjelp av toppspray med et spray atomiseringstrykk på 1.5 bar og en vesketilførselshastighet på 30 til 50 g/min avhengig av det spesifikke bindemiddel og
35 konsentrasjonen av dette. Granulering og tørking finner sted med en innluftstemperatur i fluidiseringsluften på 40 til 80°C og med en batchstørrelse på 2,0 - 3.5 kg.

Konsentrasjonen av bindemiddel i granuleringsvesken er i størrelsesorden 10 to 40% avhengig av det spesifikke bindemiddel som er brukt. Oligofruktose some er et prebiotika kan brukes som bindemiddel i en konsentrasjon på 40% og Raftilose P95 fra Orafiti er egnet til dette formål. Likeledes kan Raftilose Synergy 1 brukes som et bindemiddel i en konsentrasjon på 15%. Andre vanlig brukte bindemidler kan brukes slik som polyvinylpyrrolidone (PVP) type 30 eller 90 og PVP VA64 og bli brukt i en konsentrasjon i størrelsesorden 10 til 30%. Andre bindemidler som maltodekstrin og forskjellige forbindelser av stivelse kan også brukes.

Luft fluidiseringsvolumet er justert i løpet av granulerings og tørkeprosessen og er typisk i størrelsesorden 20 til 120 m³/h. Den totale prosessetid er i størrelsesorden 15 til 30 min avhengig av spray tilførselseshastighet og innluftstemperaturen som er brukt.

Granulering og tørking i en fluid bed apparatur resulterer i et frittflytende granulat med et resterende vanninnhold på 1 to 4%. Granulatet har typisk en midlere partikkelstørrelse på 80 til 250 µm som gjør det frittflytende og egnet for blanding med andre ingredienser. Granulatet er videre blandet med et surgjørende stoff, smakskomponent, valgfritt bruk av et søtstoff og et tablett glidemiddel.

Metode III:

Granuleringen kan alternativt bli utført i en hurtigmikser. En egnet pilotmodell er en vertikal hurtigmikser som Fielder PMA 25/2G. Granuleringen foretas med en granuleringsveske i henhold til metode II. Batchstørrelsen er 4 kg og de tørre ingrediensene blandes først i 1 min med hovedrotor og kniv på høyeste hastighet. Granuleringsvesken er atomisert ved hjelp av en tostoff dyse og med et atomiseringstrykk på 2 bar og med en sprayhastighet på 60 g/min. 300 gram av en granuleringsveske er påført den bevegelige pulvermassen med hovedrotor på høyeste hastighet (400 RPM). Det fuktige granulatet er så videre blandet for 1 min før det blir overført til en fluid bed for tørking med inngående temperatur på i fluidiseringsluften på 70 til 80°C. Det resulterende granulatet har typisk en midlere partikkelstørrelse i området 150 til 250 µm.

Det beskrevne prebiotiske kombinasjonsproduktet skal brukes for følgende tilstander og sykdommer.

Inflammatoriske tarmsykdommer: Det prebiotiske kombinasjonsproduktet er inntatt for å forhindre symptomer og akutte angrep i forbindelse med ulcerøs kolitt, Crohn's sykdom og irritabel tarm syndrom.

Øket absorpsjon av mineraler: Den prebiotiske kombinasjonen av beriket inulin og ufordøyelig stivelse i kombinasjon med kalsium og vitamin D₃ vil begge øke absorpsjonen av kalsium og på samme tid utøve en godartet bifidogen effekt i kolon.

- 5 Denne kombinasjonen vil spesielt være fordelaktig for post-menopausale kvinner som har øket risiko for å utvikle osteoporose og på samme tid også lider av fordøyelsesproblemer som obstipasjon.

- Mat intoleranse: Inntak av den prebiotiske kombinasjonen av beriket inulin og ufordøyelig stivelse vil resultere i et gunstig ekosystem i kolon og med et fermenteringsmønster som vil tillate verten å fordøye matvarer som ellers ville forårsake fordøyelsesproblemer.
- 10

- Fordøyelsesproblemer: Inulin, oligofruktose og ufordøyelig stivelse har en mild avførende effekt. Mekanismen skyldes en stimulering av den mikrobiologiske floraen med en medførende øket bakteriemasse, og dermed en stimulering av peristaltikken på grunn av en øket bulk masse i tarmen.
- 15

- Immun modulasjon: Allergi, manifestert som atopisk eksem og astma representerer en epidemi med økende styrke. T hjelpe celler som Th1 og Th2 spiller en sentral rolle i utviklingen av immunprosessen.
- 20
- Den immunologiske basis for allergi har sitt utspring i en unormal overvekt av type 2 T hjelpe celler mens autoimmune sykdommer har sitt utspring i en overvekt av type 1 T hjelpe celler.
- 25 En antar at prebiotika og probiotika hjelper til med å modulere balansen mellom Th1 og Th2 på en slik måte at allergiske og autoimmune sykdommer forhindres.

- Reisediarié: Et forebyggende inntak av det prebiotiske kombinasjonsproduktet før avreise og i løpet av oppholdet på feriestedet vil sørge for at personen har en robust enterisk mikroflora som kan motstå patogene mikrober i kontaminert mat og drikke. Et spesielt tilfelle er behovet for idrettsmenn å holde seg friske før og etter konkurranser der de deltar. Inntak av det prebiotiske kombinasjonsproduktet vil minske sjansen for at de skal bli syke som følge av en gastrointestinal infeksjon og også bidra til å øke opptaket av viktige mineraler som kalsium og magnesium.
- 30

Gjenoppretting av den enteriske mikroflora etter en antibiotikakur: En antibiotikakur vil ofte utrydde den eksisterende mikrofloraen og opparbeidelse av ny tarmflora kan forårsake flere gastrointestinale problemer. Dette problemet kan bli redusert vesentlig med det prebiotiske kombinasjonsproduktet som vil hjelpe til med koloniseringen av velgjørende bifidum og laktobacillus mikroorganismer

Forebygging av tykktarmskreft: Den prebiotiske kombinasjonen fører til en produksjon av butyrat eller smørsyre i tykktarmen som er en viktig regulator av cellevekst og differensiering i kolon. Det er blitt observert at forekomsten av tykktarmskreft er omvendt proporsjonal med inntaket av stivelse, i særdeles sett ufordøyelig stivelse og at en diett som inneholder mye ufordøyelig stivelse ser ut til å sørge for en beskyttelse mot tykktarmskreft.

Energiomsetting: Flere studier har målt den glyceamiske respons etter inntak av matvarer som inneholder maisstivelse med et høyt innhold av amylose hos friske personer og hos personer med diabetes 2 og hos insulinsavhengige personer. Disse studiene viser en vedvarende trend hvor stivelse med et høyt innhold av amylose kan påvirke den glyceamiske respons, inkludert en reduksjon av det maksimale blodsukkersnivået, en reduksjon av arealet under blodsukker vs tid kurven og likeledes en reduksjon av arealet under insulin vs tid responskurven.

Eksempler

Eksempel 1:

Et prebiotisk frittflytende pulver som inneholder tre typer kostfiber med følgende komposisjon per 5 ml måleskje.

Inulin og oligofruktose (Raftilose Synergy 1):	0.7 gram
Ufordøyelig stivelse (Actistar 11700):	0.7 gram
Havrefiber (Vitacel oat fibre 600-30)	0.7 gram
Dispergering i et glass springvann:	20 sekunder
Bulk tetthet:	0.44 g/ml
Smak:	Nøytral eller mild smak

Ingrediensene blandes i en hurtigmikser av typen Kenwood Major for 2 min på hastighetstrinn 5 eller med en Fielder PMA 25/2G i 2 min med hovedrotor på laveste hastighet.

- 5 Det prebiotiske frittflytende pulveret er pakket i en 500 ml boks med en 5 ml måleskje hvor en dosering på 5 ml tilsvarer 2.1 gram. Det prebiotiske pulveret kan alternativt pakkes i sacheter hvor hver inneholder 2.1 grams.

Eksempel 2:

- 10 En forbruker akseptstudie ble utført med produktet fra eksempel 1. Atten frivillige subjekter deltok i studien som varte over en periode på fem uker. Antall avføringer og graden av oppblåsthet, intestinalt trykk, intestinale lyder og konsistensen på avføringen ble notert etter hver uke. Resultatene etter hver uke ble notert på en visuellanalog skala hvor 0: intet ubehag, 2.0: litt ubehag, 4.0: noe ubehag, 6.0: mye ubehag og 8.0: 15 uakseptabelt mye ubehag. Antall avføringer ble notert hver dag.

Den første uken bestod av en kontrollperiode hvor det ikke ble inntatt noe produkt. I løpet av den neste uken ble en dosering på 2.1 g inntatt om morgenen.

- I løpet av de neste tre ukene ble to doseringer inntatt hver dag; en om morgenen og en 20 om kvelden.

Blant de atten personene var det to personer med ulcerøs kolitt og to personer med matintoleranse.

- Etter at forsøket var fullført ble det rapportert fra de fire forsøkspersonene at det prebiotiske tilskuddet hadde resultert i en forbedring mht de gastrointestinale 25 problemene relatert til deres sykdom.

Resultatene fra akseptstudien over 5 uker er skildret i figurene 3, 4, 5, 6 og 7.

- Resultatene etter andre, tredje, fjerde og femte uke ble korrigert ved å trekke fra 30 resultatet fra uke 1. Differansene ble sammenlignet med 0 i henhold til en tosidig T-test. Det var ingen statistisk forskjell i noen av de målte parametere når resultatene fra prøveperiodene ble sammenlignet til kontrolluken.

- Resultatene viste at kosttilskuddet er meget godt akseptert, når tilskuddet er inntatt en 35 eller to ganger per dag.

De to forsøkspersonene med ulcerøs kolitt og den ene forsøkspersonen med matintoleranse deltok i en ny langtidsstudie over 6 måneder som hadde som mål å finne minimumskonsentrasjonen som gav terapeutisk effekt og for å monitorere langtidseffekt mht effekt og toleranse. De tre subjektene hadde følgende diagnoser:

5

Subjekt 1: 50 år gammel mann med diagnosen ulcerøs kolitt siden 1993 og med foreskrevet medikasjon på 2x2 of 500mg sulfasalazin (Salazopyrin) daglig.

Subjekt 2: 29 år gammel kvinne med diagnosen ulcerøs kolitt siden 1991 med foreskrevet medikasjon på 2x2 of 500 mg sulfasalazin daglig og med tilleggsmedikasjon på 10mg prednisolon x 2 i tilknytning til akutte angrep av ulcerøs kolitt.

10

Subjekt 3: 25 år gammel kvinne med 7 års erfart matintoleranse i tilknytning til inntak av flere typer mat med resulterende oppblåsthet, magesmerter og diaré. I tillegg led forsøkspersonen av gastrointestinale infeksjoner forårsaket av candida.

15

De to subjektene som led av ulcerøs kolitt hadde fortsatt å innta det prebiotiske tilskuddet etter akseptstudien pga en erfart godartet effekt mht graden av symptomer fra ulcerøs kolitt. De følte at det prebiotiske tilskuddet hindret utbrudd av sykdommen. Ved starten av langtidsstudien kunne de rapportere at de ikke tok annen medikasjon enn det prebiotiske kosttilskuddet.

20

Forsøkspersonene med matintoleranse hadde ikke inntatt det prebiotiske tilskuddet mellom de to studiene.

Studien varte over en periode på 6 mnd med registrering av resultater etter uke 1 og deretter etter den første uken i mnd 2, 4 og 6. Forsøkspersonen ble instruert til å innta en dosering (5 ml) daglig av det prebiotiske tilskuddet i uke 2 og ble deretter instruert til å justere doseringen for å finne minimumsdoseringen som gav en signifikant lettelse mht symptomene knyttet til deres sykdom.

25

Forsøkspersonene registrerte antall avføringer per dag, hovedsymptomene på deres sykdom og graden av forbedring av disse symptomene, ethvert gastrointestinalt symptom som kunne relateres til det prebiotiske tilskuddet og konsistensen på avføringen. Forsøkspersonene registrerte resultatene ved markering på en visuellanalog skala som vist nedenfor.

30

35

Intet Litt Noe Mye Uakseptabelt
 Ubehag ubehag ubehag ubehag mye ubehag

 0 2,5 5 7,5 10

5

De ble bedt om å kommentere effekten av det prebiotiske tilskuddet etter hver registreringsperiode.

		Subjekt 1	Subjekt 2	Subjekt 3
Hovedsymptom for sykdommen		Vandig avføring med tidvise blødninger	Vandig avføring med tidvise blødninger og smerter i venstre side av underlivet.	Magesmerter, diaré oppblåsthet
Grad av alvorlighet for symptomet	Uke 1	0.9	3.5	5.0
	Uke 1/2 mnd	0.7	5	5.0
	Uke 1/4 mnd	0.3	3.0	2.5
	Uke 1/6 mnd	0.2	0.8	2.5
Gjennomsnitt av antall avføringer per dag	Uke 1	1.3	1.5	1.9
	Uke 1/2 mnd	1.1	0.9	1.7
	Uke 1/4 mnd	1.4	0.9	1.7
	Uke 1/6 mnd	1.3	0.9	1.7
Konsistens av avføring	Uke 1	5.8	5.8	7.5
	Uke 1/2 mnd	5.5	2.4	6.2
	Uke 1/4 mnd	5.5	3.0	6.2
	Uke 1/6 mnd	5.8	6.2	6.2
Dosering per dag	Uke 1	1	1	1
	Uke 1/2 mnd	1 annen hver dag	1	½ annen hver dag
	Uke 1/4 mnd	1 hver tredje dag	1 hver annen dag	½ annen hver dag
	Uke 1/6 mnd	1 hver tredje dag	1 hver tredje dag	½ annen hver dag

10

I løpet av forsøket rapporterte de to personene med ulcerøs kolitt god kontroll mht symptomene på sykdommen og et normalt avføringsmønster med en eller to avføringer per dag. Det var ingen episoder med utbrudd av ulcerøs kolitt i form av diaré med vandig og slimet avføring sammen med blødninger. Ved slutten av forsøket rapporterte

begge forsøkspersonene en minimum effektiv dosering på en måleskje (5ml inneholdende 2.1 gram) tatt hver tredje dag.

Likeledes rapporterte forsøkspersonen med mat intoleranse en forbedring mht hovedsymptomene for sykdommen. Ved slutten av forsøket var forsøkspersonen i stand
 5 til å innta flere forskjellige typer mat uten å oppleve noen form for mavesmerter eller oppblåsthet. Minimum effektiv dosering for denne forsøkspersonen var $\frac{1}{2}$ måleskje hver annen dag.

På denne måten er det blitt funnet en overraskende lave minimumsdosering for det
 10 prebiotiske kosttilskuddet i forebyggende behandling av ulcerøs kolitt og mat intoleranse. Minimum effektiv dosering for den berikede råvaren av inulin (Raftilose Synergy 1) og ufordøyelig stivelse (Actistar 11700) komponentene er i området 175 til 233 mg per dag for begge av komponentene.

Oppdagelsen av den svært lave minimum effektive doseringen for de to prebiotiske
 15 komponentene indikerer at det er en synergistisk effekt mellom de to komponentene.

Den svært lave doseringen for de to prebiotiske komponentene gjør det mulig å lage nye og kostnadseffektive doseringsformer med god pasientetterlevelse. Den gode pasientetterlevelse er både et resultat av den kompakte doseringsformen med gode
 20 sensoriske egenskaper, men også på grunn av mangelen av bivirkninger som oppblåsthet og ekstra luft i magen.

Tablettegenskaper, sensoriske egenskaper og motstandsdyktighet mot fuktighet ble undersøkt for tyggetablettene beskrevet i denne oppfinnelsen ved å sammenligne en
 25 formulering bestående av beriket inulin i kombinasjon med ufordøyelig stivelse med formulering bestående av inulin alene. Tablettegenskapene for de to formuleringene ble sammenlignet ved å tegne kurven av tabletteringsstrykket vs bruddstyrken og friabiliteten for de to tablett formuleringene:

30 Fig. 1 er et kurvediagram som viser bruddstyrken og friabiliteten som en funksjon av tabletteringsstrykket for de to prebiotiske fibertablettene basert på direkte komprimering.

Eksempel 3 inneholder 722 mg inulin/oligofruktose som Raftilose Synergy 1 og 703 mg ufordøyelig stivelse som Actistar 11700 bestående av så meget som 93% fiber per
 35 tablett. Eksempel 4 inneholder 92% av Raftilose Synergy 1 alene.

De to formuleringene ble tablettet med økende tabletteringsstrykk (8, 10, 12, 14 og 16 kN) og bruddstyrke og friabilitet for de enkelte prøvene ble målt.

Komprimeringskurven for eksempel 3 viste en lineær kurve opp til meget høye tableteringstrykk uten noen tendens til lagdeling eller avskalling av tablettene mens eksempel 4 viste krumning av kurven mot x-aksen ved høyere tableteringstrykk med resulterende ødelakte tabletter ved disse trykkene.

- 5 Tyggetabletter trenger en tilfredstillende friabilitet under 2% for å kunne stå i mot bulk prosessering og pakking. Et normalt nivå for bruddstyrken for tyggetabletter er i området 50 to 80 Newton.

Som en ser fra figur 1 er verdiene for friabiliteten for eksempel 3 alle under 2% mens friabilitetsverdiene for eksempel 4 aldri kommer under 2% selv ved høye

- 10 tableteringstrykk. Tabletter basert på oligofruktose eller inulin alene vil således ikke ha en tilstrekkelig lav verdi for friabiliteten og formuleringen vil ikke være mulig å tilpasse til tablettproduksjon i en industriell skala.

Figur 2 er et kurvediagram som viser bruddstyrke og friabilitet som funksjon av

- 15 tableteringstrykket for to prebiotiske fiber tabletter basert på henholdsvis fluid bed granulering og direkte tabletering.

Begge formuleringer inneholder omtrent 92-93% av prebiotisk fiber hvor en av formuleringene (eks.3) er basert på direkte komprimering og den andre formuleringen er

- 20 basert på fluid bed agglomerering (eks.7).

Begge kurvediagrammene for bruddstyrke og friabilitet følger hverandre nøye, noe som viser at den godartede effekten fra ufordøyelig stivelse ikke er et resultat av granuleringsmetoden, men et resultat av komposisjonen av ingrediensene i formuleringen.

25

De to formuleringene (eks. 3 og 4) ble sammenlignet mht sensoriske egenskaper.

Eksempel 3 basert på kombinasjonen mellom inulin/oligofruktose og ufordøyelig stivelse viste overlegne egenskaper mht dispergering i munnen og nesten ingen klebing til tennene kunne observeres. Eksempel 4 på den andre siden dispergerte dårlig i

- 30 munnen og en stor grad av klebing til tennene kunne observeres med dannelse av en seig klump i munnen.

De to formuleringene ble også sammenlignet mht opptak av fuktighet hvor det ble vist at eksempel 3 var meget mer motstandsdyktig mot fuktighet i forhold til formuleringen basert på eksempel 4.

35

Følgende eksempler visualiserer de nye doseringsformene som er blitt muliggjort gjennom den nye oppdagelsen.

- Eksempel 3, 4, 5 og 6: Disse fire eksemplene er formulert som tyggetabletter basert på direkte komprimering. Tablettene ble laget på en Manesty B3B roterende tablettmaskin med en tabletteringshastighet på 45 000 tablets per min og med en bruddstyrke eller
- 5 hardhet på tablettene som var i størrelsesorden 50 til 80 N.

	Ingrediens	Eks. 3	Eks. 4	Eks. 5	Eks. 6
1	Inulin oligofruktose (Raftilose Synergy 1)	722 mg	1426 mg	350 mg	200 mg
2	Ufordøyelig stivelse (Actistar 11700)	703 mg		350 mg	200 mg
3	Xylitol (fine granular grade 300)	95 mg	88 mg	175 mg	100 mg
4	Dicom L100				1250 mg
5	Calcium carbonate (Formaxx CaCO ₃ 70)			893 mg	
6	AdvantaSoy™ Compress				
7	Vitamin D ₃ (100 CWS)			2.2 mg	2.2 mg
8	Durarome lemon flavour			15 mg	
9	Durarome strawberry flavour	15 mg	14 mg		15 mg
10	Eplesye	10 mg	9 mg		10 mg
11	Aspartame			2 mg	2 mg
12	Magnesium stearate	8 mg	7.0 mg	7 mg	8 mg
	Tablett vekt	1553 mg	1544 mg	1794 mg	1788 mg
	Tablett diameter	16 mm	16 mm	16 mm	16 mm

Alle ingrediensene ble blandet i henhold til eksempel 1 og 16 mm normal konvekse tabletter ble laget.

10

Eksempel 7-10:

- En rekke tyggetabletter basert på granulering i en fluid bed eller hurtigmikser (metode II eller III) er blitt formulert. Ingrediensene nr. 1 til 7 er alle granulert i de respektive eksemplene. Det resulterende granulatet er videre blandet med ingrediens 8 til 16 som
- 15 er tilført i tørr tilstand og blandet i henhold til eksempel 1.

Flere komposisjoner for granuleringsvesken ble benyttet som følger:

Granuleringsveske type A: 15% Synergy 1 og 10% Actistar 11700

Granuleringsveske type B: 15% Synergy 1

Granuleringsveske type B: 25% PVP VA64

Tyggetabletter ble laget i henhold til eksempel 3 – 6 og med følgende komposisjoner:

	Ingredient	Eks. 7	Eks. 8	Eks. 9	Eks. 10
1	Inulin og oligofruktose (Raftilose Synergy 1)	713 mg	175 mg	280 mg	320 mg
2	Ufordøyelig stivelse (Actistar 11700)	694 mg	200 mg	273 mg	320 mg
3	Oat fibre fine size (Vitacel oat fibre 600-30)			261 mg	
4	Xylitol CM 50	95 mg		151 mg	200 mg
5	Calcium carbonate (Sturcal M)		1250 mg		
6	Magnesium lactate dihydrate (Moes)				781 mg
7	PVP VA64		28 mg		
8	Vitamin D ₃ (100 CWS)		2.2 mg		
9	Vitamin K ₁ 5% SD				
10	Durarome lemon flavour		12 mg		
11	Durarome peach flavour				10 mg
12	Durarome strawberry flavour	15 mg			
13	Durarome raspberry flavour			15 mg	
14	Eplesyre	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
15	Aspartame			2 mg	1 mg
16	Magnesium stearate	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg
	Tablett vekt	1535 mg	1685 mg	1000 mg	1650 mg
	Tablett diameter	16 mm	16 mm	16 mm	16 mm
	Batchstørrelse for granulat	2.4 kg	3.0 kg	2.0 kg	3.0 kg
	Type granuleringsveske	A	C	A	B
	Mengde granuleringsveske	400 g	300 g	300 g	300 g
	Granuleringsmetode	II	II	II	II

	Ingrediens	Eks. 11	Eks. 12	Eks. 13	Eks. 14
1	Inulin og oligofruktose (Raftilose Synergy 1)	211 mg	500 mg	230 mg	500 mg
2	Ufordøyelig stivelse (Actistar 11700)	211 mg	900 mg	270 mg	500 mg
3	Oat fibre fine size (Vitacel oat fibre HF 101)				500 mg
4	Xylitol CM 50		100 mg	120 mg	100 mg
5	Calcium carbonate (Sturcal M)	1250 mg		1000 mg	
6	Magnesium lactate dihydrate (Moes)				
7	Vitamin D ₃ (100 CWS)	2.2 mg		4.4 mg	
8	AdvantaSoy™ Compress			50 mg	
9	Vitamin K ₁ 5% SD	10 mg		10 mg	
10	Durarome lemon flavour		15 mg	12 mg	
11	Durarome peach flavour	10 mg			10 mg
12	Durarome banana flavour	5 mg			5 mg
13	Eplesyre	10 mg	10 mg		8 mg
14	Aspartame	2 mg	1 mg	1 mg	1 mg
15	Magnesium stearate	9 mg	8 mg	8 mg	9 mg
	Tablett vekt	1720 mg	1534 mg	1705 mg	1633 mg
	Tablett diameter	16 mm	16 mm	16 mm	16 mm
	Batchstørrelse for granulat	3.0 kg	2.4 kg	3.0 kg	5.0 kg
	Type granuleringsveske	B	A	B	B
	Mengde granuleringsveske	400 g	300 g	400 mg	300 g
	Granuleringsmetode	II	II	II	III

Eksempel 15:

- 5 En svelgbar tablett er formulert i eksempelet nedenfor. Et prebiotisk granulat er først laget i henhold til eksempel 5:

		Per tablett
	Prebiotisk granulat:	730 mg
10	Inulin og oligofruktose (Raftilose Synergy 1):	346 mg

Resistant starch (Actistar 11700):	337 mg
Xylitol CM 50	46 mg

	AdvantaSoy™ Compress	100 mg
5	Ac-di-sol (FMC)	8 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	Sum tablett vekt:	842 mg

Tablettblandingen er komprimert til å gi 12 mm svelgetabletter med normal konveks form.

Tablettene kan alternativt filmdrasjeres hvor drasjeringen inneholder en lavviskøs grad av hydroxypropylmethylcellulose (film danner) , polyethylene glycol 400 (mykegjører), titanium dioxide (dekkende pigment), iron oxide pigment gelb (farge) and bees wax som poleringsmiddel.

Eksempel 16:

A synbiotisk tyggetablett er formulert som vist nedenfor. Et prebiotisk granulat er først laget i henhold til eksempel 5:

			Per tablett
20	Prebiotisk granulat:		850 mg
	Inulin og oligofructose		
	(Raftilose Synergy 1):	403 mg	350 mg
	Resistant starch (Actistar 11700):	393 mg	350 mg
25	Xylitol CM 50	54 mg	
	Bifidobacterium infantis (5×10^{10} CFU/g) grade RT		100 mg
	Bifidobacterium longum (5×10^{10} CFU/g) grade RT		100 mg
	Lactobacillus acidophilus La-14 (5×10^{10} CFU/g) grade RT		100 mg
30	Durarome lemon flavour		8 mg
	Durarome peach flavour		5 mg
	Magnesium stearate		7 mg
	Sum tablett vekt		1170 mg

Tablettblandingen er komprimert til å gi 14 mm tyggetabletter med normal konveks form.

Eksempel 17:

En prebiotisk og multivitamin tyggetablett er formulert som vist nedenfor. Et prebiotisk granulat er først laget i henhold til eksempel 5:

5

		Deklarert	Overdosering	Per tablett
	Prebiotisk granulat:			850mg
	Inulin og oligofructose			
	(Raftilose Synergy 1):	403 mg	400 mg	
10	Resistant starch (Actistar 11700):	393 mg	400 mg	
	Xylitol CM 50	54 mg		
	Dry Vitamin A Acetate 500	400 µg	20%	2.90 mg
	Dry Vitamin D ₃ 100 CWS	5.0 µg	10%	2.2 mg
15	Dry Vitamin E Acetate 950 NS	30 TE	10%	51.80 mg
	Ascorbic acid 90% granulation	100 mg	10%	122.20 mg
	Sodium ascorbate	100 mg	10%	123.60 mg
	Rocoat Thiamine Mononitrate 33.3%	1.2 mg	20%	4.50 mg
	Rocoat Riboflavine 33.3%	1.3 mg	10%	4.30 mg
20	Rocoat Pyridoxine Hydrochloride 33.3%	1.2 mg	10%	4.80 mg
	Vitamine B ₁₂ 0.1% WS	2.0 µg	10%	2.20 mg
	Rocoat Niacinamide 33.3%	15.0 mg	10%	49.90 mg
	Folic acid 10% Fructose Trituration	200 µg	20%	2.0 mg
	Xylitol (fine granular grade 300)			192.60 mg
25	Durarome lemon flavour			20.00 mg
	Durarome peach flavour			10.00 mg
	Magnesium stearate			7.00 mg
	Sum tablett vekt			1450 mg

30 Tablettblandingen er komprimert til å gi 15 mm tyggetabletter med normal konveks form.

Den prebiotiske kombinasjonen kan også formuleres til andre doseringsformer slik som brusetabletter, emulsjoner, flytende miksturer, leskedrikker, yoghurt og frukt

35 konsentrater.

Oppfinnelsen er blitt klart beskrevet i detalj med tydelig henvisning til særskilte foretrukne løsninger, for å sette leseren i stand til å praktisere oppfinnelsen uten unødig tid for eksperimentering. En person med erfaring innenfor faget vil lett gjenkjenne at mange av de forgående komponenter, komposisjoner og/parametere kan varieres eller
5 modifiseres innenfor rimelige grenser uten å forlate eller avvike fra omfanget av oppfinnelsen. Eksempelmaterialet er fremskaffet for å kunne gi leseren et begrep om omfanget av dette dokumentet, og skal ikke leses som på en måte som begrenser omfanget av oppfinnelsen.

P a t e n t k r a v

1.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt innbefattende inulin og/eller oligofruktose og ufordøyelig stivelse som funksjonelle ingredienser, eventuelt også et løselig fyllstoff og eventuelt også en uløselig fiberkomponent som ikke er et prebiotika; og hvori det gitte kombinasjonsproduktet er blitt underkastet direkte blanding og komprimering eller en våtgranuleringsprosess og tørking før tabletering, og det gitte prebiotiske produkt er værende i form av en tyggetablett.

10

2.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til krav 1, hvori innholdet av inulin og/eller oligofruktose og ufordøyelig stivelse er innenfor 0.1g til 4g.

15 3.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til krav 1 og 2, hvori innholdet av inulin og/eller oligofruktose er 0.15 til 2g.

4.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 3, hvori produktet også omfatter probiotika.

5

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 4, hvori den oppgitte inulin/oligofruktose er produsert fra sikoriplanten eller kortkjedete oligosakkarider med opphav i sukkerroer ved en enzymatisk prosess.

6.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 5, hvori det oppgitte produkt også omfatter ufordøyelig stivelse fra tapiokaplanten eller maisplanten.

7.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 6, hvori det oppgitte produkt også omfatter soya og/eller isoflavoner fra soya eller andre kilder.

35

8.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 7, hvori det oppgitte produkt også omfatter komponenter av typen kalsium, magnesium eller vitaminer.

5

9.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 8, hvori produktet også omfatter havrefiber.

10

10.

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 9, hvori produktet kan være i form av et kosttilskudd eller et legemiddel.

11.

15

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 10, hvori produktet kan være i form av en tyggetablett, en svelgetablett eller et pulver.

12

20

Et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 11 brukt for formulering et "functional food" produkt, et kosttilskudd eller et legemiddel.

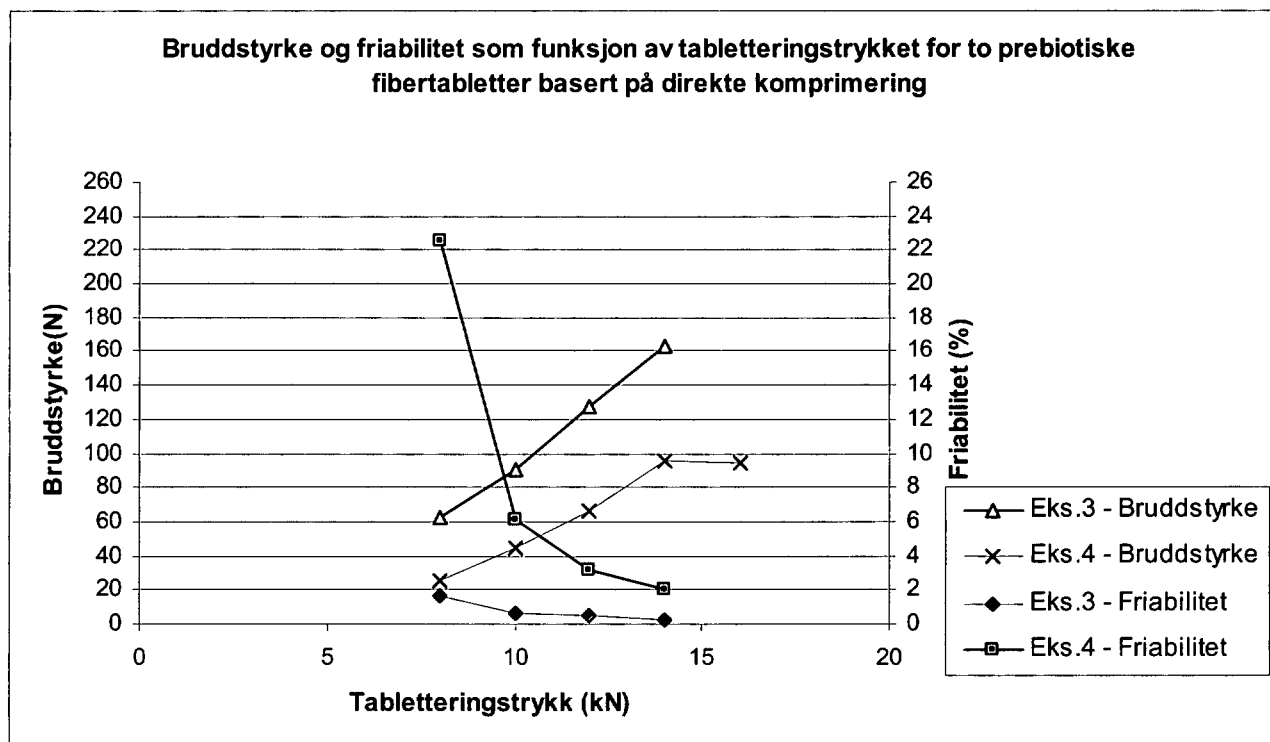
13.

25

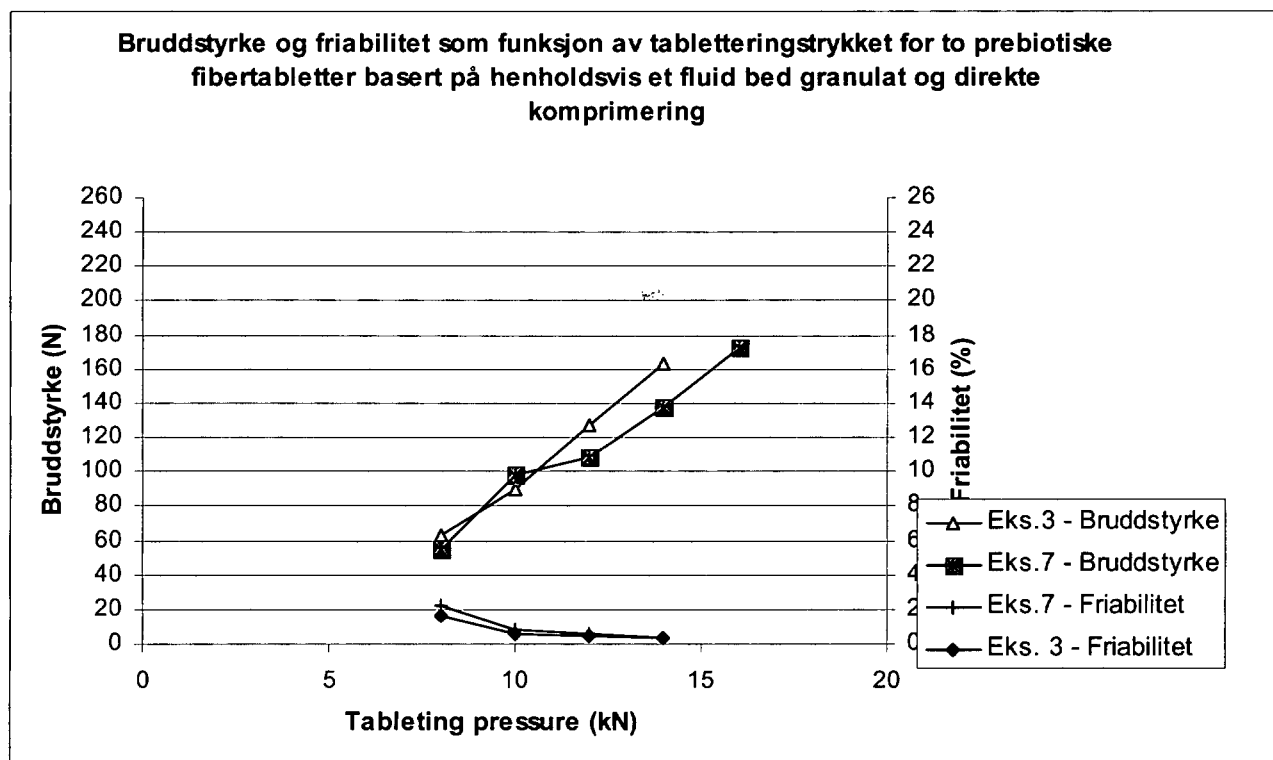
Bruk av et prebiotisk kombinasjonsprodukt i henhold til hvilket som helst av kravene fra krav 1 til 11 for formulering av et legemiddel, et kosttilskudd eller et "functional food" produkt for behandling av inflammatorisk tarmsykdom, kalsium og magnesiummangel inkludert osteoporose, matintoleranse, generell regulering av fordøyelsen, modulering av immunsystemet, kontroll av energiomsettingen, diaré, forebygging av tykktarmskreft og beskyttelse av det mikrobiologiske økosystemet i tarmen og gjenoppbygging av den enteriske mikrofloraen etter en kur med antibiotika.

30

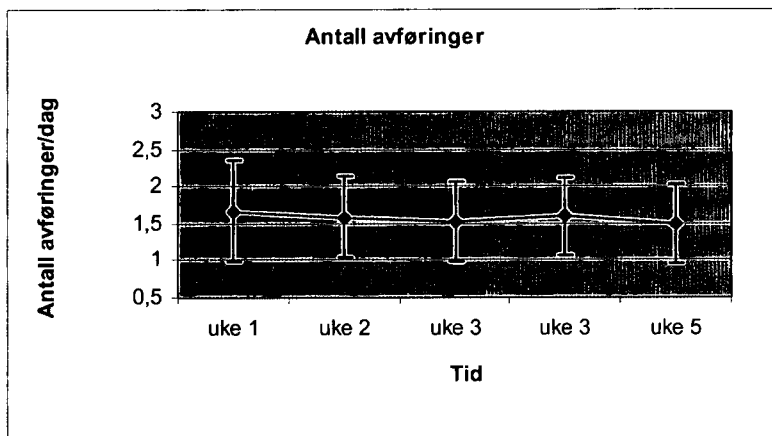
Figurer



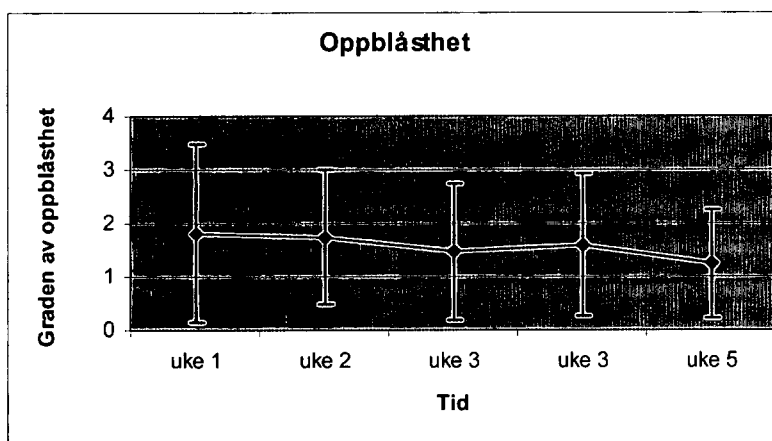
Figur 1



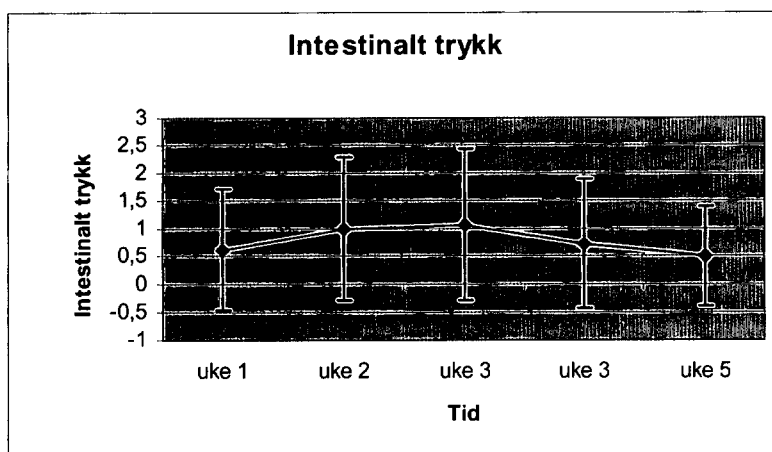
Figur 2



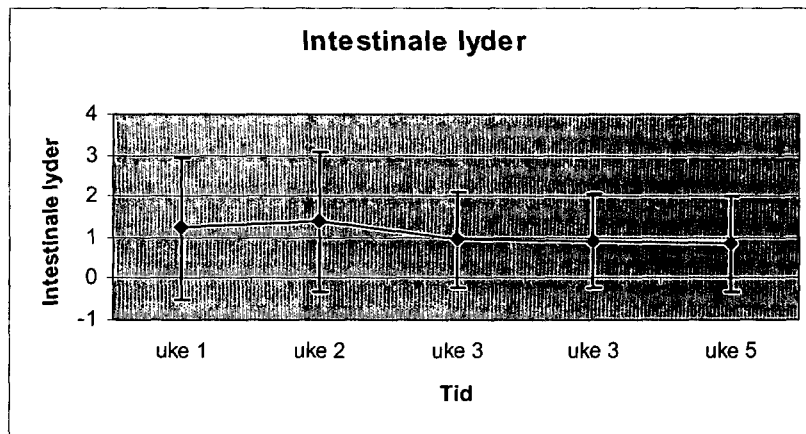
Figur 3



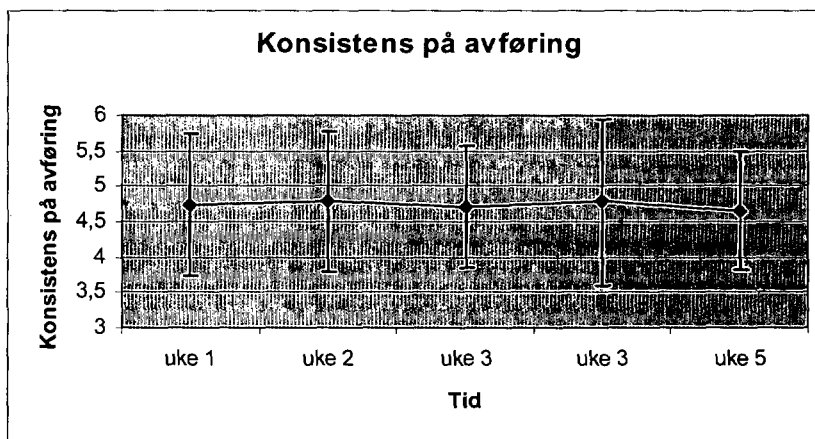
Figur 4



Figur 5



Figur 6



Figur 7