

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 707**

51 Int. Cl.:

A23L 19/10 (2006.01)

A23K 10/30 (2006.01)

A23L 33/21 (2006.01)

A23L 33/22 (2006.01)

A23P 10/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2020** **PCT/EP2020/000172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2021** **WO21069090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2020** **E 20808014 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2025** **EP 4040985**

54 Título: **Granulación de topinambur**

30 Prioridad:

11.10.2019 EP 19000465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2025

73 Titular/es:

BEGAPINOL HOLDING GMBH (100.00%)

Gartenau 11

83471 Berchtesgaden, DE

72 Inventor/es:

SAAR, INGO y

HEIDENREICH, MARCUS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 022 707 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

Granulación de topinambur

- 5 En ganadería los animales de granja se crían a menudo en condiciones de espacio limitado. Esto hace que los animales sean muy vulnerables a las infecciones bacterianas, con las consecuencias de graves pérdidas económicas para los ganaderos. Para contrarrestar estas infecciones bacterianas se suministran grandes cantidades de antibióticos a los animales. De esta manera, los antibióticos entran en la cadena alimentaria. El mayor problema, sin embargo, es el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Estos gérmenes resistentes suponen una enorme amenaza para la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones bacterianas de personas y animales. Por lo tanto, es necesario encontrar soluciones para disminuir o evitar por completo el uso de antibióticos en la ganadería.
- 10 Un enfoque es el uso de prebióticos. Los prebióticos son sustancias fibrosas no digeribles usadas como sustrato para las bacterias beneficiosas que favorecen el crecimiento de la microflora bacteriana intestinal. Estas bacterias beneficiosas pueden dificultar el crecimiento de bacterias patógenas. Por lo tanto, habrá menos infecciones y/o inflamaciones provocadas por gérmenes patógenos. En consecuencia, la cantidad de antibióticos añadidos a los alimentos del ganado puede reducirse considerablemente o incluso suprimirse.
- 15 Uno de los prebióticos más populares es la inulina. La inulina está contenida en muchas plantas como un polisacárido de almacenamiento y se encuentra a menudo en raíces o rizomas. Las plantas con un alto contenido de inulina incluyen, entre otros, agave, espárrago, plátano, bardana, camas, achicoria, equinácea, costus, diente de león, helenio, ajo, alcachofa globo, topinambur, jicama, puerro, doricum, raíz de artemisa, avena, cebolla, plátano de cocinar, soja, trigo, ñame silvestre y yacón.
- 20 Para usos industriales, a menudo se obtiene más de los tubérculos de topinambur, también de la achicoria (*Cichorium intybus*). El topinambur (*Helianthus tuberosus*) es una planta herbácea perenne de la familia Asteraceae originaria de América del Norte. Se conoce sobre todo como topinambur. Los tubérculos consisten en agua (75-79 %), hidratos de carbono (15-16 %), proteínas (2-3 %), grasa (2-3 %) y microelementos hasta el 0,5 % del peso fresco (Negro *et al.* (2006) *Appl Biochem Biotechnol* **132**: 922-932). Entre los hidratos de carbono, la inulina constituye el 80 % o más. Los azúcares restantes son en su mayoría fructosa, sacarosa y glucosa (Kaldy *et al.* (1980) *Econ Bot* 34: 352-357).
- 25 La inulina es una mezcla de polisacáridos clasificada como un fructano. Consiste en hasta 100 monómeros de fructosa y un monómero de glucosa terminal. Es un polímero lineal de D-fructosa conectado por enlaces glucosídicos β (2,1) que están terminados por moléculas de D-glucosa unidas a la fructosa por enlaces α (2 $\rightarrow$ 1) (De Leenheer (1996) en: van Bekkum *et al.* (eds) *Carbohydrates as organic raw materials III*, Wiley). El grado de polimerización (DP) depende de las condiciones de cultivo y puede variar de 2-60 restos de fructosa. Es una fibra hidrosoluble que se encuentra primero en los tallos del topinambur antes de transferirse a los tubérculos (Negro *et al.* (2006) *Appl Biochem Biotechnol* **132**: 922-932).
- 30 La inulina no es digerible por las enzimas digestivas del intestino delgado humano, pero es fermentada por determinadas bacterias (por ejemplo, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) en el intestino grueso por lactato y ácidos grasos de cadena corta (Alles *et al.* (1996) *Brit J Nutr* **76**: 211-221). Por lo tanto, cambia la composición de la microflora intestinal.
- 35 Se ha descubierto que la inulina y sus hidrolizados estimulan selectivamente el crecimiento de bifidobacterias de origen natural en el colon humano (Gibson *et al.* (1995) *Gastroenterology* **108**: 975-982; Roberfroid *et al.* (1998) *J Nutr* **128**: 11-19).
- 40 Se cree que las bifidobacterias favorecen efectos positivos para la salud tales como reducir los niveles de colesterol en sangre, disminuir los niveles de amoníaco en sangre, inducir la producción de vitaminas del grupo B tales como ácido fólico, reconstruir la microflora intestinal después de una terapia con antibióticos e inhibir el crecimiento de bacterias patógenas mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés) tales como acetato, propionato y butirato (de Gibson and Roberfroid (1995) *J Nutr* **125**: 1401-1412). Varios estudios pudieron demostrar que una aplicación oral de inulina aumentaba la producción de butirato (Scheppach *et al.* (1992) *J Parenter Enteral Nutr* **16**: 43-48; Scheppach *et al.* (1995) *Eur J Cancer* **31A**: 1077-1080; Younes *et al.* (1996) *Br J Nutr* **75**: 301-314; Campbell *et al.* (1997) *J Nutr* **127**: 130-136).
- 45 Las bacterias patógenas tales como *E. coli* spp., *Clostridium* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter*, *Bacteroides* spp., *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Proteus* spp. se obstaculizan en su crecimiento por SCFA (véase Gibson y Wang (1994) *FEMS Microbiol Lett* **118**: 121-127).
- 50 El efecto beneficioso de una dieta que contenga inulina en la microflora intestinal de rumiantes y no rumiantes fue descrito por Samanta *et al.*, (2012) *Braz J Microbiol* 44: 1-14. Entre ellos están aves de corral, pollos, gansos, patos, caballos, burros, conejos, cerdos, ganado vacuno, terneros, vacas, búfalos, ovejas, cabras, gayales y camellos. Por necesidades esto también es válido para los patos corredores indios criados, pavos, gallinas de Guinea, palomas,
- 55

avestruces, mulas, cebúes, yaks, dromedarios y llamas. En cerdos con inulina como aditivo alimentario, la carga de lombrices intestinales fue significativamente menor (Petkevicius *et al.* (1997) *Parasitol* **114**: 555-568).

Una composición alimentaria para caballos para mejorar la microflora intestinal se describió en el documento DE 10 2008 006 363 A1. Esta composición alimentaria consiste en dos componentes. Uno de ellos es un componente prebiótico tal como topinambur.

Los productos de inulina se comercializan como Raftiline St® (DP media: 10) y Raftiline HP® (DP media: 20-25).

En un estudio de nutrición en ratas diabéticas con tubérculos de topinambur se descubrió una reducción de los niveles séricos de glucosa, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos (Zacky *et al.* (2009) *Environ Sci* **5**: 682-688). En ratas diabéticas inducidas con streptozotocina (STZ) un tratamiento con topinambur dio lugar a un alivio de los síntomas diabéticos al reparar el daño hepático provocado por STZ (Wang *et al.* (1997) *Arch Toxicol* **71**: 638-645).

En fitoterapia y medicina popular el uso de topinambur, respectivamente de inulina es ampliamente conocido. Se han descrito efectos beneficiosos, por ejemplo, en el tratamiento de diabetes tipo 1 y de diabetes tipo 2 (Malten (1954) *Hippokrates* **25**: 773-774; Zhuk y Zelenkov (1997) *Vopr Pitan* **6**: 34-36), fracturas óseas (Abrams *et al.* (2005) *Am J Clin Nutr* **82**: 471-476), heridas de la piel, hinchamiento, dolor (véase Talipova (2001) *Chem Nat Compd* **37**: 21-215; Baba *et al.* (2005) *Tohoku Pharm Univ* **52**: 21-25; Yang *et al.* (2015) *Biotechnol Rep* **5**: 77-88), síndrome metabólico (Kumar *et al.* (2016) *Br J Nutr* **116**: 1502-1511), toxicidad hepática inducida por metotrexato (Kalantari *et al.* (2019) *Biomed Pharmacother* **110**: 943-950), cáncer de colon (Reddy *et al.* (1997) *Carcinogenesis* **18**: 1371-1374), cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer epitelial (véase Yuan *et al.* (2013) *Phytochem Lett* **6**: 21-25; Kareb *et al.* (2018) *Probiotics and Antimicrobial Proteins*: 1-22; Niziot-Lukaszewska *et al.* (2018) *Lipids Health Dis* **17**: 280).

Una absorción de inulina da lugar a un equilibrio de calcio mejorado, una meta importante en la prevención de osteoporosis (Luo *et al.* (1996) *Am J Clin Nutr* **63**: 939-945).

En combinación con bacteriocinas tales como *Lactobacillus acidophilus* o *Lactobacillus rhamnosus* la inulina es capaz de inhibir el crecimiento de hongos tales como *Aspergillus niger* y *Saccharomyces cerevisiae* (Eissa *et al.* (2018) *AJVS* **59**: 17-25). De este modo la inulina puede usarse en el desarrollo de productos alimenticios sin conservantes.

En el documento EP 1269857 A2 se describe una masa que es adecuada para rellenar, recubrir o revestir productos alimentarios tales como galletas, chocolates, sándwiches y patatas fritas. Esta masa puede contener sustancias prebióticas tales como topinambur.

El documento RU 2377844 C1 revela un proceso para producir una bebida de topinambur-pera como un sustituto del café. Se necesita una extracción con nitrógeno líquido y la bebida se obtiene por criocombustión en nitrógeno precipitado.

Los gránulos de topinambur (tupinambo) están disponibles de la empresa IHLE Vital, Langenfeld, Alemania. Esto son virutas de bulbos de topinambur. La empresa bielorrusa Kompas Zdorov'ya (Minsk) suministra un polvo de topinambur para un preparado de bebidas que también contiene harina de avena y de lino. La empresa PHYTOPHARMA GmbH (Eppstein, Alemania) proporciona comprimidos que contienen topinambur en polvo y celulosa microcristalina como un agente aglutinante. Ninguno de estos productos es un granulado de flujo libre de topinambur ni se ha producido por el método de la invención.

Existe una diversidad de métodos para aislar la inulina de los tubérculos de topinambur. Las condiciones óptimas para la extracción de la inulina fueron 85 °C durante 60 minutos con una proporción agua-sólido de 1:20 (v/p). El mejor rendimiento se obtuvo por precipitación con etanol o acetona. La hidrólisis completa de la inulina se logró a pH 2,0 después de 90 minutos a 100 °C (Abozed *et al.* (2009) *Ann Agric Sci* **54**: 417-423).

El documento US 5.968.365 proporciona un método para clarificar extractos brutos de inulina con un alto grado de polimerización mediante ultrafiltración. El método abarca, entre otros, etapas para aislamiento, desnaturalización enzimática, clarificación, purificación y fraccionamiento.

El documento WO 2010/058104 revela composiciones farmacéuticas con una sustancia activa e inulina como el único excipiente de granulación. Estas composiciones se logran por granulación en húmedo. Se necesita un disolvente de granulación y la proporción entre y la sustancia activa es 0,1-0,4.

En el documento WO 2011/128906 A1 se desvela un método para producir una composición de jarabe seco de ciprofloxacina con enmascaramiento del sabor. Para ello se usa un copolímero de metacrilato en un disolvente tal como propanol.

Como alternativa, el jarabe de dátiles puede usarse como aglutinante de comprimidos en granulación (Alanazi (2010) *Saudi Pharmac J* **18**: 81-89). Sin embargo, los dátiles no son ricos en inulina.

El documento EP 0153447 A1 describe un procedimiento para producir un producto azucarado seco y vertible a partir de una solución de azúcar saturada mediante calentamiento rápido de corta duración para producir un jarabe que a continuación se cristaliza rápidamente. El proceso necesita llevarse a cabo en un tubo en espiral con flujo a través forzable. No se mencionan topinambur ni inulina.

5 El documento WO 2016/210169 desvela un proceso y un sistema para procesar soluciones acuosas, entre ellas jarabes, para generar una solución sobresaturada, que tiene más del 95 % en peso de sólidos. El proceso y el equipo son complejos y no se refieren al topinambur ni a la inulina.

10 Aunque los efectos beneficiosos de la inulina y el topinambur están ampliamente reconocidos sigue faltando una composición adecuada para la alimentación del ganado. Los propios tubérculos de topinambur no pueden darse como alimento directamente. También los tubérculos de topinambur triturados son poco apetecibles para el ganado o su contenido en inulina es demasiado bajo por lo que habría que alimentar al ganado con cantidades considerables. Por otro lado, aislar la inulina de los tubérculos de topinambur puede ser un procedimiento engorroso. Ya que debe tener
15 calidad de alimento para ganado determinados ingredientes químicos no pueden usarse para este procedimiento o deben eliminarse posteriormente mediante etapas adicionales. Ya que el alimento de ganado, respectivamente la producción de carne, es un sector muy competitivo con estrechos márgenes de beneficio, la inulina aislada no puede usarse por ser demasiado cara. Por lo tanto, es necesario encontrar una forma de administración de la inulina que sea fácil de producir, que no necesite productos químicos críticos y, sobre todo, que sea adecuada para la producción en
20 masa y sea barata.

Una solución es el suministro de un extracto de topinambur en proceso de fermentación para su conservación. En biología y biotecnología, la fermentación se define como un proceso de conversión microbiana o enzimática de sustancias orgánicas en ácidos, gases o alcoholes.

25 Un método de fermentación de topinambur de este tipo se desveló en el documento DE 10 2007 032 832 A1. El contenido de inulina en los tubérculos de topinambur de aproximadamente el 16 % (p/p) puede por lo tanto aumentarse considerablemente. El resultado es un jarabe altamente concentrado que puede añadirse al agua de bebida del ganado.

30 Este jarabe, sin embargo, se enfrenta a graves problemas de aceptación por parte del ganado, especialmente por los pollos. El sabor, respectivamente el olor de este jarabe fermentado aparentemente les repele fuertemente. Los pollos se mantienen muy alejados del agua de bebida cuando se les ha añadido este jarabe fermentado. Por lo tanto, se ingieren cantidades insuficientes de inulina. En consecuencia, no se logran los resultados previstos.

35 Por lo tanto la tarea consistía en encontrar una composición para un extracto fermentado de tubérculos de topinambur que superara este problema. Esta tarea se ha resuelto sorprendentemente con la presente invención. Se descubrió que puede producirse un granulado a partir de dicho extracto fermentado de tubérculos de topinambur.

40 El proceso para producir un granulado de flujo libre a partir de jarabe de topinambur comprende las siguientes etapas
a) Proporcionar un granulador de alta cizalla que comprenda un lecho mixto, una entrada al lecho mixto, medio de calefacción para el lecho mixto, un mezclador, un homogeneizador, un lecho de secado y medio de calentamiento del lecho de secado,
b) Rellenar un aglutinante sólido insoluble en agua apto para la granulación en el lecho mixto de un granulador de
45 alta cizalla a temperatura ambiente y presión atmosférica,
c) Hacer funcionar la mezcladora a una velocidad de mezcla de 40 rpm a 120 rpm,
d) Añadir una primera porción de jarabe de topinambur al lecho mixto sin poner en marcha el homogeneizador, en donde la proporción entre el aglutinante sólido insoluble en agua y el jarabe de topinambur total está en el intervalo de 3:1 a 2:3 (p/v),
50 y la primera porción del jarabe de topinambur total cuenta como el 20 % - 30 % (v/v) del jarabe de topinambur total,
e) Ajustar la temperatura del lecho mixto en el intervalo de 5 °C a 40 °C,
f) Iniciar el homogeneizador a una velocidad de 60 rpm,
g) Añadir porciones adicionales del jarabe de topinambur en porciones del 1 % al 15 % (v/v) del jarabe de topinambur total hasta que se añada el jarabe de topinambur total,
55 en donde una porción posterior del jarabe de topinambur se añade una vez alcanzada la homogeneidad de la mezcla,
h) Transportar el granulado al lecho de secado y
i) Secar el granulado a una temperatura comprendida de 10 °C a 40 °C hasta que el contenido de agua del granulado sea menos del 4 % en peso,

60 caracterizado porque el proceso no requiere una etapa de humectación con un líquido de granulación, un gas vehículo, la adición de excipientes, un tratamiento enzimático del jarabe de topinambur y porque no se realiza ninguna etapa de calentamiento de la mezcla de granulación.

65 El resultado es un granulado de topinambur que fluye libremente, caracterizado por un granulado de Topinambur, caracterizado por un contenido mínimo del 30 % de hidratos de carbono en peso, un mínimo del 20 % en peso de

aglutinante sólido insoluble en agua y un contenido de agua de menos del 4 % en peso, en donde la proporción entre el aglutinante sólido insoluble en agua y el contenido de hidratos de carbono global está en el intervalo de 3:1 a 2:3 (p/v).

- 5 En una realización preferida el granulado de topinambur de acuerdo con la invención tiene un contenido de hidratos de carbono de un mínimo del 40 % en peso, más preferido un contenido de hidratos de carbono del 50 % en peso como mínimo.

- 10 La composición de los hidratos de carbono depende del jarabe de topinambur fermentado que se use. El contenido de inulina puede variar. El jarabe también puede contener porciones importantes de productos de degradación de la inulina tales como fructooligosacáridos así como otros sacáridos. También depende de si se ha usado un tratamiento enzimático para producir el jarabe de topinambur fermentado. El método de la invención, sin embargo, funciona independientemente de la composición respectiva de hidratos de carbono del jarabe de topinambur fermentado que se use.

- 15 Se descubrió que este granulado de topinambur de acuerdo con la invención tiene sustancialmente un tamaño de partícula de 0,5 mm a 2 mm de tamaño, como se evaluó en una prueba de gradación convencional. La distribución del tamaño de las partículas resultó ser sorprendentemente homogénea.

- 20 El aglutinante sólido insoluble en agua de acuerdo con el método de la invención puede seleccionarse de todos los aglutinantes no solubles en agua conocidos que sean excipientes nutricionalmente, de forma respectiva, farmacéuticamente aceptables. Se prefiere la celulosa microcristalina (E 460 (i); MCC) y tierra de diatomeas (D.E.; diatomita; kieselgur). Es particularmente preferida la celulosa microcristalina.

- 25 La celulosa microcristalina es un polímero natural compuesto por unidades de glucosa conectadas por un enlace 1-4 beta glucosídico. El grado de polimerización es normalmente menos de 400. Por definición, MCC con un tamaño de partícula de menos de 5 µm de diámetro no debe representar más del 10 % en peso.

- 30 La tierra de diatomeas es una roca sedimentaria silíceas blanda natural que puede desmenuzarse hasta obtener un polvo fino y blanco. La composición química típica de la tierra de diatomeas secada al horno contiene el 80 - 90 % de sílice, el 2 - 4 % de alúmina y el 0,5 - 2 % de óxido de hierro. El tamaño típico de las partículas varía de 10 a 200 µm de diámetro.

- 35 Un granulador de alta cizalla (licuadora, mezcladora) dispersa o transporta, una fase o ingrediente (líquido, sólido, gas) en una fase continua principal (líquido), con la que normalmente sería inmiscible. Un rotor o impulsor, junto con un componente estacionario conocido como un estator, o un conjunto de rotores y estatores, se usa en un depósito que contiene la solución que va a mezclarse o en una tubería por la que pasa la solución, para crear cizalla. Se usa, entre otros, en las industrias alimentaria y farmacéutica para la emulsificación, homogeneización, reducción del tamaño de las partículas y dispersión.

- 40 La velocidad de mezcla del lecho mixto para mezclar el aglutinante sólido insoluble en agua y la primera porción del jarabe de topinambur está en el intervalo de 40 rpm (vueltas por minuto) y 120 rpm, preferentemente de 50 rpm a 80 rpm, lo más preferido de 55 rpm a 70 rpm.

- 45 El mezclador puede ser cualquier dispositivo de mezcla conocido en la técnica. Habitualmente, es un impulsor.

La primera porción del jarabe de topinambur representa del 20 % al 30 % (v/v) del jarabe de topinambur total, preferido del 25 % al 30 % (v/v), lo más preferido el 30 % (v/v).

- 50 La proporción del aglutinante sólido insoluble en agua al jarabe de topinambur total está en el intervalo de 3:1 a 2:3 (p/v), preferido de 2:1 a 1:1,25 (p/v), más preferido de 1,5:1 a 1:1,1 (p/v), lo más preferido 1:1 (p/v).

La temperatura del lecho mixto se ajusta de 5 °C a 40 °C, preferido de 25 °C a 40 °C, más preferido de 30 °C a 40 °C y lo más preferido de 35 °C a 38 °C.

- 55 Cuando el homogeneizador se pone en marcha funciona a una velocidad de 60 rpm. Opcionalmente, el homogeneizador puede comprender piezas adicionales de rejilla y/o picador.

- 60 Se añaden porciones adicionales del jarabe de topinambur en porciones del 1 % al 15 % (v/v) del jarabe de topinambur total hasta que se añada el jarabe de topinambur total, preferido en porciones del 2 % al 10 % (v/v), lo más preferido en porciones del 5 % (v/v). Una porción posterior del jarabe de topinambur se añade una vez alcanzada la homogeneidad de la mezcla. En general, el estado de homogeneidad se estima por el operador a simple vista. Como alternativa, en su lugar pueden usarse medios técnicos conocidos en la técnica. Normalmente, se añade una siguiente porción de esta manera después de 0,5 min a 5 min, preferido después de 1,5 min a 4 min, lo más preferido después de 2,5 min a 3 min.

Opcionalmente, el proceso de granulación puede monitorizarse mediante un amperímetro. Cuando se alcanza la granulación la corriente aumenta hasta un valor característico. Por lo tanto el proceso de granulación puede monitorizarse.

5 El granulado resultante se transporta fuera del lecho mixto abriendo una ventana corredera. El movimiento de la mezcladora transporta el granulado continuamente fuera del lecho de mezcla. Se recibe en medios de secado. En la mayoría de los casos se trata de bandejas de secado. Estas bandejas de secado se colocan habitualmente en una cámara de secado.

10 La temperatura de secado está en el intervalo de 10 °C a 40 °C, preferido de 20 °C a 40 °C, más preferido de 30 °C a 38 °C, lo más preferido 35 °C.

Sorprendentemente, resultó que el granulado de acuerdo con la invención podía producirse sin añadir un líquido de granulación. En los procesos de granulación en húmedo tales como la granulación en lecho fluido, la granulación en batidora y compactación siempre hay que añadir uno o varios líquidos de granulación. El líquido de granulación contiene un disolvente o material vehículo que debe ser volátil y que se eliminará durante la fase de secado. Los líquidos de granulación habituales son agua, etanol, isopropanol, acetona y soluciones acuosas de los mismos o polivinilpirrolidona (PVP),

20 En los procesos de granulación en húmedo se incluye habitualmente una etapa de calentamiento para evaporar el líquido de granulación. Como el método de acuerdo con la invención funciona sin un líquido de granulación tal etapa de calentamiento es discutible. Por lo tanto el proceso de acuerdo con la invención se caracteriza además porque no se realiza ninguna etapa de calentamiento de la mezcla de granulación.

25 El proceso de acuerdo con la invención se caracteriza porque no se necesitan gases vehículo tales como aire, nitrógeno, gases inertes o hidrógeno.

En diversos métodos de transformación del topinambur las enzimas tales como inulinasa (beta-fructofuranosidasa), pectinasa, sacarasa, alfa-amilasa, maltasa, fructosiltransferasa o invertasa se añaden para descomponer la estructura de polisacáridos en oligo- o monosacáridos (por ejemplo, documento DE 4426662 C2). Un tratamiento tal no es necesario durante el proceso de granulación de acuerdo con la invención. Por lo tanto el proceso de acuerdo con la invención se caracteriza además porque no es necesario un tratamiento enzimático del topinambur.

30 Los excipientes usados en la granulación en húmedo incluyen normalmente diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes, aunque también pueden incluirse otros agentes estabilizadores y pigmentos. Los excipientes típicos para la granulación en húmedo incluyen, sin ser limitantes, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), goma xantana, azúcar, gelatina, polivinilpirrolidonas, acrilatos, maltodextrina, lactosa monohidrato, sacarosa y almidones. Sorprendentemente, ninguno de estos excipientes es necesario para la granulación del jarabe de topinambur fermentado. Por lo tanto el proceso de acuerdo con la invención se caracteriza además porque no es necesaria la adición de excipientes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del granulado de topinambur de acuerdo con la invención como un aditivo alimentario en ganadería.

45 Dicho ganado se selecciona de un grupo que comprende, sin ser limitantes, aves de corral, pollos, gansos, patos, pavos, conejos, cerdos, terneros y vacas. Se prefiere el uso para pollos.

En un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso del granulado de topinambur de acuerdo con la invención como un agente de diagnóstico para medir la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular. La inulina como un componente principal del topinambur es una herramienta establecida en el diagnóstico y la monitorización de la progresión de la enfermedad renal crónica. La determinación del aclaramiento de inulina se considera uno de los métodos mejores y más precisos. La inulina se filtra por los glomérulos. No se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales. Tampoco hay degradación metabólica. De esta manera simplemente pasa inerte por el riñón y puede cuantificarse fácilmente. A partir de esta medición puede calcularse la tasa de filtración glomerular (TFG) (véase K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. En: *American Journal of Kidney Diseases* (2002) **39**: S1-266; Kim *et al.* (2015) *Clin Nephrol* **84**: 331-338). En lugar de inulina aislada puede darse el granulado de topinambur a este tipo de pacientes.

60 El topinambur, respectivamente, las formulaciones de inulina se usan ampliamente como suplementos dietéticos prebióticos (véanse Rubel *et al.* (2014) *Food Res Int* **62**: 59-65; Szewczyk *et al.* (2019) *Ann Agric Envir Med* **26**: 24-28). Los ejemplos incluyen suplementos dietéticos en polvo, inyecciones, suspensiones, cápsulas, comprimidos, gotas, granulados así como aditivos para productos alimentarios tales como yogures. Por lo tanto la presente solicitud se refiere también al uso del granulado de topinambur de acuerdo con la invención como un suplemento dietético prebiótico.

65 Por lo tanto la presente solicitud se refiere también al granulado de topinambur de acuerdo con la invención para su

uso en medicina.

En particular, la presente solicitud se refiere también al granulado de topinambur de acuerdo con la invención para su uso en la profilaxis y el tratamiento de fracturas óseas, heridas de la piel, hinchamiento, síndrome metabólico, toxicidad hepática inducida por metotrexato, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, osteoporosis y micosis así como en la profilaxis de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer epitelial.

En otro aspecto la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende el granulado de topinambur de acuerdo con la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el granulado de topinambur de acuerdo con la invención podría usarse en cápsulas o comprimidos.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto natural o sintético que se añade a una formulación farmacéutica junto con el granulado de topinambur de acuerdo con la invención. Pueden ayudar a dar volumen a la formulación, a mejorar las propiedades farmacocinéticas deseadas o la estabilidad de la formulación, así como a ser beneficiosos en el proceso de fabricación.

El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado puede seleccionarse del grupo que comprende, sin ser limitantes, vehículos, agentes aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, colorantes, conservantes, antioxidantes, acidificantes, agentes espesantes, cargas, sustancias aromáticas y saborizantes, edulcorantes.

Son elegibles todos los vehículos conocidos en la técnica y combinaciones de los mismos. En las formas farmacéuticas sólidas pueden ser, por ejemplo, grasas vegetales y animales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, sílice, talco, óxido de cinc. Para las formas farmacéuticas líquidas y las emulsiones los vehículos adecuados son, por ejemplo, disolventes, agentes solubilizantes, emulsionantes tales como agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butil glicol, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, polietilglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitán.

El término aglutinantes hace referencia a las sustancias que aglutinan los polvos o los pegan entre sí, cohesionándolos mediante la formación de gránulos. Sirven de "pegamento" de la formulación. Los agentes aglutinantes aumentan la fuerza cohesiva del diluyente o carga proporcionado.

Los agentes aglutinantes adecuados son, por ejemplo, almidón de trigo, maíz, arroz o patata, gelatina, azúcares de origen natural tales como glucosa, sacarosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato cálcico de amonio, alginato sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil carboximetil celulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, silicato de aluminio y magnesio, ceras y otros. El porcentaje del aglutinante en la composición puede variar del 1 - 30 % en peso, preferido el 2 - 20 % en peso, más preferido el 3 - 10 % en peso y lo más preferido el 3 - 6 % en peso.

El término lubricantes se refiere a las sustancias que se añaden a la forma farmacéutica para facilitar que los comprimidos, granulados, etc., se liberen del molde de prensado o de la boquilla de salida. Disminuyen la fricción o la abrasión. Los lubricantes se añaden habitualmente poco antes del prensado, ya que deben estar presentes en la superficie de los gránulos y entre ellos y las partes del molde de prensa. La cantidad de lubricante en la composición puede variar entre el 0,05 y el 15 % en peso, preferido entre el 0,2 y el 5 % en peso, más preferido entre el 0,3 y el 3 % en peso, lo más preferido entre el 0,3 y el 1,5 % en peso.

Los lubricantes adecuados son, entre otros, oleato sódico, estearatos metálicos tales como estearato sódico, estearato de calcio, estearato potásico y estearato de magnesio, ácido esteárico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, ácido bórico, ceras que tienen un punto de fusión elevado, polietilenglicol.

Los deslizantes son materiales que impiden la cocción de los agentes respectivos y mejoran las características de flujo de las granulaciones para que el flujo sea suave y constante. Los deslizantes adecuados comprenden dióxido de silicio, estearato de magnesio, estearato sódico, almidón y talco. La cantidad del deslizante en la composición puede variar entre el 0,01 y el 10 % en peso, preferido entre el 0,1 y el 7 % en peso, más preferido entre el 0,2 y el 5 % en peso, lo más preferido entre el 0,5 y el 2 % en peso.

El término disgregante se refiere a las sustancias que se añaden a una composición para facilitar su desintegración. Los disgregantes adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende almidón, almidones solubles en agua fría tales como carboximetilalmidón, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa sódica, gomas naturales y sintéticas tales como guar, agar, karaya (tragacanto indio), goma garrofín, tragacanto, arcillas tales como bentonita, goma xantana, alginatos tales como ácido alginico y alginato sódico, composiciones espumantes, entre otras. La expansión de la humedad se soporta, por ejemplo, por almidón, derivados de celulosa, alginatos, polisacáridos, dextranos y polivinilpirrolidona reticulada. La cantidad del disgregante en la composición puede variar entre el 1 y el 40 % en peso, preferido entre el 3 y el 20 % en peso, lo más preferido entre el 5 y el 10 % en peso.

Los colorantes son excipientes que confieren una coloración a la composición de la bebida, respectivamente la forma farmacéutica. Estos excipientes pueden ser colorantes alimentarios. Pueden adsorberse en un medio de adsorción adecuado tales como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de colorante puede variar entre el 0,01 y el 10 % por peso de la composición farmacéutica, preferido entre el 0,05 y el 6 % en peso, más preferido entre el 0,1 y el 4 % en peso, lo más preferido entre el 0,1 y el 1 % en peso.

Los colorantes farmacéuticos adecuados son, por ejemplo, curcumina, riboflavina, riboflavina-5'-fosfato, tartrazina, alcanoína, quinolona amarillo WS, Amarillo Rápido AB, fosfato de riboflavina-5'-sodio, amarillo 2G, Amarillo atardecer FCF, naranja GGN, cochinilla, ácido carmínico, rojo cítrico 2, carmoisina, amaranto, Ponceau 4R, Ponceau SX, Ponceau 6R, eritrosina, rojo 2G, Rojo allura AC, Azul indatreno RS, Azul patente V, índigo carmín, Azul brillante FCF, clorofilas y clorofilinas, complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas, Verde S, Verde rápido FCF, Caramelo natural, Caramelo de sulfito cáustico, caramelo de amoníaco, caramelo de sulfito de amoníaco, Negro PN, Negro de carbón, carbón vegetal, Marrón FK, Marrón HT, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, achiote, bixina, norbixina, oleoresina de pimentón, capsantina, capsorrubina, licopeno, beta-apo-8'-carotenal, éster etílico del ácido beta-apo-8'-caroténico, flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubixantina, violaxantina, rodoxantina, cantaxantina, zeaxantina, citranaxantina, astaxantina, betanina, antocianinas, azafrán, carbonato cálcico, dióxido de titanio, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, aluminio, plata, oro, pigmento rubina, tanina, orceína, gluconato ferroso, lactato ferroso.

Los conservantes pueden seleccionarse del grupo que comprende, pero no se limita a, ácido sórbico, sorbato potásico, sorbato sódico, sorbato cálcico, metil parabeno, etil parabeno, metil etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, benzoato sódico, benzoato potásico, benzoato cálcico, p-hidroxibenzoato de heptilo, metil para-hidroxibenzoato sódico, etil parahidroxibenzoato sódico, propil parahidroxibenzoato sódico, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, alcoholes feniletílicos, cresoles, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, tiomersal (ácido 2-(etilmercuritio) benzoico sódico), dióxido de azufre, sulfito sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito potásico, sulfito cálcico, hidrogenosulfito cálcico, hidrógeno sulfito potásico, bifenilo, ortofenil fenol, ortofenil fenol sódico, tiabendazol, nisina, natamicina, ácido fórmico, formiato sódico, formiato cálcico, hexamina, formaldehído, dimetil dicarbonato, nitrito potásico, nitrito sódico, nitrato sódico, nitrato potásico, ácido acético, acetato potásico, acetato sódico, diacetato sódico, acetato cálcico, acetato de amonio, ácido deshidroacético, deshidroacetato sódico, ácido láctico, ácido propiónico, propionato sódico, propionato cálcico, propionato potásico, ácido bórico, tetraborato sódico, dióxido de carbono, ácido málico, ácido fumárico, lisozima, sulfato de cobre (II), cloro, dióxido de cloro y otras sustancias o composiciones adecuadas conocidas por el experto en la materia.

Los agentes espesantes adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende, pero no se limita a, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrinas, polidextrosa, almidón modificado, almidón modificado alcalinamente, almidón blanqueado, almidón oxidado, almidón tratado con enzimas, fosfato de monoalmidón, fosfato de dialmidón esterificado con trimetafosfato sódico u oxiclورو fosfórico, fosfato de dialmidón fosfato, fosfato de almidón acetilado, acetato de almidón esterificado con anhídrido acético, acetato de almidón esterificado con acetato de vinilo, adipato de dialmidón acetilado, glicerol de dialmidón acetilado, glicerina de almidón, hidroxipropil almidón, hidroxipropil dialmidón glicerina, fosfato de hidroxipropildicarbonato, hidroxipropil dialmidón glicerol, octenil succinato sódico de almidón, almidón oxidado acetilado, hidroxietil celulosa.

Las cargas son sustancias inactivas que se añaden a los fármacos con el fin de manejar cantidades mínimas de principios activos. Los ejemplos de cargas son agua, manitol, almidón pregelatinizado, almidón, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, fosfato cálcico dibásico dihidrato, fosfato cálcico, carbonato cálcico, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, goma xantana, goma arábiga o cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos adecuados de antioxidantes son metabisulfito sódico, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido maleico, ascorbato sódico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido fumárico o galato de propilo. Se prefiere el uso de metabisulfito sódico.

Los acidificantes suelen ser productos químicos inorgánicos que producen o se convierten en ácido. Los ejemplos adecuados son: Cloruro de amonio, cloruro cálcico.

Las sustancias aromáticas y saborizantes adecuadas comprenden sobre todo el aceite esencial que puede usarse para este fin. En general, este término se refiere a los extractos volátiles de plantas o partes de plantas con el respectivo olor característico. Pueden extraerse de plantas o partes de plantas mediante destilación al vapor.

Son ejemplos: Aceites esenciales, respectivamente sustancias aromáticas de salvia, clavos, manzanilla, anís, anís estrellado, tomillo, árbol de té, menta piperita, aceite de menta, mentol, cineol, aceite de eucalipto, mango, higos, aceite de lavanda, flores de manzanilla, agujas de pino, ciprés, naranjas, palisandro, ciruela, pasa, cereza, hojas de abedul, canela, limas, pomelo, mandarina, enebro, valeriana, toronjil, limoncillo, palmarosa, arándano rojo, granada, romero, jengibre, piña, guayaba, equinácea, extracto de hoja de hiedra, arándano americano, caqui, melones, etc., o mezclas de los mismos, así como mezclas de mentol, aceite de menta y anís estrellado o mentol y aroma de cereza.

Estas sustancias aromáticas o saborizantes pueden incluirse en un intervalo del 0,0001 al 10 % en peso

(particularmente en una composición), preferido del 0,001 al 6 % en peso, más preferido del 0,001 al 4 % en peso, lo más preferido del 0,01 al 1 % en peso, con respecto a la composición total. En función de la aplicación o de un caso concreto puede resultar ventajoso usar cantidades diferentes.

- 5 Los edulcorantes adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende, pero no se limita a, manitol, glicerol, acesulfamo potásico, aspartamo, ciclamato, isomalt, isomaltitol, sacarina y sus sales sódicas, potásicas y cálcicas, sucralosa, alitamo, taumatina, glicirrizina, dihidrochalcona de neohesperidina, glucósidos de esteviol, neotamo, sal de aspartamo-acesulfamo, maltitol, el jarabe de maltitol, lactitol, xilitol, eritritol.

10 Ejemplos

Todos los experimentos de granulación se llevaron a cabo con un jarabe de topinambur fermentado (TopinVet®, Mühldorfer Nutrition AG, Mühldorf/Inn, Alemania) que tiene la siguiente composición:

- 15 el 70 % de sustancia seca soluble; el 71 % de masa seca total; el 1 % de ácido total; el 60 % de hidratos de carbono totales, que tiene el 5 % de inulina, el 42 % de fructooligosacáridos, el 8 % de sacáridos, el 4 % de fructosa, el 1 % de glucosa; 38 g/kg de ceniza bruta; 46 g/kg de proteína bruta; 2,2 g/kg de fibra bruta; < 1 g/kg de aceites brutos; 0,06 mg/100 g de vitamina A; 0,95 mg/100 g de vitamina B1; 0,3 mg/100 g de vitamina B2; 6,2 mg/100 g de niacina; 20 mg/100 g de vitamina C; contenido de humedad del 30 %. Minerales en mg/100 g en la sustancia orgánica: 2013
20 de potasio, 50 de magnesio, 123 de calcio, 12 de hierro, 546 de fósforo, 13 de sodio, 3 de nitrato. Olor neutro.

La granuladora era una granuladora de alta cizalla Lödige MGT 250 (Lödige, Paderborn, Alemania).

Ejemplo 1:

- 25 10 kg de celulosa microcristalina (MCC; Avicel® PH-102; DFE pharma, Goch, Alemania) se proporcionó en el lecho mixto del granulador de alta cizalla a temperatura ambiente y presión atmosférica. La velocidad de mezcla se fijó en 60 rpm. A continuación se añadió una primera porción (3 l) del jarabe de topinambur fermentado. La temperatura del lecho mixto se fijó ahora en 35 °C. Cuando se alcanzó esta temperatura se puso en marcha el homogeneizador.
30 Cuando se alcanzó la homogeneidad de la mezcla (evaluada mediante control a simple vista), se añadió la siguiente porción (1 l) del jarabe de topinambur fermentado. Después de aprox. 3 minutos se alcanzó de nuevo la homogeneidad. Esta adición escalonada del jarabe de topinambur fermentado se repitió hasta que la mezcla contenía un total de 10 l de jarabe de topinambur fermentado. Después de la homogeneización final el granulado resultante se transportó al lecho de secado. La temperatura del lecho de secado se ajustó en 35 °C. La fase de secado continuó
35 hasta que el contenido de agua del granulado fue menos del 4 % en peso (después de aprox. 3 horas). El contenido de agua se evaluó con una balanza de humedad residual por infrarrojos (Mettler-Toledo MA 960; Mettler-Toledo GmbH, Giessen, Alemania). El resultado fue un granulado homogéneo de fluidez libre.

Ejemplo 2:

- 40 La configuración experimental del Ejemplo 1 se mantuvo en su mayor parte pero se modificaron los siguientes parámetros del proceso: La velocidad de mezcla del impulsor se fijó en 100 rpm. La primera porción del jarabe de topinambur fermentado fue de 2 l, todas las porciones posteriores de 500 ml. La temperatura del lecho mixto era de 38 °C. En esta configuración la homogeneización se alcanzó después de aprox. 2,5 min, respectivamente. La
45 temperatura del lecho de secado se fijó en 30 °C. Por lo tanto, el tiempo de la fase de secado fue de aprox. 4 horas. El granulado resultante es macroscópicamente similar al del Ejemplo 1.

Ejemplo 3:

- 50 La configuración experimental del Ejemplo 1 se mantuvo en su mayor parte pero se modificaron los siguientes parámetros del proceso: La velocidad de mezcla del impulsor se fijó en 40 rpm. La primera porción del jarabe de topinambur fermentado era 3 l, todas las porciones posteriores 500 ml. La temperatura del lecho mixto era de 30 °C. En esta configuración la homogeneización se alcanzó después de aprox. 4 min, respectivamente. La temperatura del lecho de secado se fijó en 40 °C. El tiempo de la fase de secado fue de aprox. 3 horas. El granulado resultante es
55 macroscópicamente similar al de los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4:

- 60 El granulado resultante del Ejemplo 1 se analizó para su tamaño de partículas mediante análisis por tamiz (Retsch GmbH, Haan, Alemania). Resultó que prácticamente todas las partículas (al menos > 95 %) estaban en un intervalo de tamaño de 0,5 mm a 2 mm de diámetro. La distribución del tamaño de las partículas era sorprendentemente muy homogénea.

Ejemplo 5:

- 65 Tres gallinas leghom (aprox. 2 años de edad) se mantuvieron al aire libre en un gallinero vallado (aprox. 2 m x 2 m)

sobre un suelo arenoso sólido durante dos días. Se les dio su alimentos convencional y además 20 g del granulado de topinambur del Ejemplo 1 (10 g cada día), esparcido por el suelo. Pudo observarse que las tres gallinas escogían los gránulos de topinambur indistintamente de sus gránulos de alimento convencional. A la mañana siguiente, respectivamente, casi todos los gránulos de topinambur fueron comidos por las gallinas. No pudieron observarse reacciones adversas.

5

REIVINDICACIONES

1. Granulado de topinambur de flujo libre, caracterizado por un contenido mínimo del 30 % de hidratos de carbono en peso, un mínimo del 20 % en peso de aglutinante sólido insoluble en agua y un contenido de agua de menos del 4 % en peso, en donde la proporción en peso entre el aglutinante sólido insoluble en agua y el contenido de hidratos de carbono global está en el intervalo de 3:1 a 2:3.
2. El granulado de topinambur de flujo libre de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por un contenido mínimo del 40 % de hidratos de carbono por peso.
3. El granulado de topinambur de flujo libre de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por un tamaño de partícula de 0,5 mm a 2 mm de diámetro.
4. Proceso para producir un granulado de topinambur de flujo libre como se define en la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
 - a) Proporcionar un granulador de alta cizalla que comprenda un lecho mixto, una entrada al lecho mixto, medio de calefacción para el lecho mixto, un mezclador, un homogeneizador, un lecho de secado y medio de calentamiento del lecho de secado,
 - b) Rellenar un aglutinante sólido insoluble en agua apto para la granulación en el lecho mixto del granulador de alta cizalla a temperatura ambiente y presión atmosférica,
 - c) Hacer funcionar la mezcladora a una velocidad de mezcla de 40 rpm a 120 rpm,
 - d) Añadir una primera porción de jarabe de topinambur al lecho mixto sin poner en marcha el homogeneizador, en donde la proporción entre el aglutinante sólido insoluble en agua y el jarabe de topinambur total está en el intervalo de 3:1 a 2:3 (p/v), y la primera porción del jarabe de topinambur total cuenta como el 20 % - 30 % (v/v) del jarabe de topinambur total,
 - e) Ajustar la temperatura del lecho mixto en el intervalo de 5 °C a 40 °C,
 - f) Iniciar el homogeneizador a una velocidad de 60 rpm,
 - g) Añadir porciones adicionales del jarabe de topinambur en porciones del 1 % al 15 % (v/v) del jarabe de topinambur total hasta que se añada el jarabe de topinambur total, en donde una porción posterior del jarabe de topinambur se añade una vez alcanzada la homogeneidad de la mezcla,
 - h) Transportar el granulado al lecho de secado y
 - i) Secar el granulado a una temperatura comprendida de 10 °C a 40 °C hasta que el contenido de agua del granulado sea menos del 4 % en peso, caracterizado porque el proceso no requiere una etapa de humectación con un líquido de granulación, un gas vehículo, la adición de excipientes, un tratamiento enzimático del jarabe de topinambur y porque no se realiza ninguna etapa de calentamiento de la mezcla de granulación.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el aglutinante sólido insoluble en agua es celulosa microcristalina o tierra de diatomeas.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la relación en peso entre el aglutinante sólido insoluble en agua y el jarabe de topinambur es de 1:1.
7. Uso del granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un aditivo alimentario en ganadería.
8. Uso del granulado de topinambur de flujo libre de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el ganado se selecciona de un grupo que comprende aves de corral, pollos, gansos, patos, pavos, conejos, cerdos, terneros y vacas.
9. Uso del granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un suplemento dietético prebiótico.
10. Uso del granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una composición antifúngica.
11. Uso del granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un agente de diagnóstico para medir la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular.
12. El granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en medicina.
13. El granulado de topinambur de flujo libre para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la profilaxis

y el tratamiento de fracturas óseas, heridas de la piel, hinchamiento, dolor, síndrome metabólico, toxicidad hepática inducida por metotrexato, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, osteoporosis y micosis así como en la profilaxis de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer epitelial.

- 5 14. Composición farmacéutica, que comprende el granulado de topinambur de flujo libre como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un excipiente.
- 10 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de fracturas óseas, heridas de la piel, hinchamiento, dolor, síndrome metabólico, toxicidad hepática inducida por metotrexato, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, osteoporosis y micosis así como en la profilaxis de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer epitelial.