

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 949**

51 Int. Cl.:

A23L 33/135 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A61K 31/047 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2015** **PCT/EP2015/068192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016** **WO16020491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2015** **E 15750350 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3177154**

54 Título: **Mioinositol y probióticos y su uso para prevenir el exceso de peso en niños pequeños lactantes**

30 Prioridad:

08.08.2014 EP 14180403

05.06.2015 EP 15170915

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

24.04.2020

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)

Entre-deux-Villes

1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

SILVA ZOLEZZI, IRMA;

MACE, CATHERINE;

BUDIN, FLORENCE;

GODFREY, KEITH MALCOLM;

BAKER, PHILIP NEWTON y

CHONG, YAP SENG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 755 949 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

Mioinositol y probióticos y su uso para prevenir el exceso de peso en niños pequeños lactantes

Sector técnico

La invención, se refiere a mioinositol y probióticos y a su uso para mejorar la composición corporal de un niño pequeño lactante, de una forma particular, para prevenir o evitar el exceso de peso y / o para incrementar el % de la masa magra de un niño pequeño lactante.

Antecedentes

Una composición corporal insuficiente en la infancia, tal como, por ejemplo, la consistente en un exceso de peso corporal y / o un % de masa corporal magra disminuida, puede tener efectos a largo plazo en la salud o en el bienestar de un sujeto, tal como, por ejemplo, un mamífero, tal como un humano, un gato o un perro. De una forma particular, una composición corporal insuficiente en la infancia, de una forma particular, un exceso de peso y / o un % de masa corporal magra disminuida, puede encontrarse asociada con un estatus de peso elevado, más tarde en la vida, lo cual, a su vez, puede ser un factor de riesgo para una variedad de condiciones o trastornos inmediatos o a largo plazo, tal como, por ejemplo, la diabetes del tipo II, una enfermedad cardiovascular y una apoplejía.

Lamentablemente, el número de niños pequeños lactantes los cuales tienen una composición corporal insuficiente, de una forma particular, los niños pequeños lactantes los cuales tienen un exceso de peso y / o un % de masa corporal magra disminuida, se está incrementando de una forma global. Debido al predominio incrementante y debido a los problemas de salud y del bienestar los cuales se encuentran asociados, las acciones dirigidas a solucionar este problema, se consideran como siendo un desafío clave de la salud pública.

Correspondientemente en concordancia, existe una necesidad en cuanto al hecho de encontrar vías para mejorar la composición corporal, en la infancia, existiendo, de una forma particular, una necesidad en cuanto al hecho de evitar o prevenir el desarrollo del exceso de peso corporal y / o de mejorar el % de masa corporal magra en los niños pequeños lactantes. El uso de probióticos para reducir el riesgo del desarrollo del sobrepeso u obesidad de un niño pequeño lactante, más tarde, en la vida, se da a conocer en el documento de patente estadounidense US 2010 / 0 111 915. Croze et al, J. Nutr. Biochem. 2013; 24: 457- 466, reportaron sobre un rol preventivo de un tratamiento crónico con mioinositol en la acreción de tejido adiposo blanco, y una mejora en la sensibilidad a la insulina, en ratones hembra.

De una forma sorprendente, los inventores han encontrado el hecho de que, una administración en útero de una combinación de mioinositol y probióticos, puede tener como resultado una composición corporal mejorada en un niño pequeño lactante, de una forma particular, los inventores han encontrado el hecho de que, la administración en el útero de una combinación de mioinositol y probióticos, puede tener como resultado un menor peso corporal y un mayor % de masa magra en un niño pequeño lactante.

Hay una evidencia creciente la cual sugiere el hecho de que, el entorno medioambiental intrauterino, puede jugar un rol clave en la composición corporal de un bebé, y es a través de ello que la modificación del entorno medioambiental intrauterino, puede afectar a la fisiología de la descendencia, incluyendo a la composición corporal de la descendencia en cuestión. Sin embargo, no obstante, una gran cantidad de factores, pueden afectar al entorno medioambiental intrauterino, y no se sabe cuáles factores específicos son significativos para este efecto.

Resumen de la invención

La invención, se expone en la reivindicaciones y ésta, se refiere al mioinositol y probióticos para su uso para prevenir o evitar el exceso de peso corporal de un niño pequeño lactante, en donde, los citados mioinositol y probióticos, se administran de una forma simultánea, por separado o secuencialmente a dicho bebé, en el útero, y de una forma opcional, también, después del nacimiento en donde, los citados probióticos, comprenden una combinación de Lactobacillus y Bifidobacterium, y donde, el Lactobacillus es la cepa Lactobacillus rhamnosus GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y el Bifidobacterium lactis BB12, es la cepa depositada como CNCMI-3446. Los inventores han descubierto el hecho de que, la administración en el útero de una combinación de mioinositol y probióticos, puede dar como resultado un menor peso corporal y un mayor porcentaje de masa magra en un niño pequeño lactante o bebé. Correspondientemente en concordancia, el mioinositol y probióticos, pueden utilizarse para mejorar la composición corporal de un niño pequeño lactante o bebé, de una forma particular, para prevenir o evitar el exceso de peso corporal y / o para incrementar el % de masa corporal magra de un niño pequeño lactante.

Los citados mioinositol y probióticos pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente a dicho bebé, en el interior del útero. La administración en cuestión, puede llevarse a cabo vía la adre embarazada. Dicha administración puede continuarse, de una forma opcional, después del nacimiento. La

administración al bebé, después del nacimiento, puede llevarse a cabo directamente al bebé y / o vía la madre, en la leche materna de dicha madre. La administración después del nacimiento puede continuar, por ejemplo, hasta que el niño pequeño lactante o bebé tenga 12 meses de edad.

El probiótico de la invención, comprende una combinación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, consistiendo, de una forma particular, el *Lactobacillus*, en la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y / o el *Bifidobacterium lactis* BB12, cepa ésta la cual se encuentra depositada como CNCM 1-3446.

Si el mioinositol y los probióticos se administran en el útero y opcionalmente después del nacimiento vía la leche materna de la madre en cuestión, entonces, éstos se pueden administrar en una o más composiciones la cuales sean adecuadas para la administración materna, pudiéndose administrar éstas, por ejemplo, en forma de una composición nutricional en polvo, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, una bebida (brebaje), un producto lácteo, una formulación farmacéutica, un producto alimenticio para animales de compañía o domésticos, un nutracéutico, un suplemento nutricional, tal como, por ejemplo, un suplemento nutricional en polvo, por ejemplo, para espolvorearlo o rociarlo sobre productos alimenticios o para disolverlo en un medio acuoso, tal como, por ejemplo, agua, jugo o leche.

Si después del nacimiento, el mioinositol y los probióticos se administran directamente al niño pequeño lactante, éstos pueden entonces administrarse en una o en más composiciones, la cuales sean adecuadas para su consumo por parte de un niño pequeño lactante, tal como, por ejemplo, en forma de una fórmula infantil, en forma de una composición para niños lactantes la cual se pretenda agregar, o diluida con HM (leche materna humana, de sus siglas, en idioma inglés correspondientes a human milk), tal como, por ejemplo, un fortificante HM (fortificante de la leche materna humana), y / o alimentos destinados al consumo por parte de niños pequeños lactantes, bien ya sea solos, o bien en combinación con HM (leche materna humana).

Puede resultar ventajoso el hecho de que, el mioinositol y los probióticos, se administren de una forma simultánea, por separado o secuencialmente, con una o más de las vitaminas B2, vitamina B12, vitamina B6 y vitamina D. Dichas vitaminas tienen una serie de efectos beneficiosos para la salud, los cuales se encuentran asociados con éstas, y de una forma particular, se cree que la administración materna de una o más de estas vitaminas, puede afectar a la adiposidad o al riesgo de obesidad en un bebé o niño pequeño lactante. El mioinositol y los probióticos se pueden administrar en cualquier dosis la cual sea efectiva. Sin embargo, las dosis particularmente efectivas pueden ser las consistentes en 0,2 a 5 mg de mioinositol, de 10^5 a 10^{12} ufc de probióticos. Las dosis particularmente eficaces de vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina D pueden ser de 0,14 a 14 mg de vitamina B2, de 0,19 a 19 mg de vitamina B6, de 0,26 a 26 µg de vitamina B12, de 1,5 a 100 µg de vitamina D.

El mioinositol y los probióticos se pueden suministrar en un equipo a modo de kit para mejorar la composición corporal de un niño pequeño o bebé, de una forma más particular, para prevenir el exceso de peso y / o aumentar el % de masa magra de un niño pequeño lactante o bebé.

El mioinositol y los probióticos también se pueden usar en la fabricación de una composición para mejorar la composición corporal de un niño pequeño lactante o bebé, de una forma particular para prevenir o evitar el exceso de peso en un niño pequeño lactante o bebé o para aumentar el % de masa corporal magra de un niño pequeño lactante o bebé.

Descripción detallada

En un primer aspecto de la presente invención, se proporcionan el mioinositol y probióticos, los cuales comprenden una combinación de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y cepa *Bifidobacterium lactis* BB12, la cual se encuentra depositada como CNCM 1-3446, para su uso para prevenir o evitar el exceso de peso corporal de un niño pequeño lactante o bebé, en el que, los citados mioinositol y probióticos, se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente a dicho bebé en el útero y opcionalmente, también después del nacimiento.

El término "niño pequeño lactante" o "bebé", tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a un bebé o niño pequeño lactante, de una forma particular, a un bebé humano, y más particularmente a un niño pequeño lactante o bebé humano de 12 meses de edad o menos.

El término "prevenir", tal y como éste se usa en el presente documento, se refiere a la prevención de la aparición, o la reducción del riesgo de la aparición de una afección, tal como, por ejemplo, un exceso de peso en un sujeto.

El término mioinositol, tal como éste se usa en el presente documento, se refiere al mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohexol) y / o a un metabolito del mismo.

En la invención, se puede usar cualquier fuente de mioinositol la cual sea adecuada para la ingestión de la

embarazada.

5 Se puede seleccionar un metabolito de mioinositol, se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en el D-quiro-inositol, el L-quiro-inositol y una combinación de los anteriores. De una forma particular, el metabolito, es el D-quiro-inositol.

10 El término probiótico, tal y como éste se usa en el presente documento, se refiere a bacterias probióticas vivas, bacterias probióticas no replicantes, bacterias probióticas muertas, bacterias probióticas no viables, fragmentos de bacterias probióticas tales como ADN, metabolitos de bacterias probióticas, compuestos citoplasmáticos de bacterias probióticas, materiales de la pared celular de bacterias probióticas, sobrenadantes de cultivo de bacterias probióticas y combinaciones de cualesquiera de los anteriores.

15 De una forma particular, el probiótico, es el consistente en bacterias probióticas vivas, bacterias probióticas no replicantes, bacterias probióticas muertas, bacterias probióticas no viables y cualquier combinación de las mismas. De una forma más particular, el probiótico, es una bacteria probiótica viva.

20 Los probióticos comprenden *Lactobacillus* y / o *Bifidobacterium*, en donde la cepa *Lactobacillus* es la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y la cepa *Bifidobacterium* es la cepa *Bifidobacterium lactis* BB12, la cual se encuentra depositada como CNCM 1-3446. De una forma más particular, los probióticos comprenden una mezcla de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG depositada por el centro Nestle R&D Shanghai Ltd (13 Qiao Nan, Cao An Road, Jiading District, Shanghai 201812, PR China) en el Centro de Colección de Cultivos Microbiológicos Generales de China (CGMCC) y disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724 y de la cepa *Bifidobacterium lactis* BB12 depositada en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM) como CNCM 1-3446. De una forma incluso más particular, los probióticos, consisten en una mezcla de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y la cepa *Bifidobacterium lactis* BB12, la cual se encuentra depositada como CNCM 1-3446.

30 En una forma de presentación, el mioinositol es *cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohehexol y, el probiótico, comprende o consiste en una mezcla de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724 y de la cepa *Bifidobacterium lactis* BB12, depositada como CNCM 1-3446.

35 El mioinositol y los probióticos pueden proporcionarse en un formato que proporcione la liberación sostenida de las citadas vitaminas o uno o más probióticos. Así, de este modo, estos compuestos se pueden consumir con menos frecuencia, mientras que el cuerpo todavía recibe constantemente una cantidad suficiente de éstos.

El mioinositol y los probióticos pueden administrarse en el útero, mediante cualquier medio el cual sea conocido.

40 En una forma de presentación, el mioinositol y los probióticos se administran vía la madre embarazada.

El mioinositol y los probióticos pueden administrarse, después del nacimiento, a un bebé o niño pequeño lactante, mediante cualquier medio conocido, tal como, por ejemplo, vía la madre, vía la leche materna, o directamente al bebé o niño pequeño lactante, tal como, por ejemplo, en una fórmula para bebés o niños pequeños lactantes.

45 En una forma de presentación, el mioinositol y los probióticos se administran al niño pequeño lactante o bebé, vía la leche materna.

50 La administración del mioinositol y los probióticos al niño pequeño lactante o bebé, puede continuar durante cualquier período de tiempo después del nacimiento, por ejemplo, la administración puede continuar hasta que el bebé o niño pequeño lactante, tenga 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 meses de edad.

55 En una forma de presentación, la administración al niño pequeño lactante o bebé continúa, después del nacimiento, hasta que el bebé o niño pequeño lactante en cuestión, tenga 12 meses de edad. Si el mioinositol y los probióticos se administran a un bebé en el útero vía la madre embarazada, y opcionalmente, después del nacimiento, a través de la leche materna, entonces, éstos pueden administrarse a dicha madre o vía la madre embarazada, en una o más composiciones adecuadas para la administración materna, pudiéndose éstas administrar, por ejemplo, en forma de una composición nutricional en polvo, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, una bebida (bebaje), un producto lácteo, una formulación farmacéutica, un producto alimenticio para animales de compañía o domésticos, un nutraceutico, un suplemento nutricional, tal como, por ejemplo, un suplemento nutricional en polvo, por ejemplo, para espolvorearlo o rociarlo sobre alimentos o para disolverlo en un medio acuoso, tal como, por ejemplo, agua, jugo o leche.

65 Si después del nacimiento, el mioinositol y los probióticos se administran directamente al niño pequeño lactante, éstos se pueden entonces administrar en una o más composiciones adecuadas para el consumo de un lactante, tal como, por ejemplo, en forma de una fórmula infantil, de una composición para niños pequeños lactantes, la cual se

pretende agregar la leche materna humana (leche HM), o diluirse con ésta, tal como, por ejemplo, un fortificante de la leche humana (fortificante HM), y / o alimentos destinados a su consumo por parte de niños pequeños lactantes o bebés, bien ya sea solos, o bien ya sea en combinación con la leche materna humana (leche HM).

5 El término "producto alimenticio", tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tipo de producto que pueda ser consumido de manera segura por parte de un humano o animal. Dicho producto alimenticio, puede encontrarse en forma sólida, en forma semisólida o en forma líquida y éste puede comprender uno o más nutrientes, productos alimenticios o suplementos nutricionales. Así, por ejemplo, el producto alimenticio, puede
10 comprender, de una forma adicional, los siguientes nutrientes y micronutrientes: una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de hidratos de carbono, vitaminas y minerales. La composición también puede contener antioxidantes, estabilizantes (cuando éstos se proporcionan en forma sólida) o emulsionantes (cuando éstos se proporcionan en forma líquida).

15 El término "producto alimenticio funcional" tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a un producto alimenticio, el cual proporciona una función adicional que fomenta la salud o la cual previene o evita enfermedades al individuo.

20 Los productos alimenticios y los productos alimenticios funcionales incluyen, por ejemplo, a los productos a base de cereales, yogures u otros productos y barras derivados de la leche.

25 El término "suplemento nutricional", o "suplemento dietético", tal como éstos se usan en el presente documento, se refieren a un producto nutricional, el cual proporciona nutrientes a un individuo, que de otro modo, no podría ser consumido en cantidades suficientes por parte de dicho individuo. Así, por ejemplo, un suplemento nutricional puede incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos.

30 Los suplementos se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de una píldora, una tableta, una pastilla, una cápsula o tableta masticable, una tableta o cápsula, o un suplemento en polvo, el cual, por ejemplo, se pueda disolver en agua o espolvorear o rociar sobre los alimentos. La forma que más se prefiere, es un suplemento en polvo, el cual se pueda disolver en un líquido o espolvorearse o rociarse sobre alimentos, de una forma mayormente preferible, que se pueda disolver en agua. Tales suplementos, proporcionan, de una forma típica, los nutrientes seleccionados, sin representar una porción significativa de las necesidades nutricionales generales del sujeto. Por lo general, éstos no representan más del 0,1 %, del 1 %, del 5 %, del 10 % ó del 20 % de las necesidades diarias de energía del sujeto.

35 El término "productos lácteos", tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a productos alimenticios producidos a partir de animales tales como vacas, cabras, ovejas, yaks (toros domésticos), caballos, camellos y otros mamíferos. Los ejemplos de productos lácteos, son la leche baja en grasa (tal como, por ejemplo, con un porcentaje del 0,1 %, del 0,5 % ó del 1,5% de grasa), la leche descremada, la leche en polvo, la leche entera, los
40 productos lácteos enteros, la mantequilla, el suero de leche (suero lácteo), los productos de suero de leche, la leche descremada, los productos de leche descremada, los productos con un alto contenido de grasa de leche, la leche condensada, la crema fresca, el queso, los helados y los productos de confitería, las bebidas probióticas o las bebidas probióticas del tipo yogur.

45 El término "formulación farmacéutica", tal como ésta se usa en el presente documento, se refiere a una composición la cual comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo, una sustancia química o un fármaco. La formulación farmacéutica, puede encontrarse en forma sólida o en forma líquida y ésta puede comprender por lo menos un agente activo adicional, un portador o soporte, un vehículo, un excipiente o agente auxiliar identificable por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica. La formulación farmacéutica, puede
50 encontrarse en forma de una tableta, de una cápsula, de gránulos (granulado), de una materia en polvo, de un líquido o de un jarabe. El término "producto de bebida", tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a un producto nutricional en forma líquida o en forma semilíquida, el cual pueda consumirse de una forma segura por parte de un individuo.

55 El término "producto alimenticio para animales de compañía o domésticos", tal como éste se usa en el presente documento, se refiere a un producto nutricional destinado al consumo por parte de animales de compañía o domésticos. Un animal de compañía o doméstico, tal como se hace aquí referencia a éste, debe entenderse como un animal seleccionado entre los perros, los gatos, los pájaros, los peces, los roedores, tales como los ratones, las ratas y conejillos de indias, los conejos, etc.

60 Si el mioinositol y los probióticos se administran al bebé en el interior del útero vía la madre embarazada, entonces, éstos se administran de una forma preferible durante un transcurso de tiempo de por lo menos 4 semanas, de una forma preferible, de por menos 8 semanas, de una forma más preferible, de por lo menos 12 semanas, de una forma más preferible, de por lo menos 16 semanas, de una forma más preferible, de por lo menos 20 semanas, de una
65 forma más preferible, de por lo menos 24 semanas, de una forma más preferible, de por menos 28 semanas, de una forma incluso más preferible, de por lo menos 36 semanas durante el embarazo. A medida que los requerimientos

nutricionales aumentan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se prefiere que la administración comprenda la administración durante el tercer trimestre del embarazo y de una forma mayormente preferiblemente, durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

5 Si el mioinositol y los probióticos son para administrarlos a un niño pequeño lactante o bebé, después del nacimiento vía la leche materna, el mioinositol puede entonces administrarse de una forma parcial o completamente durante la totalidad de la lactancia o período de lactancia de la madre.

10 El mioinositol y los probióticos también se pueden administrar previamente al embarazo; Esto puede impactar de una forma positiva el entorno medioambiental intrauterino. El mioinositol y los probióticos pueden administrarse, por ejemplo, a una mujer la cual desee quedarse embarazada, por ejemplo durante por lo menos 1, 2, 3 ó 4 meses antes del embarazo o embarazo deseado.

15 El mioinositol y los probióticos pueden emplearse en cualquier dosis que sea efectiva, la cual proporcione un beneficio en cuanto a lo referente a mejorar la composición corporal de un bebé, de una forma particular, en cuanto a lo referente a prevenir o evitar el exceso de peso o reducir el peso corporal en un niño pequeño lactante o bebé y / o incrementar la masa magra de un niño pequeño lactante o bebé.

20 El término "dosis", tal como éste se usa en el presente documento se refiere a una cantidad diaria la cual se administra a un sujeto.

25 El sujeto puede ser una madre embarazada o una madre vía la cual el mioinositol y los probióticos se administran en el útero al bebé, o por mediación de la leche materna al niño pequeño lactante o bebé, o bien, el sujeto también puede ser el niño pequeño lactante o bebé, al cual se le administran el mioinositol y los probióticos directamente.

Se encuentra al alcance de la persona experta en el arte especializado de la técnica, el hecho de determinar una dosis efectiva. La dosis efectiva puede depender de la forma de administración en el útero, tal como, por ejemplo, vía la madre embarazada, y si la administración al bebé continúa después del nacimiento, ésta se lleven la forma de administración usual después del nacimiento, tal como, por ejemplo, vía la leche materna o directamente al niño pequeño lactante o bebé.

30 Con respecto a mejorar la composición corporal y aumentar el % de masa corporal magra, se puede determinar una dosis efectiva mediante pletismografía por desplazamiento de aire (ADP – [de sus siglas en idioma inglés correspondientes a air displacement plethysmography] -), agua corporal total por dilución de isotópica (TBW – de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a total body water isotope dilution] -), análisis de impedancia eléctrica total del cuerpo (TBEIA – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a total body electrical impedance analysis] -), absorciometría total de rayos X (DXA – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a dual X-ray absorptiometry] -), resonancia magnética (MR – de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a magnetic resonance).

Cualquier dosis que la cual tenga como resultado un aumento en el % de masa corporal magra del niño pequeño lactante o bebé puede considerarse como siendo una dosis efectiva.

45 En cuanto a lo referente a la prevención del exceso de peso, una dosis efectiva, puede ser cualquier dosis la cual disminuya el riesgo de que un niño pequeño lactante o bebé tenga sobrepeso (que tenga exceso de peso). El que un niño pequeño lactante o bebé tenga sobrepeso (tenga exceso de peso) o que éste se encuentra en riesgo de tener sobrepeso (de tener exceso de peso), se puede determinar, por ejemplo, a partir de tablas de crecimiento, tales como las consistentes en las tablas de crecimiento estándar emitidas por la OMS, o calculando su puntuación z de + 2. Un niño pequeño o bebé puede clasificarse como teniendo un exceso de peso o teniendo un riesgo de exceso de peso si éste tiene una puntuación z de +2.

55 Para determinar una dosis efectiva, puede ser necesario comparar a los bebés suplementados en el útero y, opcionalmente, después del nacimiento, y a los bebés no suplementados en el útero y, opcionalmente, después del nacimiento.

60 En una forma de presentación, el mioinositol se administra en una dosis de 0,2 a 5 mg, de 1,5 a 5 mg, de 2 a 4 g, ó de 2 g, y los probióticos, se administran en una dosis de 10^5 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc), o de 10^7 a 10^{11} ufc, de una forma particular, administrándose, dicha dosis a a una madre embarazada o una madre, vía las cuales se administran el mioinositol y los probióticos en el útero o mediante leche materna, al niño pequeño lactante o bebé.

La cantidad o dosis diaria, se puede administrar en su totalidad, de una sola vez, o ésta se puede distribuir en varias administraciones a lo largo del día.

65 En una forma de presentación, la dosis, se reparte en 2 administraciones, repartiéndose ésta, de una forma

particular, en 2 administraciones, una por la mañana y otra por la noche.

En una forma de presentación, el mioinositol y los probióticos, se administran de una forma simultánea, por separado, o secuencialmente, con una o más de las vitaminas B2, B12, B6 y D. Esto puede resultar particularmente ventajoso, debido al hecho de que, dichas vitaminas tienen una serie de efectos beneficiosos para la salud asociados con éstos y, de una forma particular, se cree que, la administración materna de una o más de estas vitaminas, puede afectar la composición corporal de un bebé, en particular la adiposidad de un bebé o el riesgo de obesidad en un bebé.

En una forma de presentación más particular, la vitamina B2, en el caso en el que ésta se use, se administra en una dosis de 0,14 a 14 mg, de 1 a 2,5 mg, de 1,5 a 2 mg ó 1,8 mg; la vitamina B6, en el caso en el que ésta se use, se administra en una dosis de 0,19 a 19 mg, o 2.6 mg; la vitamina B12, en el caso en el que ésta se use, se administra en una dosis de 0,26 a 26 µg, o de 5,2 µg; y la vitamina D, en el caso en el que ésta se use, se administra en una dosis de 1,5 a 100 µg, de 5 a 50 µg ó de 10 µg; de una forma particular, estas dosis se administran a una madre embarazada o una madre, a vía las cuales el mioinositol y los probióticos se administran en el útero, o por mediación o de la leche materna al niño pequeño lactante o bebé.

El mioinositol y los probióticos también se pueden usar, así mismo, en combinación con otras vitaminas y minerales. Por ejemplo, los consistentes en las vitaminas y minerales recomendados por un organismo gubernamental, tal como el USRDA, para la suplementación en el embarazo o durante la lactancia, tal como, por ejemplo, el calcio, el magnesio, el fósforo, el hierro, el zinc, el cobre, el yodo, el selenio, la vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE), tal como por ejemplo el betacaroteno o una mezcla de carotenoides, la vitamina C, la vitamina B1, la niacina, el ácido fólico, la biotina, la vitamina E.

Los siguientes micronutrientes, usados en las cantidades las cuales se facilitan a continuación, pueden ser particularmente útiles cuando éstos se emplean en combinación con el mioinositol y los probióticos de la invención para el uso aquí descrito: de 100 a 2500 mg de calcio, de 35 a 350 mg de magnesio, de 70 a 3500 mg de fósforo, de 2,7 a 45 mg de hierro, de 1,1 a 40 mg de zinc, de 0,1 a 10 mg de cobre, de 22 a 1.100 µg de yodo, de 6 a 400 µg de selenio, de 77 a 3000 µg de vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE) tal como, por ejemplo, en forma de betacaroteno o de una mezcla de carotenoides, de 8,5 a 850 mg de vitamina C, de 0,14 a 14 mg de vitamina B1, de 1,8 a 35 mg de niacina, de 60 a 1000 µg de ácido fólico, de 3 a 300 µg de biotina, de 1,9 a 109 µg de vitamina E; de una forma particular, estas dosis se administran a una madre embarazada o una madre, vía las cuales el mioinositol y los probióticos se administran en el útero o por mediación de la leche materna al niño pequeño lactante.

La combinación de mioinositol y de uno o más probióticos, puede también usarse en combinación con otros ingredientes comúnmente usados, en la forma en la que éste se emplea, tal como, por ejemplo, en forma de una composición, como por ejemplo, un suplemento nutricional en polvo, o un producto alimenticio. Los ejemplos no limitativos de tales ingredientes incluyen a: otros nutrientes, por ejemplo, seleccionados de entre el grupo de lípidos (de una forma opcional, además de DHA y ARA), hidratos de carbono y proteínas, micronutrientes (además de los expuestos anteriormente) o agentes farmacéuticamente activos; aditivos alimentarios convencionales, tales como los antioxidantes, estabilizantes, emulsionantes, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del valor pH, agentes quelantes, colorantes, excipientes, agentes aromatizantes, agentes osmóticos, portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, conservantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, emulsionantes y combinaciones de entre éstos.

No obstante, a pesar de lo anteriormente expuesto, una alta ingesta de grasas durante el embarazo y / o la suplementación materna de PUFA se ha relacionado con un mayor riesgo de una mayor adiposidad en la descendencia. Así, por consiguiente, en una forma particular de presentación, el mioinositol y uno o más probióticos no se usan en combinación con un ácido graso poliinsaturado de cadena larga y / o grasas animales y / o grasas vegetales.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un equipo, a modo de kit, el cual comprende mioinositol y probióticos para administración secuencial, por separado, o simultánea, en donde, el equipo a modo de kit, se usa para prevenir el exceso de peso y / o aumentar el % de masa magra de un niño pequeño lactante o bebé. El equipo a modo de kit, puede comprender, de una forma adicional, cualquier ingrediente opcional con el que se puedan usar mioinositol y probióticos.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona mioinositol y probióticos para su uso en la preparación de una composición para usarse en la fabricación de una composición para prevenir el exceso de peso y / o aumentar el % de masa magra de un niño pequeño lactante o bebé.

En otro aspecto, se proporciona el uso no terapéutico de mioinositol y probióticos para mejorar la composición corporal, de una forma más particular, para prevenir el exceso de peso y aumentar el % de masa corporal magra, en un niño pequeño lactante o bebé, en el que dicho mioinositol y los probióticos se administran de una forma simultánea, por separado o secuencialmente al citado bebé, en el útero y opcionalmente también después del

nacimiento.

5 Los niños pequeños o bebés desnutridos, o aquéllos nacidos de madres infraalimentadas o desnutridas o madres con bajo peso, pueden ser más propensos a sufrir un reducido porcentaje de masa corporal magra. Correspondientemente en concordancia, el mioinositol y los probióticos, pueden ser particularmente beneficiosos para su uso en bebés o niños pequeños de estas madres, para mejorar la composición corporal de dichos bebés, de una forma particular, para mejorar el % de masa corporal magra.

10 Se considera que una mujer, tiene un peso insuficiente, si ésta tiene un IMC (índice de grasa corporal), inferior a 18,5.

Se considera que una mujer, tiene un peso normal, si ésta tiene un IMC de 18,5 a 25.

15 Se puede considerar que una mujer se encuentra infraalimentada o malnutrida, si ésta tiene una circunferencia media del brazo superior, inferior a 21 - 23 cm, de una forma más particular, inferior a 21 cm.

20 Los niños pequeños lactantes o bebés nacidos de madres obesas o madres con sobrepeso o exceso de peso pueden tener más probabilidades de sufrir de exceso de peso. Correspondientemente en concordancia, el mioinositol y los probióticos pueden ser particularmente beneficiosos para su uso en niños pequeños lactantes o bebés de estas madres, para mejorar la composición corporal de dicho niño pequeño lactante o bebé, de una forma particular, para prevenir un aumento de peso excesivo.

25 Una mujer, se considera obesa, si ésta tiene un IMC de más de 30. Una mujer, se considera como teniendo sobrepeso si ésta tiene un IMC de 25 a 30.

Tal como estaría claro para una persona experta en el arte especializado de la técnica, la invención descrita en el presente documento, tiene aspectos tanto terapéuticos como no terapéuticos.

30 A continuación, se facilitan una serie de ejemplos no limitativos, los cuales sirven para ilustrar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

35 Se compraron 80 ratas hembras vírgenes Goto Kakizaki (GK) de 4 - 5 semanas de edad con un peso corporal parecido, de procedencia de Charles River (Francia y EE. UU.), éstas se enjaularon individualmente en una estancia a una temperatura controlada (22 ± 1 °C) con un ciclo de claridad / oscuridad de 12 horas, y éstas se mantuvieron con una dieta de ciclo claro / oscuro, y mantenido con una dieta de roedores en crecimiento AIN-93G (Dietas de investigación, EE. UU., **Tabla 1**).

40 Después de una semana de aclimatación, las ratas GK se dividieron en 4 grupos (n = 20) después de una distribución aleatoria, basada en el valor de glucosa AUC y el peso corporal, y éstas recibieron su tratamiento correspondiente durante un transcurso de tiempo de 10 semanas de la forma que se expone a continuación:

- 45 • Grupo de control: las ratas hembra GK comieron *ad libitum* una dieta AIN-93G + una gelatina de control (**Tabla 2**).
- Grupo Mioinositol: las ratas hembra GK comieron *ad libitum* una dieta AIN93-G suplementada con una dieta de mioinositol (1 g de mioinositol * por 100 g de dieta) + una gelatina de control (**Tabla 2**).
- 50 • Grupo probiótico: las ratas hembras GK comieron *ad libitum* una dieta AIN93-G + una gelatina que contenía 10^9 LPR CFU y 10^9 B. lactis CFU (**Tabla 2**).
- Grupo mezcla: las hembras GK comieron *ad libitum* una dieta AIN93G suplementada con una dieta de mioinositol (1 g de mioinositol por 100 g de dieta) + una gelatina que contenía 10^9 LPR CFU y 10^9 B. lactis CFU (**Tabla 2**).

* Kirsh Pharma

55 A las 15 semanas de edad, las hembras se alojaron con machos Wistar (Charles Rivers, Francia) hasta que se observó un tapón vaginal, lo cual indicaba el día 0,5 de gestación. Las ratas hembra permanecieron con su dieta experimental asignada durante la gestación. Al nacer, sólo se incluyeron en el estudio las presas y sus cachorros por lo menos 8 cachorros con un mínimo de 3 - 4 machos por camada. El número de cachorros en cada camada se limitó a 8, con preferencia a los cachorros machos. Todas las presas, se alimentaron *ad libitum*, con una dieta de roedores en crecimiento AIN-93G (Dietas de investigación, EE. UU., **Tabla 1**), durante el período de lactancia. Los cachorros, permanecieron con su madre hasta la edad de 21 días. Durante este período de tiempo, se les permitió succionar *ad-libitum* de las presas. Luego, se alojaron dos por jaulas y se les alimentó con una dieta AIN93-G de d22 a d53. El peso corporal de la descendencia se midió una vez por semana, la composición corporal se evaluó a los 21 días de edad y todos los animales se sacrificaron a los 100 días de edad.

Tabla 1: Dieta de investigación AIN-93G

Producto # D10012G		g %	Kcal %
Proteínas		20	20,3
Hidratos de carbono		64	63,9
Grasa		7	15,8
	Total Kcal / g		
Ingrediente		3,9	Kcal
Caseína, 30 Mesh		200	800
L-cisteína		3	12
Almidón de maíz		397	1590
Maltodextrina		132	528
Sacarosa		100	400
Celulosa		50	0
Aceite de soja		70	630
t-butilhidroquinona		0,014	0
Mezcla de minerales S10022G		35	0
Mezcla de minerales V10037		10	40
Bitartrato de colina		2,5	0
Total		1000	4000

5

Tabla 2b: Mezcla de vitaminas añadida a AIN-93-G

Ingrediente	g	Cantidad en 10 g
Vitamina A. Acetato (500.000 UI / g)	0,8	4000 UI
Vitamina D3 (100.000 UI / g)	1	1,000 UI
Vitamina E Acetato (500 UI / g)	15	76 UI
Filoquinona	0,075	0,75 mg
Biotina, 1,0 %	2	0,2 mg
Cianocobalamina, 0,1 %	2,5	25 µg
Ácido fólico	0,2	2 mg
Ácido nicotínico	3	30 mg
Pantotenato de calcio	1,6	16 mg
Piridoxina - HCl	0,7	7 mg
Riboflavina	0,6	6 mg
Tiamina HCl	0,6	6 mg
Sacarosa	971,925	
Total	1000	

Tabla 2: Composición de la gelatina experimental

10

	Tratamiento	Control
Gelatina (g)	12	12
Sacarina (mg)	0,06	0,06
Probiótico (g)*	7,7	0
Mezcla de maltodextrina (g)	0	8,12
TS + agua (ml)	80,92	80,92
Total (ml)	99,96	99,96
*Premezcla con un contenido de 2,53 E + 10 ufc/g de Lactobacillus rhamnosus y 1,58 E + 10 ufc/g de Bifido Lactis (NCC2818)		

Mediciones y análisisMediciones fisiológicas y recolección de muestras:

15

- Se procedió a medir el peso corporal de la descendencia 1 – 2 veces por semana, durante el estudio.

- La masa corporal magra se midió a los 21 días de edad mediante resonancia magnética nuclear (EchoMRI TM 2004, Echo Medical Systems, Houston, EE. UU.). A partir de estos datos recopilados, fue posible calcular el % de masa magra de la forma siguiente:

20

- % de masa magra: masa magra (g) / peso corporal

Sacrificio: las crías se sacrificaron bajo anestesia (isofluarano) después de 6 horas de privación diaria (de 7.30 a 13.30 p. M.). Se procedió a recoger sangre en tubos de EDTA y se midieron los FFA (ácidos grasos libres) en plasma, mediante Cobas. (Cobas C111, Roche).

Medición pancreática de insulina: se procedió a pesar el páncreas durante el sacrificio y éste se conservó en una solución de ácido-etanol-H₂O hasta la extracción de insulina. Para la determinación de la insulina pancreática, el páncreas se homogeneizó con un ácido-etanol (solución peso / peso: 75% de etanol, 1,5% de HCl al 37% y agua destilada al 23,5%) y se incubó a -20 ° C durante la noche. El contenido de insulina en el sobrenadante se midió mediante un método ELISA, mediante la utilización de equipos a modo kits de Crystal Chem. Inc (IL, EE. UU.).

Resultados: el valor medio para cada medición se muestra en la tabla 3

Tabla 3

	Control	mioinositol	Probióticos	Mezcla(mioinositol+ probióticos)
% de masa magra a los 21 días de edad	92,8	81,8	82,1	83,2
Masa magra en g a los 21 días de edad	36,2	39,3	38,2	34,6
Peso corporal a los 21 días de edad	44,3	48,1	46,4	43,9
µg de insulina en páncreas, total	84	89	90	107
µg de insulina en páncreas / g páncreas	68	76	75	89
FFA (plasmático (mmol / l))	0,43	0,41	0,43	0,40

Ejemplo 4

En la tabla 4 se presenta una composición de ejemplo, la cual comprende una combinación de mioinositol y probióticos (Lactobacillus rhamnosus GG1 y Bifidobacterium lactis BB122) combinados en la vitamina B2 y vitaminas B6, B12 y D.

La composición de la tabla 4 es para un suplemento nutricional en forma de una materia en polvo, destinada a espolvorearse sobre alimentos y que se administra a una madre o madre embarazada, vía la cual se administran los ingredientes, de una forma particular, mioinositol y probióticos, en el útero o vía la leche materna, a un bebé.

Tabla 4: Composición

Ingrediente	Cantidad por dosis diaria
Mioinositol	4 g
Vitamina D	10 µg
Vitamina B6	2,6 mg
Vitamina B12	5,2 µg
Vitamina B2	1,8 mg
Zinc	10 mg
β-caroteno	720 µg
Ácido fólico	400 µg
Hierro	12 µg
Yodina	150 µg
Lactobacillus rhamnosus GG1)	1 x 10 ⁹ ufc
Bifidobacterium lactis BB 122)	1 x 10 ⁹ ufc

Cepa depositada como CGMCC 1.3724

Cepa depositada como CNCM I-3446

La composición puede proporcionarse, por ejemplo, como un equipo a modo de kit de partes, el cual comprende, en un saquito, los probióticos en forma de una materia polvo, y en un segundo saquito, la totalidad de los otros ingredientes.

Ejemplo 3

Se proporciona una bebida de leche en polvo para mujeres embarazadas, para su reconstitución en agua, la cual consiste en 30 g de leche en polvo por servicio (por porción), mezclada con los ingredientes enumerados en la Tabla 1, en la mitad de las cantidades mencionadas en la Tabla 1. La composición debe administrarse a una embarazada mujer dos veces al día durante por lo menos el tercer trimestre del embarazo.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Mioinositol y probióticos para su uso en la prevención del exceso de peso corporal de un bebé, en el que dicho mioinositol y probióticos se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente a dicho bebé, en el útero y opcionalmente también después del nacimiento, en el que dichos probióticos, comprenden una combinación de Lactobacillus y Bifidobacterium, y donde el Lactobacillus es la cepa Lactobacillus rhamnosus GG, la cual se encuentra disponible con el número de depósito CGMCC 1.3724, y el Bifidobacterium, es la cepa Bifidobacterium lactis BB12 depositada como CNCM 1-3446.
- 10 2.- Mioinositol y probióticos para su uso según la reivindicación 1, en donde el mioinositol y los probióticos se administran en el útero, a través de la madre embarazada.
- 15 3.- Mioinositol y probióticos para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde, cuando se administran los citados mioinositol y probióticos también después del nacimiento, éstos se administran vía la leche materna.
- 20 4.- Mioinositol y probióticos para su uso de según la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde, cuando se administran mioinositol y probióticos también después del nacimiento, éstos se administran hasta que el bebé tenga 12 meses de edad.
- 25 5.-Mioinositol y probióticos para su uso según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde, cuando los citados mioinositol y probióticos se administran también después del nacimiento, éstos se administran directamente al niño pequeño lactante.
- 30 6.- Mioinositol y probióticos para uso según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en donde, los citados mioinositol y probióticos se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente con una o más de las vitamina B2, vitamina B12, vitamina B6 y vitamina D.
- 35 7.- Mioinositol y probióticos para su uso según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde, el citado mioinositol, se administra en una dosis diaria equivalente a 0,2 a 5 mg de mioinositol y, los citados probióticos, se administran en forma de una dosis diaria equivalente a 10^5 a 10^{12} ufc, y en donde, de una forma preferible, la dosis se administra a una madre embarazada o una madre, a través de las cuales el mioinositol y los probióticos se administran en el útero o mediante leche materna al bebé.
- 40 8.- Mioinositol y probióticos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en donde, los citados mioinositol y probióticos se administran simultáneamente en forma de una composición y en donde dicha composición, comprende también, de una forma opcional, una o más de las vitamina B2, vitamina B12, vitamina B6 y vitamina D, y en donde, dichas vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y / o vitamina D se administran preferiblemente en las siguientes dosis diarias; de 0.14 a 14 mg de vitamina B2, de 0,19 a 19 mg de vitamina B6, de 0,26 a 26 µg de vitamina B12, de 1.5 a 100 µg de vitamina D, y en donde de una forma preferible, estas dosis se administran a una madre embarazada o una madre, vía las cuales el inositol y probióticos se administran en el útero o por mediación de la leche materna al bebé.
- 45 9.- Mioinositol y probióticos para su uso según la reivindicación 8, en donde, cuando la citada dicha composición se administra en el útero vía la madre o después del nacimiento vía la leche materna, dicha composición es una composición adecuada para la administración materna, y en donde, cuando dicha composición se administra después de nacimiento directamente al bebé, dicha composición es una composición adecuada para el consumo por parte de un bebé.

50