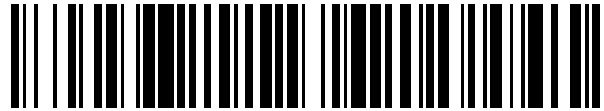


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 682**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/202** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007** **E 07729358 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2026791**

54 Título: **Suplemento para madres**

30 Prioridad:

**23.05.2006 EP 06114360**

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

**23.09.2013**

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)  
Avenue Nestlé 55  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**HASCHKE, FERDINAND y  
KRATKY, ZDENEK**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 423 682 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).

## DESCRIPCION

## Suplemento para madres

- 5 Esta invención se refiere a un suplemento nutritivo para mujeres embarazadas para reducir el riesgo de obesidad del bebé en la vida posterior.

## Antecedentes de la invención

- 10 La literatura científica sugiere que el suplemento de fórmula para niños pequeños con los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), el ácido docosahexaenoico (DHA, omega 3), y el ácido araquidónico (ARA, omega 6), pueden tener muchos beneficios saludables para el niño. En verdad se ha demostrado que en los bebés prematuros que reciben DHA y ARA, tanto si los reciben además de la leche materna como si los reciben en fórmulas para bebés conteniendo LC-PUFA, dichos bebés demuestran mejores capacidades cognitivas, mejor agudeza visual y mejores habilidades motoras cuando se los compara con bebés prematuros no suplementados. El cuadro para los bebés nacidos a término es menos claro. Se han publicado algunos estudios mostrando beneficios de la suplementación similares a los mostrados con bebés prematuros, pero otros estudios no han encontrado ningún efecto con la suplementación.

- 20 Se ha sugerido que estos resultados conflictivos con bebés prematuros podrían ser debidos a la influencia del estatus materno de los LC-PUFA. El DHA en particular se acumula de preferencia a otros ácidos grasos en el feto, en el último trimestre del embarazo. En el nacimiento prematuro, este período no dura los tres meses completos y puede esperarse que la respuesta del bebé prematuro a la suplementación con DHA debería notarse. Un bebé nacido en el término, sin embargo, tendría el beneficio del suplemento materno durante los últimos tres meses de gestación y, asumiendo que el suplemento hubiera sido el adecuado, podría esperarse que en el momento del nacimiento tendría el adecuado estatus de DHA, o cercano al adecuado.

- 30 Sin embargo, en el mundo desarrollado por lo menos, existe una preocupación cada vez más creciente sobre los efectos fisiológicos de una dieta rica en grasas saturadas que favorecen los precursores de los omega 6 LC - PUFA como por ejemplo el ARA a expensas de los precursores del omega 3 LC - PUFA como por ejemplo el DHA sobre el ratio fisiológico omega 6 : omega 3, en general. En particular, existe la preocupación de que las mujeres embarazadas que comen una dieta normal Western pueden no ser capaces de suministrar al feto los suficientes precursores del omega 3 para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo para sintetizar el DHA. Por esta razón se ha propuesto por ejemplo en la patente WO 2003/017945, desarrollar una gama de suplementos para mujeres embarazadas, que contienen DHA con ARA y varias vitaminas y minerales. Se reivindica que tomando estos suplementos se podría beneficiar la salud tanto de la madre como del bebé. Han sido establecidos ejemplos de posibles beneficios para el bebé no nacido, entre los que se incluyen el crecimiento y desarrollo optimizado del sistema nervioso y una mayor ganancia en el peso del feto.

- 40 El predominio de la obesidad en los adultos, adolescentes y niños ha aumentado rápidamente, y la investigación para identificar métodos para prevenir el sobrepeso y la obesidad en los niños se considera de la mayor importancia para la salud pública. El sobrepeso y la obesidad en la niñez es un fenómeno relativamente reciente que ya afecta a más de 15 millones de niños de menos de 5 años en todo el mundo. Casi el 30% de adolescentes y niños de los Estados Unidos y entre el 10 y el 30% de los niños de Europa pueden ser clasificados como teniendo sobrepeso u obesidad. Se ha sugerido que el rápido crecimiento durante los primeros cuatro meses de vida puede estar asociado con el desarrollo del sobrepeso o la obesidad más tarde en la vida y que el margen de ganancia de peso en las primeras pocas semanas de vida puede ser particularmente importante.

- 50 Recientemente, se ha focalizado la atención sobre el posible papel de los LC-PUFA en el desarrollo y tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Por ejemplo, la patente WO 2004/012727 describe un método para disminuir el apetito de un mamífero, el cual comprende la administración por vía entérica de los LC-PUFA omega 3 al mamífero. Ruzickova et al., (Lipids. 2004 Dec;39 (12): 1177-85) documenta el aumento del efecto antiadipogénico de los EPA / DHA durante el desarrollo de la obesidad y sugiere que los EPA / DHA podrían reducir la acumulación de grasa en el cuerpo limitando tanto la hipertrofia como la hiperplasia de las células grasas.

- 55 Sin embargo, Lauritzen L. et al., (Maternal fish oil supplementation in lactation and growth during the first 2,5 years of life) ("Suplemento de aceite de pescado a la madre durante la lactancia y desarrollo los primeros 2,5 años de vida"). *Pediatr Res.* 2005 Aug; 58 (2): 235-42) realizaron una prueba al azar sobre madres después del parto. Las mujeres se designaron al azar para tomar un suplemento de aceite de pescado (rico en LC-PUFA omega 3, como por ejemplo el DHA) ó aceite de oliva. El suplemento se tomó desde los 0 hasta los 4 meses de la lactancia. 122 niños fueron estudiados, de los cuales 70 fueron seguidos hasta los 30 meses. El BMI (masa corporal) de los niños se midió al nacimiento y a los 2, 4, 9 y 30 meses de edad. Los resultados mostraron que el BMI de los niños en el grupo del aceite de pescado era mayor que el BMI de los niños en el grupo del aceite de oliva a partir de los 9 meses de edad.

Existe por lo tanto una necesidad de proporcionar métodos alternativos para controlar el riesgo del sobrepeso y la obesidad, particularmente durante la niñez.

5 Resumen de la invención

Los inventores han efectuado un estudio investigando el efecto de un suplemento oral diario que contenía una concentración del fosfolípido DHA en las células rojas de la sangre, en mujeres embarazadas a las 37 semanas de gestación, y si una ingesta oral diaria de DHA tiene influencia sobre las concentraciones de DHA en la leche materna o/y los fosfolípidos de las células rojas de la sangre en la madre y/o en el niño durante la lactancia. Durante este estudio se descubrió sorprendentemente que el peso y el índice de la masa corporal de los niños en el grupo suplementado con DHA a la edad de 21 meses era significativamente inferior al peso del índice de la masa corporal de los niños del grupo que no habían recibido el DHA.

15 En consecuencia un primer aspecto de la presente invención proporciona el empleo del ácido docosahexaenoico en la fabricación de una composición para la administración a una mujer embarazada en por lo menos el tercer trimestre del embarazo y, después del parto, al bebé recién nacido durante un período no superior a los tres meses para la reducción del riesgo del desarrollo de sobrepeso u obesidad del bebé en la infancia y/o en la próxima niñez.

20 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el empleo del ácido docosahexaenoico en la fabricación de una composición para la administración a una mujer embarazada para la reducción del riesgo de desarrollo de sobrepeso u obesidad del bebé en la infancia y/o en la próxima niñez.

25 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el empleo del ácido docosahexaenoico en la fabricación de una composición para la administración a una mujer embarazada para promover el desarrollo de una masa corporal sin grasa del bebé en la infancia y/o en la próxima niñez.

30 La invención se extiende a la reducción del riesgo de obesidad de un bebé en la infancia y/o en la próxima niñez, proporcionando a una mujer embarazada en necesidad de la misma, una composición que contiene una cantidad terapéutica de ácido docosahexaenoico.

35 La invención se extiende además a la promoción del desarrollo de la masa corporal sin grasa de un bebé en la infancia y/o en la próxima niñez, proporcionando a una mujer embarazada en necesidad de la misma, una composición que contiene una cantidad terapéutica de ácido docosahexaenoico.

Si la suplementación con DHA se continúa después del parto, la composición puede ser o bien administrada al bebé vía alimentación con la leche materna, o puede ser administrada directamente al bebé.

40 Descripción detallada de la invención

En esta especificación, los siguientes términos tienen el siguiente significado:

45 "índice de masa corporal" ó "BMI" significa el ratio entre el peso en kilos dividido por la altura en metros, elevada al cuadrado.

"infancia y próxima niñez" significan los primeros seis años de vida

"sobrepeso" se define como un BMI entre 25 y 30

50 "obesidad" se define como un BMI superior a 30

Todas las referencias en tantos por ciento son tantos por ciento en peso, a no ser que se estipule otra cosa.

55 La dosis diaria de DHA para una mujer embarazada es de preferencia entre 100 y 500 miligramos, con mayor preferencia entre 200 y 400 miligramos. La cantidad de DHA en la composición puede seleccionarse en consecuencia en función de si se pretende que se consuma una vez al día o con mayor frecuencia. Por ejemplo una composición que se pretenda que se consuma una vez al día, puede contener 200 miligramos de DHA.

60 Fuentes adecuadas de DHA incluyen el aceite de pescado y la biomasa obtenida del cultivo de un microorganismo adecuado como por ejemplo el *Cryptocodium cohnii*. La composición se administra de preferencia durante el embarazo, para formar unas reservas maternas de DHA, aunque la suplementación en el segundo trimestre y más particularmente en el tercer trimestre se cree que es particularmente ventajosa. De manera similar, la suplementación puede continuar después del nacimiento, bien sea vía consumo continuado de la composición por la madre si el bebé ha de ser alimentado con leche materna, o bien sea vía administración de DHA al bebé, por

ejemplo, incluyendo el DHA en la fórmula infantil empleada para alimentar al bebé. Un contenido adecuado de DHA en la fórmula infantil oscila entre un 0,2 y un 0,8% en peso del total de ácidos grasos de la fórmula.

En una versión, la composición es una composición nutritiva. La composición puede ser una fórmula nutricionalmente completa, un suplemento nutritivo, un producto para alimentación como por ejemplo un producto lácteo, una bebida enfriada o auto estable, o una sopa, un suplemento dietético, un substitutivo de la comida o una barra nutricional, por ejemplo.

Una fórmula completa nutritiva para emplear de acuerdo con la invención puede comprender una fuente de proteínas. Puede emplearse cualquier proteína dietética adecuada, por ejemplo, proteínas animales (como por ejemplo proteínas de la leche, proteínas de la carne y proteínas del huevo); proteínas vegetales (como por ejemplo la proteína de soja, la proteína de trigo, la proteína de arroz, y la proteína de guisante); mezclas de aminoácidos libres, o combinaciones de los mismos. Las proteínas de la leche como por ejemplo la caseína y el suero, y las proteínas de la soja son particularmente preferidas. La composición puede contener también una fuente de hidratos de carbono y una fuente de grasa.

Si la fórmula incluye una fuente de grasa, además del DHA, la fuente de grasa contiene de preferencia desde un 5% hasta un 40% de la energía de la fórmula, por ejemplo desde un 20% hasta un 30% de la energía. Un perfil adecuado de grasas puede ser obtenido empleando una mezcla de aceite de canola, aceite de maíz y ácido oleico superior del aceite de girasol.

Puede añadirse a la fórmula una fuente de hidratos de carbono. Esta adición proporciona de preferencia desde un 40% hasta un 80% de la energía de la fórmula. Puede emplearse cualquier hidrato de carbono adecuado, por ejemplo la sucrosa, la lactosa, la glucosa, la fructosa, los sólidos del jarabe de maíz, las maltodextrinas, y mezclas de los mismos. La fibra dietética puede añadirse también, si se desea. La fibra dietética pasa a través del intestino delgado sin ser digerida por las enzimas y funciona como un agente natural para aumentar el volumen, y como laxante. La fibra dietética puede ser soluble o insoluble y en general, una mezcla de los dos tipos es la preferida. Las fuentes adecuadas de fibra dietética incluyen la soja, el guisante, la avena, la pectina, la goma guar, la goma arábica, los fructooligosacáridos, los galacto-oligosacáridos, la sialil-lactosa y los oligosacáridos derivados de las leches animales. Una mezcla preferida de fibras es una mezcla de inulina con fructo-oligosacáridos de cadena más corta. De preferencia, cuando la fibra está presente, el contenido de fibra está entre 10 y 40 gramos/litro de la fórmula consumida.

La fórmula puede contener también minerales y micronutrientes como por ejemplo trazas de elementos y vitaminas de acuerdo con las recomendaciones de las instituciones gubernamentales como por ejemplo el USRDA. Por ejemplo, la fórmula puede contener por dosis diaria, uno o más de los siguientes micronutrientes en los márgenes que se citan: desde 300 hasta 500 miligramos de calcio, desde 50 hasta 100 miligramos de magnesio, desde 150 hasta 250 miligramos de fósforo, desde 5 hasta 20 miligramos de hierro, desde 1 hasta 7 miligramos de zinc, desde 0,1 hasta 0,3 miligramos de cobre, desde 50 hasta 200 µg de yodo, desde 5 hasta 15 µg de selenio, desde 1000 hasta 3000 µg de beta caroteno, desde 10 hasta 80 miligramos de vitamina C, desde 1 hasta 2 miligramos de vitamina B1, desde 0,5 hasta 1,5 miligramos de vitamina B6, desde 0,5 hasta 2 miligramos de vitamina B2, desde 5 hasta 18 miligramos de niacina, desde 0,5 hasta 2,0 µg de vitamina B12, desde 100 hasta 800 µg de ácido fólico, desde 30 hasta 70 µg de biotina, desde 1 hasta 5 µg de vitamina D, desde 3 hasta 10 IU de vitamina E.

Puede añadirse una cepa bacteriana probiótica a la fórmula. Un ejemplo de una cepa adecuada es el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

Si se desea, pueden incorporarse uno o más emulsionantes de calidad alimenticia a la fórmula; por ejemplo los ésteres del ácido diacetil tartárico de mono- y diglicéridos, la lecitina y los mono- y diglicéridos. Pueden incluirse sales similarmente adecuadas y estabilizadores.

La fórmula se administra de preferencia por vía entérica, por ejemplo en forma de un polvo o concentrado líquido para la reconstitución con leche o agua, un producto sólido o una bebida lista-para-beber.

La fórmula puede prepararse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, puede prepararse mezclando juntamente la proteína, la fuente de hidratos de carbono y la fuente de grasas incluyendo el DHA en proporciones adecuadas. Si se emplean, los emulsionantes pueden incluirse en este punto. Las vitaminas y minerales pueden añadirse en este punto, pero habitualmente se añaden después de haber experimentado la degradación térmica. Cualesquiera vitaminas lipofílicas, emulsionantes, y similares, pueden ser disueltos en la fuente de grasas antes del mezclado. El agua, de preferencia agua que ha sido sometida a la ósmosis inversa, puede mezclarse a continuación para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua es conveniente que sea aproximadamente desde 50 °C hasta aproximadamente 80°C para ayudar a la dispersión de los ingredientes. Pueden emplearse los licuefactores

comercialmente disponibles para formar la mezcla líquida. La mezcla líquida se homogeneiza a continuación, por ejemplo en dos etapas.

La mezcla líquida puede a continuación tratarse térmicamente para reducir las cargas bacterianas, calentando rápidamente la mezcla líquida a una temperatura en el margen de aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 150 °C durante aproximadamente desde 5 segundos hasta 5 minutos, por ejemplo. Esto puede efectuarse mediante inyección de vapor, por autoclave o por un intercambiador de calor; por ejemplo un intercambiador de calor de placa.

A continuación, la mezcla líquida puede ser enfriada desde aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 85 °C; por ejemplo mediante enfriamiento flash. La mezcla líquida puede a continuación homogeneizarse de nuevo; por ejemplo en dos etapas desde aproximadamente 10 MPa hasta aproximadamente 30 MPa, en la primera etapa y desde aproximadamente 2 MPa hasta aproximadamente 10Pa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada puede a continuación enfriarse más para añadir cualquier componente sensible al calor; como por ejemplo vitaminas y minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se ajustan convenientemente en este punto.

Si se desea, para producir una fórmula en polvo, la mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato adecuado de secado, como por ejemplo un secador por pulverización o un secador por congelación y se convierte en polvo. El polvo debe tener un contenido en humedad inferior a aproximadamente un 5% en peso.

Si se desea, para producir una fórmula líquida, la mezcla homogeneizada se carga de preferencia asépticamente en un recipiente apropiado para precalentar la mezcla homogeneizada (por ejemplo desde aproximadamente 75 hasta 85 °C) y a continuación se inyecta vapor a la mezcla homogeneizada hasta alcanzar la temperatura desde aproximadamente 140 hasta 160 °C; por ejemplo hasta aproximadamente 150 °C. La mezcla homogeneizada puede enfriarse a continuación, por ejemplo mediante enfriamiento flash, a una temperatura desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 85°. La mezcla homogeneizada puede a continuación homogeneizarse, enfriarse más hasta aproximadamente la temperatura ambiente y cargarse en envases. Un aparato adecuado para efectuar una carga aséptica de esta naturaleza puede adquirirse comercialmente. La composición líquida puede estar en forma de una fórmula lista para alimentar, con un contenido en sólidos desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 14% en peso, o puede estar en forma de un concentrado, habitualmente con un contenido en sólidos desde aproximadamente un 20 hasta aproximadamente un 26% en peso.

En otra versión, un producto alimenticio convencional como por ejemplo un yogurt, un cereal para desayuno, puede enriquecerse con el DHA.

Todavía en otra versión, puede prepararse un suplemento que contiene DHA en una cantidad suficiente para lograr el efecto deseado en un individuo. Este suplemento puede estar en forma de comprimidos, de cápsulas, de pastillas o en forma de un líquido, por ejemplo. El suplemento puede contener además hidrocoloides de protección (por ejemplo, las gomas, las proteínas, los almidones modificados), los aglutinantes, los agentes formadores de película, los agentes/materiales para encapsulación, los materiales de pared/revestimiento, los compuestos para matrices, los revestimientos, los emulsionantes, los agentes tensioactivos, los agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), los adsorbentes, los agentes de soporte, los agentes de carga, los co-compuestos, los agentes dispersantes, los agentes humectantes, los auxiliares de procesado (disolventes), los agentes fluidificantes, los agentes enmascarantes del gusto, los agentes para aumentar el peso, los agentes gelificantes, los agentes formadores de gel, los antioxidantes y los antimicrobianos. El suplemento puede contener también aditivos y auxiliares farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo pero sin limitar, el agua, la gelatina de cualquier origen, las gomas vegetales, el ligninsulfonato, el talco, los azúcares, el almidón, la goma arábiga, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles, los agentes saborizantes, los conservantes, los estabilizantes, los agentes emulsionantes, los tampones, los lubricantes, los colorantes, los agentes humectantes, los agentes de carga, y similares.

Además, el suplemento puede contener un material de carga orgánico o inorgánico, adecuado para la administración oral o entérica, así como vitaminas, minerales, elementos de trazas y otros micronutrientes de acuerdo con las recomendaciones de las instituciones gubernamentales como por ejemplo la USRDA. Por ejemplo, el suplemento puede contener uno o más de los siguientes micronutrientes en los márgenes que se citan: desde 300 hasta 500 miligramos de calcio, desde 50 hasta 100 mmiligramos de magnesio, desde 150 hasta 250 miligramos de fósforo, desde 5 hasta 20 miligramos de hierro, desde 1 hasta 7 miligramos de zinc, desde 0,1 hasta 0,3 miligramos de cobre, desde 50 hasta 200 µg de yodo, desde 5 hasta 15 µg de selenio, desde 1000 hasta 3000 µg de betacaroteno, desde 10 hasta 80 miligramos de vitamina C, desde 1 hasta 2 miligramos de vitamina B1, desde 0,5 hasta 1,5 miligramos de vitamina D6, desde 0,5 hasta 2 miligramos de vitamina B2, desde 5 hasta 18 miligramos de niacina, desde 0,5 hasta 2,0 µg de vitamina D12, desde 100 hasta 800 µg de ácido fólico, desde 30 hasta 70 µg de biotina, desde 1 hasta 5 µg de vitamina D, desde 3 hasta 10 IU de vitamina E.

La invención se ilustra a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos

## Ejemplo 1

Un ejemplo de un suplemento nutritivo líquido estable para emplear de acuerdo con la presente invención es como sigue:

	Por 100 kilocalorías	Por 100 gramos listos para beber	Por porción (190 mililitros)
Energía (kilocalorías)	100	65	130
Grasa (gramos)	0,92	0,60	1,20
DHA (miligramos) (de aceite de pescado)	200	130	260
Proteína (gramos)	3,54	2,30	4,60
Hidratos de carbono (gramos)	19,4	12,60	25,2
Fibra dietética (gramos)	3,62	2,35	4,70
Minerales			
Sodio (miligramos)	51	33	66
Potasio (miligramos)	238	155	310
Cloruro (miligramos)	123	80	160
Calcio (miligramos)	308	200	400
Fósforo (miligramos)	162	105	210
Magnesio (miligramos)	58,0	38	76
Selenio (µgramos)	7,7	5,0	10,0
Vitaminas			
Beta caroteno (µgramos)	1600	1050	2100
Vitamina D (µgramos)	3,8	2,50	5,0
Vitamina E (IU)	4,6	3,0	6,0
Vitamina C. (miligramos)	38	25	50
Vitamina B1 (miligramos)	1,2	0,75	1,5
Vitamina B2 (miligramos)	1,3	0,85	1,7
Niacina (miligramos)	12	8	16
Vitamina B6 (miligramos)	1,1	0,7	1,4
Acido fólico (µgramos)	310	200	400
Vitamina B12 (µgramos)	1,2	0,75	1,5
Biotina (µgramos)	54	35	70
Elementos de trazas			
Hierro (miligramos)	12	7,5	15
Yodo (µgramos)	150	100	200
Cobre (miligramos)	0,20	0,13	0,26
Zinc (miligramos)	3,8	2,5	5,0

5

## Ejemplo 2

En este ejemplo se compara el efecto de la administración de un suplemento nutritivo que incluye DHA, a mujeres embarazadas, con el efecto de la administración del mismo suplemento, pero sin el DHA, a un grupo comparable de mujeres embarazadas, sobre la evolución del peso y masa corporal de sus niños.

Se efectuó una prueba clínica en un único centro, de doble ciego al azar, controlada, en la Klinik für Geburtsmedizin, Charité (Clínica para Obstetricia, La Caridad), Campus Virchow Klinikum, Berlin, Alemania. El estudio se efectuó de acuerdo con los principios y reglas establecidas en la Declaration of Helsinki ("Declaración de Helsinki") (corregida). Se reclutaron un total de 144 mujeres caucásicas, adultas, saludables, no fumadoras, en la semana 20<sup>a</sup> a la 22<sup>a</sup> de embarazo, dispuestas a dar el pecho durante al menos 3 meses, y se asignaron a uno de tres grupos de tratamiento. Los individuos de todos los tres grupos recibieron un suplemento nutritivo diario siendo la única diferencia el contenido del suplemento, a saber:

- grupo 1: suplemento (vitaminas, minerales)
- grupo 2: suplemento (vitaminas, minerales + prebiótico)
- grupo 3: suplemento (vitaminas, minerales + prebiótico + DHA como por ejemplo 1)

Todos los suplementos se suministraron en forma de un líquido autoestable conteniendo por porción 4,6 gramos de proteína y 25 gramos de hidratos de carbono, vitaminas y minerales. Además, el suplemento para los grupos 2 y 3 contenía 3,8 gramos por porción de una mezcla de fructo-oligosacáridos de cadena corta y de cadena larga obtenidos por hidrólisis de la inulina, y el suplemento para el grupo 3 contenía 0,26 gramos de DHA por porción. En todos los grupos se suministraron por día, 190 mililitros del suplemento, que liberaron 120 kcal para los grupos 1 y 2, y 130 kcal para el grupo 3. El suplemento se siguió tomando durante el resto del embarazo y durante los primeros tres meses de la lactancia.

30

Todos los suplementos fueron suministrados al hospital completamente a ciegas diferenciándose únicamente por tres diferentes colores de la etiqueta. El código del color era solamente conocido por el fabricante.

- 5 El consumo diario de los suplementos se registró por los sujetos en un cuaderno. Cada seis semanas se confirmó la conformidad mediante una llamada telefónica y el registro del consumo fue llevado al hospital en cada visita. No se tomó ningún otro suplemento nutritivo durante el período del estudio.

Entre otros, se midieron los siguientes resultados:

- 10 Concentración del fosfolípido DHA en las células rojas de la sangre en mujeres embarazadas en la semana 37 de embarazo y en bebés de 1 y 3 meses de edad.  
 Concentración de DHA en la leche del pecho de madres lactantes, tres meses después del alumbramiento  
 Valores antropométricos (longitud, peso, BMI y circunferencia de la cabeza) de los bebés a los uno, tres y veintiún meses de edad.

- 15 De las 144 madres embarazadas enroladas en la prueba, 116 bebés permanecieron en el estudio hasta la edad de 3 meses y 69 bebés hasta la edad de 21 meses.

Se descubrió que la concentración de DHA, como % del total de ácidos grasos a los 3 meses en la leche del pecho materno, en los sujetos del grupo 1, fue de 0,25 (+/- 0,10) comparada con la de 0,26 (+/- 0,13), y 0,50 (+/- 0,19) en los sujetos del grupo 2 y del grupo 3, respectivamente. El efecto del tratamiento fue significativo en el grupo 3 comparado con los grupos 1 y 2. La concentración de DHA en las células rojas de la sangre (% del total de ácidos grasos) a los 3 meses en bebés del grupo 1, fue de 7,49 (+/- 2,00) comparado con 6,88 (+/- 2,76) en el grupo 2, y 9,79 (+/- 2,21) en el grupo 3. De nuevo, los efectos del tratamiento fueron significativamente diferentes. Además, el ratio omega 6 : omega 3 en las células rojas de la sangre de las mujeres en los grupos 1 y 2 fue de 2 : 1 comparado con 1,55 : 1 para las mujeres del grupo 3. De manera similar, el ratio omega 6 : omega 3 en la leche materna de las mujeres en los grupos 1 y 2 fue también de 2 : 1 comparado con 0,85 : 1 para la leche materna de las mujeres en el grupo 3, y el ratio omega 6 : omega 3 en las células rojas de la sangre de los bebés en los grupos 1 y 2 a los 3 meses de edad fue de 2,4 : 1 comparado con 1,6 : 1 para los bebés de las mujeres en el grupo 3 a la misma edad.

En el momento del nacimiento los valores antropométricos fueron casi idénticos en todos los grupos. Pero un efecto dependiente significativamente del tiempo fue observado para los bebés del grupo 3 en el peso ( $p = 0,049$ ) y BMI ( $p = 0,044$ ), cuando teniendo en cuenta el sexo, la edad gestacional y cronológica del bebé, la educación de la madre, paridad, BMI, ganancia de peso gestacional y alimentación con leche materna. Después de controlar todas las variables influenciadas, se encontró que los niños con una edad de 21 meses del grupo 3 tenían un peso significativamente menor (0,6 kg menos,  $p = 0,006$ ) y BMI (0,77 menos,  $p = 0,031$ ) que los niños en los grupos 1 y 2 mientras que la circunferencia de la cabeza era significativamente más grande en el grupo 3 y la longitud era similar en todos los grupos. Como la longitud del cuerpo es un indicador reconocido para la masa corporal sin grasa, puede por lo tanto decirse que los niños del grupo 3 tenían un peso y un BMI inferior a los de los niños de los grupos 1 y 2, pero tenían una masa corporal sin grasa de una longitud similar a los niños de los grupos 1 y 2.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Empleo del ácido docosahexaenoico en la fabricación de una composición para la administración a una mujer embarazada, durante por lo menos el tercer trimestre del embarazo y, después del parto, al bebé recién nacido, durante un período no superior a los tres meses, para reducir el riesgo del desarrollo de sobrepeso u obesidad del bebé en la infancia y/o en la temprana niñez.
- 10 2. El empleo de la reivindicación 1, en donde, la composición es administrada después del parto al bebé, vía la leche materna.
- 15 3. El empleo de la reivindicación 1, en donde la composición es administrada después del parto, directamente al bebé.
- 20 4. El empleo del ácido docosahexaenoico en la fabricación de una composición para la administración a una mujer embarazada para reducir el riesgo de desarrollo de sobrepeso u obesidad del bebé en la infancia y/o en la temprana niñez.
- 25 5. El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición contiene desde 100 hasta 500 miligramos de ácido docosahexaenoico por dosis diaria.
- 30 6. El empleo de la reivindicación 2, en donde la composición comprende adicionalmente desde 2 hasta 8 gramos de fibra dietética por dosis diaria.
- 35 7. El empleo de la reivindicación 6, en donde la fibra dietética es una mezcla de fructo-oligosacáridos de cadena corta y de cadena larga, producidos por hidrólisis de la inulina.
- 40 8. El empleo de la reivindicación 2, en donde la composición comprende adicionalmente uno o más de los siguientes micronutrientes en los márgenes que se citan: desde 300 hasta 500 miligramos de calcio, desde 50 hasta 100 miligramos de magnesio, desde 150 hasta 250 miligramos de fósforo, desde 5 hasta 20 miligramos de hierro, desde 1 hasta 7 miligramos de zinc, desde 0,1 hasta 0,3 miligramos de cobre, desde 50 hasta 200 µg de yodo, desde 5 hasta 15 µg de selenio, desde 1000 hasta 3000 µg de beta caroteno, desde 10 hasta 80 miligramos de vitamina C, desde 1 hasta 2 miligramos de vitamina B1, desde 0,5 hasta 1,5 miligramos de vitamina B6, desde 0,5 hasta 2 miligramos de vitamina B2, desde 5 hasta 18 miligramos de niacina, desde 0,5 hasta 2,0 µg de vitamina B12, desde 100 hasta 800 µg de ácido fólico, desde 30 hasta 70 µg de biotina, desde 1 hasta 5 µg de vitamina D, desde 3 hasta 10 IU de vitamina E.
9. El empleo de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende adicionalmente una cepa bacteriana probiótica.
10. El empleo de la reivindicación 9, en donde la cepa bacteriana probiótica es el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.