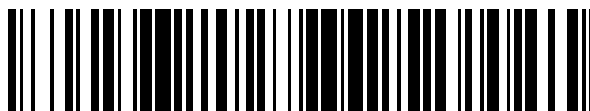


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 994**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2014** E 14182253 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** EP 2990045

54 Título: **Bifidobacterium animalis subsp. lactis para el uso en la reducción del dolor abdominal en una mujer postmenopáusica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2017

73 Titular/es:

CHR. HANSEN A/S (100.0%)
Boege Allé 10-12
2970 Hoersholm, DK

72 Inventor/es:

ESKESEN, DORTE;
JESPERSEN, LILLIAN;
MORBERG, CATHRINE MELSAETHER y
MICHELSEN, BIRGIT

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 610 994 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

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* para el uso en la reducción del dolor abdominal en una mujer postmenopáusic

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se basa en las conclusiones de dos estudios clínicos grandes para determinar la eficacia del consumo diario durante 4 semanas de la cepa probiótica *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* depositada como DSM 15954 (BB-12®), en el dolor abdominal en mujeres saludables con incomodidad abdominal y una frecuencia de defecación baja.

Antecedentes de la invención

[0002] Los estudios han investigado el efecto de *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* en el dolor abdominal en sujetos sanos. Sin embargo, ninguno de los estudios proporcionan análisis separados del efecto en mujeres pre y postmenopáusicas.

Resumen de la invención

[0003] Episodios de dolor abdominal o incomodidad ocurren tanto en personas saludables como en individuos que sufren de síndrome de intestino irritable, IBS, siendo la diferencia la frecuencia más alta y mayor gravedad de los síntomas en pacientes con IBS (EFSA Journal 2011;9(4):1984)).

[0004] La presente invención se basa en los resultados de dos estudios clínicos grandes en sujetos sanos con incomodidad abdominal y una frecuencia de defecación baja. Los resultados de estos estudios demuestran un efecto de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* en comparación con placebo en el dolor abdominal en mujeres postmenopáusicas que es significativamente superior que en mujeres premenopáusicas.

[0005] De acuerdo con esto la presente invención se refiere a un producto probiótico que comprende *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* para el uso en la disminución del dolor abdominal en una mujer postmenopáusic.

Divulgación detallada de la invención

[0006] En esta especificación los términos siguientes tienen los significados siguientes: La administración de probióticos, definidos por la Organización Mundial de la Salud como "organismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas conceden un beneficio al huésped" es una intervención nutricional segura en la población saludable general.

Las cepas probióticas se usan a menudo en yogur y otros alimentos (por ejemplo, bebidas, cereales y barras de chocolate).

[0007] Los probióticos se han investigado por su capacidad para modular la función inmunitaria, y tienen un impacto positivo en los resultados clínicos relacionados con alergias atópicas, alergias respiratorias, infecciones del tracto respiratorio, condiciones gastrointestinales, infecciones periodontales, y condiciones urogenitales de las mujeres.

[0008] Mediante el término "un producto probiótico" se entiende cualquier producto que comprenda una bacteria probiótica.

[0009] Un producto probiótico para uso conforme a la invención se puede administrar en forma de un producto alimenticio o un suplemento dietético.

La *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* puede, por ejemplo, ser incorporada en un producto lácteo, tal como leche, y en particular un producto lácteo fermentado, opcionalmente en combinación con otras bacterias de ácido láctico, por ejemplo con fermentos de yogur, o en otros productos alimenticios tales como un barra, o bebidas tal como zumo.

[0010] El producto probiótico que comprende *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* se puede proporcionar también como un suplemento dietético en forma de polvo, comprimido, tal como una gragea o comprimido efervescente, pastilla, cápsula, goma de mascar, en sobres individuales o como un componente de una composición más general tales como gotas de aceite, una emulsión o una pasta, o en cualquier otro portador adecuado determinado por los expertos en la técnica como portador eficaz para microorganismos vivos.

[0011] En una forma de realización preferida, el producto probiótico para uso según la invención comprende *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* depositada como DSM 15954 (BB-12®). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* está disponible comercialmente por Chr. Hansen A/S, Hoersholm, Denmark y por Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ).

[0012] Se contempla que las conclusiones son generalizables a otras cepas de *Bifidobacterium animalis* subespecies

lactis, tales como cepas derivadas de, mutantes y variantes de la cepa evaluada.

Ejemplos de tales otras cepas de *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* son DSM 10140, que es el tipo de cepa B. *animalis* subsp. *lactis*, HN019 conocida también como DR10™ y depositada con número de registro DSM17280, Bi-04 conocida también como DGCC2908 y RB 4825, Bi-07 depositada como ATCC PTA-4802, ATCC 27536, NCC 2818, CNCMI-3446, VTT E-012010, y DN-173-010 depositada en CNCM con el número de registro I-2494.

[0013] Preferiblemente, para obtener un efecto óptimo, el producto probiótico debería ser administrado diariamente durante al menos una semana, y ventajosamente durante un periodo más largo tal como al menos 2 semanas, al menos 4 semanas como en el presente estudio, al menos 6 semanas, al menos 9 semanas, y preferiblemente 12 semanas, en una cantidad que corresponde a al menos 10^6 CFU, tal como al menos 10^7 CFU, preferiblemente al menos 10^8 CFU, generalmente entre 10^9 CFU y 10^{12} CFU de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*.

[0014] Las conclusiones proporcionadas en la presente solicitud de patente se basan en un subgrupo de mujeres en las edades comprendidas entre 18 a 70 años pero son consideradas aplicables también a mujeres de más de 70 años de edad.

[0015] En los presentes estudios el producto probiótico comprende *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* como sustancia activa. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* se puede utilizar como la única sustancia activa. Alternativamente, el producto probiótico como se describe en este caso puede comprender otros compuestos de interés tales como otras cepas bacterianas, vitaminas, prebióticos, fibras u otros compuestos que pueden tener un efecto beneficioso en la salud.

[0016] La otra bacteria se puede seleccionar del grupo consistente en *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*, *Pediococcus pentosaceus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar. *diacetylactis*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Lactobacillus acidophilus*.

[0017] Así, la composición puede comprender además una o más cepa(s) de una bacteria de ácido láctico seleccionada del grupo que comprende *Lactobacillus acidophilus* depositada como DSM 13241 (LA-5®), *Lactobacillus rhamnosus* depositada como ATCC 53103 (LGG®), *Lactobacillus rhamnosus* depositada como ATCC 55826 (GR-1®), *Lactobacillus reuteri* depositada como ATCC 55845 (RC-14®), *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* depositada como ATCC 55544 (L.casei 431®), *Lactobacillus paracasei* depositada como LMG-17806 (F19®), *Streptococcus thermophilus* depositada como DSM 15957 (THE-4®), *Lactobacillus fermentum* depositada como NM02/31074 (PCC®), *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* depositada como CCTCC M204012 (LP-33®)

Ejemplos

[0018] Se han realizado dos estudios clínicos para investigar el efecto de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* en el dolor abdominal en sujetos con una frecuencia de defecación baja y con incomodidad abdominal. Un estudio probó el efecto de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* en una bebida de leche acidificada. El producto placebo fue una bebida láctea similar pero sin *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. En el otro estudio, el producto de prueba fue una cápsula que contenía *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. El producto placebo fue una cápsula similar pero sin la cepa probiótica.

El diseño de los dos estudios fue idéntico.

Los resultados proporcionaron aquí resultados a partir de un metanálisis de los dos estudios.

[0019] Los sujetos elegibles para participar en los estudios eran hombres o mujeres saludables de ≥ 18 a ≤ 70 años de edad con un índice de masa corporal (BMI) de entre 19-35 kg/m^2 (ambos inclusivos).

Para cumplir los criterios de inclusión los sujetos debían haber tenido molestia/ dolor abdominal general semanalmente durante el mes antes de entrar en el estudio y tener una frecuencia de deposición de entre 2-4 días/semana con cualquier número de defecaciones en estos días.

[0020] Los sujetos que tenían una historia de diagnóstico de enfermedad GI (por ejemplo, úlceras gástricas o duodenales, enfermedad de intestino irritable, cáncer de colon) o IBS o historia de cirugía GI complicada que pudo tener efecto en la función del tracto GI o un cambio de hábitos dietéticos dentro de las 4 semanas antes de la visita de selección, por ejemplo, inicio de dieta enriquecida con fibra, no eran elegible para los estudios.

[0021] La primera visita fue seguida de una fase de preinclusión de 2 semanas.

Se considera que un periodo de referencia de dos semanas es suficiente para registrar datos de referencia en sujetos con requisitos de gravedad mínimos antes de la aleatorización.

Además, el periodo de preinclusión aseguró un lavado de dos semanas de cualquier probiótico de antes del estudio.

Después de esta fase de preinclusión, al sujeto se le asignó de forma aleatoria recibir la prueba o el producto de referencia, seguido de una fase de intervención de 4 semanas durante la que los sujetos consumían la prueba o el producto de referencia.

[0022] A los sujetos no se les permitió consumir ningún producto lácteo fermentado ni productos probióticos distintos de los productos del estudio suministrados por el personal del estudio.

5 [0023] La adaptabilidad se basó en la documentación diaria del sujeto de consumo del producto de estudio en el diario y el número de cápsulas devueltas.
Los sujetos que consumieron >70% de los productos, es decir al menos 5 de 7 días semanalmente, fueron considerados adaptables.

10 [0024] Desde 2 semanas antes de la visita de selección (visita 1) hasta el examen final (visita 4) todos los medicamentos incluían productos OTC, grandes dosis de vitaminas y minerales, y suplementos alimenticios o herbáceos que podían tener un efecto en el bienestar GI, microbiota intestinal, regularidad intestinal o síntomas intestinales, en particular se prohibieron los laxantes, a menos que el sujeto los hubiera tomado en una dosis estable desde 4 semanas antes de la visita 1 y las siguiera tomando a lo largo de todo el estudio. Los antibióticos y medicamentos antimicrobianos se prohibieron desde 4 semanas antes de la visita de selección (visita 1) hasta el final del estudio (visita 4). Se permitieron anticonceptivos hormonales y el uso ocasional de paracetamol.

Resultados

20 [0025] Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla que muestra los resultados en el el subgrupo postmenopáusico, datos agrupados de población ITT.

Tabla 1 Puntuación total de dolor abdominal

	Dolor abdominal	Mil millones de CFU de <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	Placebo
Mujer (post), N=219	Referencia	N=93	N=126
	Media (SD)	10.3 (5.4)	10.6 (5.7)
	Mediana	10	11
	Semana 4		
	Media (SD)	4.8 (5.4)	6.5 (5.4)
	Mediana	3	6
	valor p ¹	0.0090	

ITT intención de tratar;

CFU = unidades formadoras de colonias;

N número de sujetos;

SD desviación típica;

¹ valores p del análisis de varianza de datos ranqueados desde la semana 4 usando el valor de referencia y estudio como covariables.

25 [0026] Como se puede observar en la tabla, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* redujo significativamente el dolor abdominal.

REVINDICACIONES

- 5 1. Producto probiótico que comprende *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* para usar en la reducción del dolor abdominal en una mujer postmenopáusica.
2. Producto para uso según la reivindicación 1, donde *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* está depositada como DSM 15954.
- 10 3. Producto para uso según la reivindicación 1 o 2, donde *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* es la única sustancia activa.
4. Producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* se administra en una cápsula.
- 15 5. Producto probiótico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* se administra en una cantidad que corresponde con al menos 10^9 CFU.
- 20 6. Producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el producto se administra durante al menos 2 semanas.