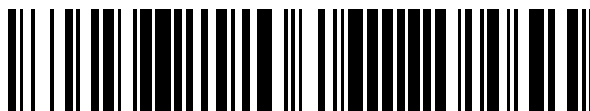


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 747**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08716883 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2129386**

54 Título: **Probióticos para reducir el riesgo de obesidad**

30 Prioridad:

28.03.2007 EP 07105072

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

26.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ISOLAURI, ERIKA y
SALMINEN, SEPPO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 462 747 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

Probióticos para reducir el riesgo de obesidad

5 Ámbito de la invención

Esta invención se refiere a la administración pre- y/o post-natal de bacterias probióticas a un bebé, capaces de fomentar con la invención la microflora intestinal bifidogénica temprana y reducir el riesgo del bebé de desarrollar obesidad en estadios posteriores de la vida, dichas bacterias probióticas son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

10 Antecedentes de la invención

La preponderancia de la obesidad y sobrepeso en los adultos, niños y adolescentes ha aumentado rápidamente durante los últimos 30 años en Estados Unidos y a nivel global continúa creciendo. La definición clásica del sobrepeso y la obesidad se basa en el porcentaje de grasa corporal o, en fechas más recientes, en el índice de masa corporal o BMI. El BMI se define como el cociente del peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros. Dado que el sobrepeso y la obesidad están ganando preponderancia en todos los grupos de edad, es inevitable que aumente también el número de mujeres embarazadas que tengan sobrepeso o sean obesas. Ya es sabido que las mujeres con sobrepeso o mujeres obesas tienen un mayor riesgo durante el embarazo de desarrollar la diabetes gestacional (también llamada diabetes gravidarum). La hiperglucemia materna puede traducirse en bebés de mayor talla corporal y mayor masa grasa y dichos bebés son propensos de por sí a desarrollar la obesidad y diabetes en etapas posteriores de la niñez o de la vida adulta. Además, la investigación reciente sugiere que las mujeres obesas que, de por sí tienen una tolerancia normal a la glucosa, dan a luz bebés que tienen una mayor masa grasa, que las mujeres que no son obesas.

El incremento de la evidencia científica sugiere que los bebés que son hijos de madres con sobrepeso o de madres obesas corren un mayor riesgo de tener sobrepeso o de ser obesos en etapas posteriores de la vida que los niños, cuyas madres no tienen sobrepeso ni están obesas. Esta predisposición parece ser mayor cuando los dos progenitores están afectados. Los niños de menos de 5 años con sobrepeso y obesidad se cifran actualmente en 18 millones a nivel mundial. Casi el 30% de los niños y adolescentes de EE.UU. y entre el 10 y el 30% de niños europeos tienen sobrepeso o están obesos.

La obesidad se considera en general el resultado de la combinación de una ingestión excesiva de energía y un modo de vida sedentario. Evidentemente, estos factores son importantes. Sin embargo, en años más recientes se ha sugerido que también pueden intervenir en ella la inflamación sistémica de baja intensidad y la situación subóptima de los microorganismos de la fauna intestinal (Fantuzzi, G. "Adipose tissue, adipokines, and inflammation", *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 911-919, 2005. Backhed, F., Ding, H., Wang, T., y col., "The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 15718-15723, 2004).

Los meta-análisis recientes han llegado a la conclusión de que la lactancia lleva asociada una probabilidad reducida en un 13-22% de sobrepeso o de obesidad durante la infancia y que la duración la lactancia es inversamente proporcional al riesgo de sobrepeso (Owen, C.G., Martin, R.M., Whincup, P.H., Smith, G.D., Cook, D.G., "Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence", *Pediatrics* **115**, 1367-1377, 2005; Arenz, S., Ruckerl, R., Koletzko, B., von Kries, R., "Breast-feeding and childhood obesity: a systemic review", *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **28**, 1247-1256, 2004; Harder, T., Bergmann, R., Kallischnigg, G., Plagemann, A., "Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis", *Am. J. Epidemiol.* **162**, 397-403, 2005).

50 Está claro que existe la necesidad de proporcionar métodos que permitan afrontar el riesgo de sobrepeso y obesidad, en especial durante la niñez.

Resumen de la invención

55 La alteración de los microorganismos intestinales, en especial durante el período crítico de maduración de la primera infancia, ya se ha relacionado con el desarrollo de estados patológicos inflamatorios, por ejemplo la alergia. Se ha sugerido también una posible relación entre obesidad y asma. En conjunto, estas consideraciones han llevado a los inventores presentes a investigar la posibilidad de una relación entre microorganismos intestinales de los bebés y el posterior aumento de peso de estos niños.

60 Durante un estudio de seguimiento y prospección de probióticos en enfermedades alérgicas (descrito con mayor detalle por Kalliomäki y col., "Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial", *Lancet* **357**, 1076 - 1079, 2001), los inventores presentes han encontrado de modo sorprendente que el peso y el índice de masa corporal de niños de 4 años que han recibido los probióticos son menores que los de los niños, que han recibido un placebo.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos para la fabricación de un medicamento o composición nutritiva terapéutica para reducir el riesgo de desarrollo de la obesidad de las etapas posteriores de la vida del bebé, dichas bacterias probióticas son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

La invención abarca un método para reducir el riesgo de un bebé de desarrollar la obesidad en etapas posteriores de su vida, proporcionando a un bebé que lo necesite las bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos, dichas bacterias probióticas son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos en una composición nutritiva para reducir el riesgo de desarrollo de sobrepeso de un bebé en las etapas posteriores de su vida, dichas bacteria son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

Sin desear asumir ninguna teoría, los inventores creen que las diferencias, desviaciones y/o aberraciones de los microorganismos intestinales, en especial en lo referente a la proporción de las bifidobacterias presentes, pueden ser los precursores del desarrollo del sobrepeso y la obesidad. De modo específico, la implantación temprana de microorganismos fuertemente bifidogénicos puede proporcionar protección contra el posterior desarrollo del sobrepeso y obesidad. Debe notarse que, en el caso del bebé amamantado, las bifidobacterias forman la base de los microorganismos que constituyen del 60 al 90 % del total de bacterias del intestino infantil. La lactancia fomenta además el desarrollo de una barrera intestinal, que junto con la dominación bifidobacteriana conduce a una mejor absorción y, por tanto, a un mejor aprovechamiento de la nutrición ingerida.

Los microorganismos intestinales desempeñan un papel importante en la hidrólisis de los oligosacáridos y polisacáridos indigeribles, convirtiéndolos en monosacáridos absorbibles y en la activación de la lipoproteína-lipasa por acción directa sobre el epitelio vellosos. Además, en los últimos años se ha demostrado que la leche humana contiene no solo oligosacáridos, sino también bifidobacterias. Al mismo tiempo, los estudios genómicos han puesto de manifiesto de modo convincente que las bifidobacterias presentes en el intestino de los bebés amamantados, por ejemplo el *Bifidobacterium longum*, están especialmente equipados para utilizar como nutrientes los oligosacáridos de la leche materna. El *Bifidobacterium longum* está adaptado además a las condiciones del intestino grueso, en el que tiene lugar la recolección de energía a partir de hidratos de carbono de absorción lenta.

Descripción detallada de la invención

En esta descripción, los términos siguientes tienen los significados que se definen a continuación:

“índice de masa corporal” o “BMI” significa el cociente del peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros.

“microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos” en el caso de bebés de hasta 12 meses de edad significan los microorganismos intestinales dominados por las bifidobacterias, por ejemplo el *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, y *Bifidobacterium longum* con exclusión de poblaciones apreciables de especies del tipo clostridios y estreptococos y que en general son comparables a las que se encuentran en los bebés amantados con leche materna.

“bebé” significa un niño de una edad inferior a 12 meses.

el “sobrepeso” se define como el adulto que tiene un BMI entre 25 y 30.

“obeso” se dice del adulto que tiene un BMI mayor que 30.

“probiótico” significa preparaciones celulares microbianas o componentes de células microbianas que tienen un efecto beneficioso en la salud o el bienestar del hospedante (Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y. y col., “Probiotics: how should they be defined”, Trends Food Sci. Technol. 10107-10, 1999).

Todas las referencias expresadas en porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa.

Las bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos se administran al bebé por lo menos durante los dos primeros meses de vida. Con preferencia, pueden administrarse también a la mujer embarazada por lo menos durante dos meses antes del parto y pueden administrarse después del parto al bebé recién nacido por lo menos durante dos meses. Después del parto, la administración puede realizarse a través de la madre lactante o bien directamente al bebé recién nacido.

Las bacterias probióticas de la invención son de la cepa de bacterias de ácido láctico *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 suministrado entre otros por la empresa Valio Oy de Finlandia con el nombre comercial LGG o el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. Puede utilizarse una mezcla adecuada de bacterias probióticas de ácido láctico y bifidobacterias. Otras cepas de bifidobacterias apropiadas según la invención incluyen al *Bifidobacterium lactis* CNCM 1-3446, suministrado entre otros por la empresa Christian Hansen de Dinamarca con el nombre comercial de Bb12, el *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 suministrado por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con el nombre comercial de BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* suministrada por Danisco con el nombre comercial de Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* suministrado con el nombre comercial de M-16V y la cepa de *Bifidobacterium breve* suministrada por el Institut Rosell (Lallemand) con el nombre comercial de R0070.

Una dosis diaria conveniente de bacterias probióticas se sitúa entre 10^5 y 10^{11} unidades formadoras de colonias (cfu), con mayor preferencia entre 10^7 y 10^{10} cfu.

Las bacterias probióticas pueden administrarse como suplemento no solo a la mujer embarazada antes del parto, sino también a la madre después del parto, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, pastillas, goma de mascar o líquido. El suplemento puede contener además hidrocoloides protectores (por ejemplo gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes o ligantes, agentes filmógenos, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/vaina, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, sustratos, cargas de relleno, compuestos complementarios, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de proceso (disolventes), agentes reológicos, agentes enmascarantes del sabor, agentes de carga, agentes gelificantes, agentes formadores de geles, antioxidantes y antimicrobianos. El suplemento puede contener además los aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, que incluyen, pero no se limitan a: agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, lignosulfonato, talco, azúcares, almidón, goma arábica, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, cargas de relleno y similares. En todos los casos, estos componentes adicionales se elegirán en función de su idoneidad para el supuesto receptor.

Como alternativa, las bacterias probióticas pueden administrarse a las mujeres embarazadas en forma de composición nutritiva terapéutica. La composición puede ser una fórmula nutritivamente completa.

Una fórmula nutritivamente completa según la invención para la administración a mujeres embarazadas puede contener una fuente de proteínas. Puede utilizarse cualquier proteína alimentaria adecuada, por ejemplo las proteínas animales (por ejemplo proteínas de la leche, proteínas de la carne y proteínas de los huevos); proteínas vegetales (por ejemplo proteínas de soja, proteínas de trigo, proteínas de arroz y proteínas de guisantes); mezclas de aminoácidos libres; o combinaciones de los mismos. Son preferidas en especial las proteínas de la leche, por ejemplo la caseína y el suero, y las proteínas de la soja. La composición puede contener además una fuente de hidratos de carbono y una fuente de grasa.

Si la fórmula incluye una fuente de grasas además del DHA, la fuente de grasas aportará con preferencia del 5 % al 40 % de la energía de la fórmula; por ejemplo del 20% al 30% de la energía. Puede obtenerse un perfil graso adecuado empleando una mezcla de aceite de colza modificada (canola), aceite de maíz y aceite de girasol con alto contenido de ácido oleico.

Puede añadirse a la fórmula una fuente de hidratos de carbono, que puede aportar con preferencia del 40 % al 80 % de la energía de la fórmula. Puede utilizarse cualquier hidrato de carbono, por ejemplo sucrosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrinas y mezclas de los mismos. Si se desea puede añadirse también fibra alimentaria. Las fibras alimentarias pasan por el intestino delgado sin digerirse por acción de las enzimas y actúa como agente hinchante natural y como laxante. Las fibras alimentarias pueden ser solubles o insolubles y en general es preferida una mezcla de los dos tipos. Las fuentes adecuadas de fibras alimentarias incluyen la soja, guisantes, avena, pectina, goma guar, goma arábica, fructooligosacáridos, galacto-oligosacáridos, sialil-lactosa y oligosacáridos derivados de leches animales. Una mezcla preferida de fibras es una mezcla de inulina con fructooligosacáridos de cadena corta. Si está presente la fibra, entonces su contenido se situará con preferencia entre 2 y 40 g/l de la fórmula a consumir, con mayor preferencia entre 4 y 10 g/l.

La fórmula puede contener también sales minerales y micronutrientes, por ejemplo oligoelementos y vitaminas con arreglo a las recomendaciones de los organismos gubernamentales, por ejemplo las USRDA (United States Recommended Daily Allowances). Por ejemplo, la fórmula puede contener en cada dosis diaria uno o varios de los siguientes micronutrientes en los intervalos indicados: de 300 a 500 mg de calcio, de 50 a 100 mg de magnesio, de 150 a 250 mg de fósforo, de 5 a 20 mg de hierro, de 1 a 7 mg de cinc, de 0,1 a 0,3 mg de cobre, de 50 a 200 µg de yodo, de 5 a 15 µg de selenio, de 1000 a 3000 µg de beta-carotenos, de 10 a 80 mg de vitamina C, de 1 a 2 mg de vitamina B1, de 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6, de 0,5 a 2 mg de vitamina B2, de 5 a 18 mg de niacina, de 0,5 a 2,0 µg de vitamina B12, de 100 a 800 µg de ácido fólico, de 30 a 70 µg de biotina, de 1 a 5 µg de vitamina D, de 3 a 10 IU de vitamina E.

Si se desea pueden incorporarse a la fórmula uno o dos emulsionantes de calidad alimentaria; por ejemplo ésteres del ácido diacetiltartárico de mono- y di-glicéridos, lecitina y mono- y di-glicéridos. Pueden incluirse igualmente sales y estabilizantes apropiados.

5 La fórmula puede administrarse con preferencia por vía enteral; por ejemplo en forma de polvo reconstituible con leche o con agua.

10 Las bacterias probióticas pueden administrarse de modo conveniente a bebés en una fórmula infantil. Una fórmula infantil para utilizar según la presente invención puede contener una fuente de proteínas en una cantidad no superior a 2,0 g/100 kcal, con preferencia de 1,8 a 2,0 g/100 kcal. Se cree que el tipo de proteína no es crítico en la presente invención, con la condición de que se cumplan los requisitos mínimos relativos al contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio, aunque es preferido que más del 50 % en peso de la fuente de proteínas sea el suero de la leche. Por consiguiente pueden utilizarse fuentes de proteínas basadas en el suero, la caseína y las mezclas de los mismos al igual que las fuentes de proteínas basadas en la soja. En lo tocante a las proteínas del suero, la fuente de proteínas puede basarse en el suero ácido o en suero dulce o mezclas de los mismos y puede incluir la alfa-lactoalbúmina y la beta-lactoglobulina en cualquier proporción que se desee.

20 Las proteínas pueden ser intactas, hidrolizadas o una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede ser deseable suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas (grado de hidrólisis entre el 2 y el 20%), por ejemplo en el caso de bebés de los que se teme que puedan correr el riesgo de desarrollar alergia a la leche de las vacas. Si se necesitan proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede llevarse a cabo del modo deseado o del modo ya conocido en la técnica. Por ejemplo, puede obtenerse un hidrolizado de proteína de suero por hidrólisis enzimática de la fracción del suero en uno o más pasos. Si la fracción de suero empleada como material de partida está sustancialmente libre de lactosa, entonces se ha encontrado que la proteína sufre un bloqueo de lisina mucho menor durante el proceso de la hidrólisis. Esto permite reducir el grado de bloqueo de la lisina del 15 % en peso de lisina total a menos del 10 % en peso de lisina; por ejemplo aprox. un 7% en peso de lisina, lo cual mejora en gran manera la calidad alimentaria de la fuente de proteínas.

30 La fórmula infantil puede contener una fuente de hidratos de carbono. Puede utilizarse cualquier fuente de hidratos de carbono convencional de las fórmulas infantiles, por ejemplo lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y mezclas de los mismos, aunque la fuente preferida de hidratos de carbono sea la lactosa. Las fuentes de hidratos de carbono aportan con preferencia entre un 35 y un 65 % de la energía total de la fórmula.

35 La fórmula infantil puede contener una fuente de lípidos. La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa apropiado para incluirse en fórmulas infantiles. Las fuentes preferidas de grasas incluyen la oleína de palma, el aceite de girasol con alto contenido de ácido oleico y el aceite de cártamo con alto contenido de ácido oleico. Los ácidos grasos esenciales, el ácido linoleico y el ácido α -linoléico, pueden añadirse también en pequeñas cantidades, al igual que pequeñas cantidades de aceites que contienen grandes cantidades de ácidos araquidónico preformado y ácido docosahexaenoico, por ejemplo aceites de pescado o aceites de origen microbiano. En total, el contenido de grasas se elegirá con preferencia de tal manera que contribuya entre un 30 y un 55 % a la energía total de la fórmula. La fuente de grasas tendrá con preferencia una proporción entre ácidos grasos n-6 y n-3 comprendida entre 5:1 y 15:1; por ejemplo entre 8:1 y 10:1.

45 La fórmula infantil puede contener también todas las vitaminas y sales minerales que se consideran esenciales para la dieta diaria y en cantidades significativas en sentido nutritivo. Ya se han establecido los requisitos mínimos para ciertas vitaminas y sales minerales. Los ejemplos de sales minerales, vitaminas y otros nutrientes que pueden estar opcionalmente presentes en la fórmula infantil incluye la vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, cinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina y L-carnitina. Los minerales se añaden normalmente en forma de sales. La presencia y las cantidades de sales minerales específicas y otras vitaminas podrán variar en función de la población infantil a tratar.

55 Si fuera necesario, la fórmula infantil puede contener emulsionantes y estabilizantes, por ejemplo lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos y similares.

La fórmula infantil puede contener opcionalmente otras sustancias, que puedan tener un efecto beneficioso, por ejemplo fibras, lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares.

60 Tanto la fórmula infantil y como la fórmula alimentaria o nutritiva antes descritas pueden prepararse por cualquier método adecuado. Pueden prepararse por ejemplo mezclando la proteína, la fuente de hidratos de carbono y la fuente de grasas en proporciones apropiadas. Si se emplean, los emulsionantes pueden incluirse en este momento. Las vitaminas y sales minerales pueden añadirse en este momento, pero normalmente se añaden en una etapa posterior para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina lipófila, emulsionante y similares pueden disolverse en la fuente de grasas antes del mezclado. Para formar una mezcla líquida puede añadirse entonces agua, con preferencia agua que se haya sometida a ósmosis inversa. La temperatura del agua se situará de modo conveniente

entre 50°C y 80°C para facilitar la dispersión de los ingredientes. Pueden utilizarse agentes licuadores comerciales para formar la mezcla líquida. Después se homogeneiza la mezcla líquida; por ejemplo en dos pasos.

5 A continuación puede tratarse la mezcla líquida térmicamente para reducir las cargas bacterianas, para ello se calienta rápidamente la mezcla líquida por ejemplo a una temperatura comprendida entre 80°C y 150°C durante un tiempo comprendido entre 5 segundos y 5 minutos. Esto puede realizarse por inyección de vapor, en un autoclave o con un intercambiador de calor; por ejemplo en un intercambiador de calor de placas.

10 Después puede enfriarse la mezcla líquida entre 60°C y 85°C; por ejemplo por enfriamiento rápido (flash). Seguidamente puede homogeneizarse de nuevo la mezcla líquida; por ejemplo en dos pasos, entre 10 MPa y 30 MPa en el primer paso y entre 2 MPa y 10 MPa en el segundo paso. Después puede seguir enfriándose la mezcla homogeneizada para poder añadir cualquier componente que sea sensible al calor; por ejemplo las vitaminas y las sales minerales. En este momento es conveniente ajustar el pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada.

15 Se transfiere la mezcla homogeneizada a un aparato secador apropiado, por ejemplo un secador de atomización o un secador de liofilización y se convierte en polvo. El polvo debería tener un contenido residual de humedad inferior al 5 % en peso.

20 Las bacterias probióticas elegidas pueden cultivarse por cualquier método apropiado y prepararse por adición a la fórmula alimentaria o infantil, por ejemplo por secado de liofilización o por secado de atomización. Como alternativa, las preparaciones bacterianas pueden ser productos comerciales suministrados por fabricantes especializados, por ejemplo Christian Hansen y Valio ya las fabrican en forma adecuada por adición a los productos alimentarios, por ejemplo fórmulas nutritivas o fórmulas infantiles. Las bacterias probióticas pueden añadirse a la fórmula en una cantidad comprendida entre 10^3 y 10^{12} cfu/g de polvo, con mayor preferencia entre 10^7 y 10^{12} cfu/g de polvo.

25 La invención se ilustrará ahora con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes.

30 Ejemplo 1

A continuación se indica un ejemplo de composición de fórmula infantil adecuada que puede utilizarse en la presente invención.

nutriente	por 100 kcal	por litro
energía (kcal)	100	670
proteína (g)	1,83	12,3
grasa (g)	5,3	35,7
ácido linoleico (g)	0,79	5,3
ácido α -linolénico (mg)	101	675
lactosa (g)	11,2	74,7
sales minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50
Mn (μ g)	8	50
Se (μ g)	2	13
vitamina A (μ g RE)	105	700
vitamina D (μ g)	1,5	10
vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
vitamina K1 (μ g)	8	54
vitamina C (mg)	10	67
vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
niacina (mg)	1	6,7
vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
ácido fólico (μ g)	9	60
ácido pantoténico (mg)	0,45	3
vitamina B12 (μ g)	0,3	2
biotina (μ g)	2,2	15
colina (mg)	10	67

nutriente	por 100 kcal	por litro
Fe (mg)	1,2	8
I (µg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
<i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103	2 · 10 ⁷ cfu/g de polvo, bacterias vivas	

Ejemplo 2

5 En este ejemplo se compara el efecto de administrar el *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 antes del parto a mujeres embarazadas y después del parto a los bebés durante 6 meses en el peso y en el BMI de los niños de 4 años de edad, en las mismas condiciones que las madres y los bebés que solamente reciben placebo, en un ensayo clínico aleatorio, con doble ciego.

10 Las familias se eligen en clínicas prenatales de la ciudad de Turku, Finlandia (población: 170.000) entre febrero de 1997 y enero de 1998. Se agrupan al azar mediante un ordenador un total de 159 mujeres, a las que se administran dos cápsulas de placebo (celulosa microcristalina) ó 10¹⁰ unidades formadoras de colonias del *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 una vez al día durante un período de 2 a 4 semanas antes del parto. Después del parto, las madres lactantes tienen la opción de consumir cápsulas ellas mismas o bien los agentes se mezclan con agua y se administran a los bebés con la cuchara. Ambos modos de administración han generado cantidades comparables de *Lactobacillus rhamnosus* en las heces de los bebés (Majamaa e Isolauri, 1997). Las cápsulas que contienen probióticos y las que contienen placebo tienen aspectos, olores y sabores idénticos. Las cápsulas se consumen durante 6 meses después del parto. Los códigos quedan en poder del fabricante hasta después de haberse recogido y analizado todos los datos. El estudio recibió la aprobación de los Comités de Práctica Ética del Hospital Universitario de Turku y de la Oficina de Salud de la Ciudad de Turku. Los padres de los niños otorgaron el consentimiento por escrito al informe.

25 Se examinan los sujetos después del parto y en las edades de 3, 6, 12, 18, 24 meses y 4 años, anotando su peso y altura. Se calcula el índice de masa corporal (BMI) a los 4 años aplicando los criterios del organismo llamado International Obesity Task Force sobre sobrepeso y obesidad. Estos criterios identifican valores de BMI para cada edad asociados con una predicción de BMI 25 y de 30, respectivamente, para la edad de 18 con el fin de evitar infravalorar el grado de adiposidad en la niñez. Las mediciones antropométricas se realizan en los bíceps, tríceps, regiones subescapular y supraílica y se mide la circunferencia de la región central del brazo.

Resultados

30 Estos resultados se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Mediciones antropométricas de niños de 4 años que han recibido probióticos o placebo durante el período perinatal. Los datos se presentan en forma de valores promedio (desviación estándar, SD)¹.

35

	probióticos		placebo		valor P ²
peso					
kg	17,6	(1,7)	18,1	(2,9)	0,346
% de altura	0,0	(8,5)	3,4	(10,8)	0,075
altura					
cm	106,1	(3,5)	105,3	(5,1)	0,342
puntuación SD	0,4	(0,6)	0,3	(1,1)	0,801
BMI	15,7	(1,3)	16,2	(1,6)	0,052
grasa corporal, %	15,5	(3,6)	15,8	(4,2)	0,679
medidas antropométricas, mm					
bíceps	5,4	(1,8)	5,5	(1,9)	0,582
tríceps	9,2	(2,7)	9,5	(2,4)	0,623
subescapular	5,8	(1,0)	6,2	(2,1)	0,219
supraílica	4,1	(1,1)	4,4	(1,7)	0,312
circunferencias, cm					
centro brazo	17,6	(1,5)	17,4	(1,5)	0,633
centro músculo brazo	14,7	(1,1)	14,5	(1,2)	0,380
¹ N = 42-53 en el grupo del placebo y N = 35-51 en el grupo de probióticos					
² test t de muestras independientes					

Se dividen en dos grupos los sujetos, cuyos datos se recogen en la tabla 1, un grupo es el formado por los sujetos que reciben el probiótico de la invención y el segundo grupo es el formado por los que reciben un placebo. Por estos resultados se puede ver que el BMI medio del grupo de sujetos que reciben el probiótico es inferior al BMI medio del

grupo de los que reciben placebo. Además, otras medidas de la grasa corporal, por ejemplo las medidas antropométricas, son menores en el grupo de sujetos que reciben probióticos, lo cual es lógico y consistente.

5 Sin embargo, por el informe de este estudio publicado en la revista The Lancet puede verse que algunos sujetos de ambos grupos desarrollan enfermedades atópicas. Como ya es sabido que el desarrollo de enfermedades atópicas puede estar asociado con el crecimiento medido en altura y aumento total de peso (véase, por ejemplo Laitinen y col., "Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years", British Journal of Nutrition 94, 565-574, 2005), se evalúan los datos de nuevo, incluyendo esta vez solamente las mediciones correspondientes a los niños sanos. Los resultados se recogen en la tabla 2.

10 Tabla 2. Mediciones antropométricas de niños de 4 años que han recibido probióticos o placebo durante el período perinatal. Se incluyen únicamente los niños sin eccema atópico. Los datos se presentan en forma de valores promedio (desviación estándar, SD)¹.

	probióticos		placebo		valor P ²
peso					
kg	17,8	(1,9)	18,2	(3,6)	0,616
% de altura	1,6	(9,3)	4,4	(12,7)	0,301
altura					
cm	105,7	(3,3)	104,7	(6,4)	0,464
puntuación SD	0,3	(0,8)	0,3	(1,3)	0,838
BMI	15,9	(1,5)	16,4	(1,9)	0,221
grasa corporal, %	16,1	(3,0)	16,9	(4,6)	0,526
medidas antropométricas, mm					
bíceps	5,7	(2,1)	6,2	(2,4)	0,445
tríceps	9,5	(2,8)	10,0	(2,7)	0,482
subescapular	5,8	(1,0)	6,7	2,6)	0,088
suprailíaca	4,1	(1,0)	4,9	(2,1)	0,119
circunferencias, cm					
centro brazo	17,9	(1,5)	17,6	(1,9)	0,538
centro músculo brazo	15,0	(1,1)	14,5	(1,1)	0,236
¹ N = 21-28 en el grupo del placebo y N = 23-36 en el grupo de probióticos					
² test t de muestras independientes					

15 De la tabla 2 se puede deducir también para los niños sanos que no solo el BMI medio de los sujetos que reciben los probióticos, sino también otras mediciones de la grasa corporal, por ejemplo las medidas antropométricas, son menores en forma consistente que las medidas correspondientes a los sujetos que no reciben los probióticos.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos para la fabricación de un medicamento o composición nutritiva terapéutica destinada a reducir el riesgo de desarrollo de obesidad en las etapas posteriores de la vida del niño, dichas bacterias son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.
- 10 2. El uso de bacterias probióticas capaces de fomentar el desarrollo de microorganismos intestinales bifidogénicos tempranos en una composición nutritiva para reducir el riesgo de desarrollo de sobrepeso en las etapas posteriores de la vida del niño, dichas bacterias son de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.
- 15 3. El uso de reivindicación 1 ó 2, en el que el medicamento o la composición nutritiva se administra a una mujer embarazada por lo menos durante dos semanas antes del parto y, después del parto, al bebé durante por lo menos 2 meses.
- 20 4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento o la composición nutritiva se administra al bebé por lo menos durante 6 meses después del parto.
- 25 5. El uso de la reivindicación 3 ó 4, en el que, después del parto, se administran las bacterias probióticas al bebé a través de la madre lactante.
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que la composición nutritiva terapéutica o la composición nutritiva es una fórmula infantil.
7. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento contiene entre 10^5 y 10^{10} cfu de bacterias probióticas en cada dosis diaria.
- 30 8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que la composición nutritiva terapéutica o la composición nutritiva contiene entre 10^3 y 10^{12} cfu/g de composición (peso seco).