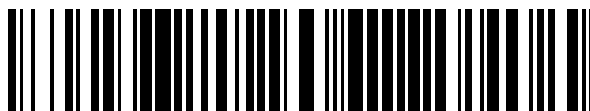


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 627**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2008 PCT/EP2008/059755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2009 WO09021824**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008 E 08786416 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2178543**

54 Título: **Lactobacillus rhamnosus y control de peso**

30 Prioridad:

10.08.2007 EP 07114153

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

29.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DARIMONT, CHRISTIAN;
PHILIPPE, DAVID;
MACE, CATHERINE y
ARIGONI, FABRIZIO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 627 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

Lactobacillus rhamnosus y control de peso

- 5 La presente invención se refiere en general al campo de la obesidad. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que contienen Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 para usar en el tratamiento de la obesidad, caracterizado porque los humanos tienen al menos 2 años de edad, y al uso no terapéutico de una composición que contiene Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 para ayudar a perder y/o mantener el peso.
- 10 La prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas hasta una proporción epidémica. Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo tienen sobrepeso o son obesos, estados que aumentan la mortalidad, la morbilidad y los costes económicos. La obesidad se desarrolla cuando la ingesta de energía supera el gasto energético, y el exceso de energía se almacena sobre todo como grasa en el tejido adiposo.
- 15 La pérdida de peso corporal y la prevención del aumento de peso se pueden lograr disminuyendo el consumo o la biodisponibilidad de energía, aumentando el gasto de energía y/o reduciendo su almacenamiento en forma de grasa. La obesidad supone una seria amenaza para la salud, porque va asociada a una serie de enfermedades crónicas tales como la diabetes, la aterosclerosis, los trastornos degenerativos, las enfermedades de las vías respiratorias y algunos cánceres.
- 20 Las modificaciones de la flora intestinal se relacionaron recientemente con la obesidad. En los ratones obesos se demostró que estos cambios afectaban al potencial metabólico de la microbiota intestinal, dando como resultado una mayor capacidad para extraer energía de la dieta (Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [*Microbioma intestinal con mayor capacidad de la extracción de energía, asociado a la obesidad*]. Nature 2006; Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [*Ecología microbiana: microbios del intestino humano relacionados con la obesidad*]. Nature 2006). Se sugiere que dichas modificaciones de la microbiota intestinal contribuyen a la fisiopatología de la obesidad. Se sabe que los probióticos, es decir las bacterias beneficiosas presentes en alimentos o suplementos alimenticios, modifican la microbiota intestinal (Fuller R & Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. Scand J. Gastroenterol [*Modificación de la microflora intestinal usando probióticos y prebióticos*]. Scand J. Gastroenterol. 1997).
- 25 La patente WO2006019222 revela la cepa PL60 KCCM-10654P de Lactobacillus rhamnosus, cuya acción reductora de la grasa corporal produce ácido t10c12-octadecadienoico en exceso.
- 30 Sin embargo, la sobreproducción de ácido t10c12-octadecadienoico podría ser problemática para los pacientes que reaccionan sensiblemente al ácido t10c12-octadecadienoico.
- 35 Las patentes US7001756 y CN1670183 proporcionan la cepa de microorganismos aislada Lactobacillus rhamnosus GM-020, que resulta eficaz en el tratamiento de la obesidad.
- 40 Además la patente WO2006/108824 se refiere al uso de Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 como ingrediente de una fórmula infantil con probióticos.
- 45 Basándose en estos antecedentes del estado técnico anterior, el objetivo de la presente invención era identificar bacterias probióticas alternativas que no estuvieran basadas en la sobreexpresión de ácido t10c12-octadecadienoico y/o que ofrecieran una efectividad atractiva, útil para tratar la obesidad, y superaran las desventajas de las cepas del estado técnico anterior.
- 50 Este objetivo se logra mediante la composición para el uso definido en la reivindicación 1.
- Los presentes inventores han visto que la cepa Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 consigue inesperadamente este objeto.
- 55 Por tanto, una forma de ejecución de la presente invención es una composición que lleva Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 para usar en el tratamiento de la obesidad, caracterizado porque los humanos tienen al menos 2 años de edad.
- 60 Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso no terapéutico de una composición que comprende el Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 para ayudar a perder y/o mantener el peso.
- Las composiciones descritas en el marco de la presente invención son especialmente beneficiosas para la aplicación a largo plazo. Los inventores han demostrado, por ejemplo mediante un modelo animal, que un ratón tratado con la composición descrita en la presente invención engordará mucho menos que un ratón de control. Este efecto fue aún más pronunciado cuanto más tiempo se administró la composición. El ensayo se prolongó durante aproximadamente dos meses y los efectos observados aumentaron con el tiempo.
- 65

Por consiguiente, según un modo preferido de administración, la composición debe administrarse durante al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas y/o al menos 8 semanas.

5 En esta descripción los términos siguientes tienen los siguientes significados: "animal" significa animales, incluyendo humanos.

El término "Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724" incluye la bacteria, un medio de cultivo celular con la bacteria o un medio de cultivo celular en el cual se cultivó Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724.

10 El término "índice de masa corporal" o "IMC" significa la relación entre el peso en kg y la altura en metros cuadrados.

Para un adulto humano "sobrepeso" se define como un IMC comprendido entre 25 y 30.

15 La "obesidad" es un estado en el que la reserva natural de energía almacenada en el tejido graso de los animales, en particular de los humanos y otros mamíferos, aumenta hasta un punto en que se relaciona con ciertos problemas de salud o con una mayor mortalidad. Para un adulto humano "obesidad" se define como un IMC superior a 30.

20 "Probiótico" significa preparados de células microbianas o componentes de células microbianas que tienen un efecto beneficioso en la salud o el bienestar del huésped. (Salminen S, Ouwehand A. Benno Y. y otros, "Probiotics: how should they be defined" [*Probióticos: cómo deberían definirse*] Trends Food Sci. Technol. 1999:10 107-10).

"Prebiótico" significa sustancias alimenticias con la finalidad de promover el crecimiento de bacterias probióticas en los intestinos.

25 "Bacterias de calidad alimentaria" significa bacterias que se usan y consideran en general seguras en alimentación.

30 En el contexto de la presente invención la "pérdida de peso" es una reducción del peso corporal total. La pérdida de peso se puede referir, por ejemplo, a la pérdida de masa corporal total como esfuerzo por mejorar la forma física, la salud y/o el aspecto.

"Control de peso" o "mantenimiento del peso" se refiere a la conservación del peso corporal total. Por ejemplo, el control de peso se puede referir al mantenimiento de un IMC en el intervalo considerado normal de 18,5-25.

35 La composición según la presente invención también puede contener hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), ligantes, agentes filmógenos, agentes/materiales encapsuladores, materiales de pared/corteza, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes surfactantes, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, vehículos, cargas, compuestos auxiliares, agentes dispersantes, agentes humectantes, coadyuvantes de proceso (disolventes), agentes fluidificantes, agentes de enmascaramiento
40 del sabor, agentes espesantes, agentes gelificantes, agentes formadores de gel, antioxidantes y antimicrobianos. La composición también puede contener aditivos farmacéuticos y adyuvantes convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, sin limitarse a ellos, agua, gelatinas de cualquier origen, gomas vegetales, sulfonato de lignina, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceite vegetal, polialquilenglicoles, saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, cargas y similares. En todos los
45 casos dichos componentes adicionales se elegirán teniendo en cuenta su idoneidad para el destinatario previsto.

La composición puede ser una fórmula nutricional completa.

50 La composición según la presente invención puede incluir una fuente proteica.

Se puede usar cualquier proteína dietética adecuada, por ejemplo proteínas animales (como las proteínas lácteas, proteínas cárnicas y proteínas de huevo); proteínas vegetales (como las de soja, trigo, arroz y guisante); mezclas de aminoácidos libres; o combinaciones de ellas. Se prefieren especialmente las proteínas lácteas, como la caseína y el suero de leche, y las proteínas de soja.

55 Las proteínas pueden estar intactas o hidrolizadas o pueden ser una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede ser conveniente suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas (con un grado de hidrólisis comprendido entre 2 y 20%), por ejemplo para animales supuestamente en riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si se requieren proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede realizarse del modo deseado y conocido del estado
60 técnico. Por ejemplo, un hidrolizado de proteína de suero de leche se puede preparar hidrolizando enzimáticamente la fracción de suero de leche en una o más etapas. Cuando la fracción de suero de leche empleada como material de partida está sustancialmente libre de lactosa, se encuentra que la proteína sufre mucho menos bloqueo de lisina durante el proceso de hidrólisis. Esto permite reducir el grado de bloqueo de la lisina desde aproximadamente 15% en peso de lisina total hasta menos de aproximadamente 10% en peso de lisina; por ejemplo, aproximadamente 7%
65 en peso de lisina, lo cual mejora enormemente la calidad nutricional de la fuente proteica.

La composición también puede contener una fuente de carbohidratos y una fuente de grasa.

Si la composición incluye una fuente de grasa, ésta proporciona preferiblemente del 5% hasta el 40% de la energía de la composición, por ejemplo 20% hasta 30% de la energía. Se puede obtener un perfil de grasa adecuado usando una mezcla de aceite de canola, aceite de maíz y aceite de girasol con alto contenido de ácido oleico.

Se puede añadir una fuente de carbohidratos a la composición.

La fuente de carbohidratos proporciona preferiblemente del 40% hasta el 80% de la energía de la composición. Se puede usar cualquier carbohidrato adecuado, por ejemplo, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrinas y mezclas de los mismos. Si se desea también puede añadirse fibra dietética. La fibra dietética pasa a través del intestino delgado sin ser digerida por los enzimas y actúa como un agente volumétrico natural y laxante. La fibra dietética puede ser soluble o insoluble y en general se prefiere una combinación de los dos tipos.

Las fuentes adecuadas de fibra dietética incluyen soja, guisante, avena, pectina, goma guar, goma arábiga, fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, sialil-lactosa y oligosacáridos derivados de leches animales. Una mezcla de fibras preferida es una mezcla de inulina con fructo-oligosacáridos de cadena más corta. Cuando la composición lleva fibra, su contenido está comprendido preferiblemente entre 2 y 40 g/l respecto a la composición tal como se consume, con mayor preferencia entre 4 y 10 g/l.

La composición también puede incluir minerales y micronutrientes tales como oligoelementos y vitaminas, según las recomendaciones de organismos gubernamentales como USRDA. Por ejemplo, una dosis diaria de la composición puede contener uno o más de los siguientes micronutrientes dentro de los intervalos indicados: 300 hasta 500 mg de calcio, 50 hasta 100 mg de magnesio, 150 hasta 250 mg de fósforo, 5 hasta 20 mg de hierro, 1 hasta 7 mg de cinc, 0,1 hasta 0,3 mg de cobre, 50 hasta 200 µg de yodo, 5 hasta 15 µg de selenio, 1000 hasta 3000 µg de beta caroteno, 10 hasta 80 mg de vitamina C, 1 hasta 2 mg de vitamina B1, 0,5 hasta 1,5 mg de vitamina B6, 0,5 hasta 2 mg de vitamina B2, 5 hasta 18 mg de niacina, 0,5 hasta 2,0 µg de vitamina B12, 100 hasta 800 µg de ácido fólico, 30 hasta 70 µg de biotina, 1 hasta 5 µg de vitamina D, 3 hasta 10 µg de vitamina E.

Si se desea puede agregarse uno o más emulsionantes de calidad alimentaria a la composición, por ejemplo ésteres de ácido diacetil tartárico de mono y diglicéridos, lecitina y mono y diglicéridos. De forma similar, se pueden incluir sales y estabilizantes adecuados.

La composición se puede administrar preferiblemente por vía oral o enteral, por ejemplo en forma de polvo para ser reconstituido con leche o agua.

La composición se suministra preferiblemente en forma de polvo, p.ej. de polvo estable al almacenamiento, lo cual se puede conseguir, por ejemplo, preparando la composición con una actividad acuosa inferior a 0,2, por ejemplo en el intervalo de 0,19-0,05, preferiblemente inferior a 0,15.

La actividad acuosa o a_w es una medida del estado energético del agua en un sistema. Se define como la presión de vapor del agua dividida por la del agua pura a la misma temperatura; por lo tanto el agua destilada pura tiene una actividad acuosa exactamente igual a uno.

La composición arriba descrita se puede preparar de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, se puede preparar mezclando la proteína, la fuente de carbohidratos y la fuente de grasa en proporciones apropiadas. En caso de usar emulsionantes se pueden incorporar en este punto. Las vitaminas y los minerales también pueden agregarse en este punto, pero en general se añaden más tarde para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina, emulsionante y sustancias similares de tipo lipófilo se pueden disolver en la fuente de grasa antes de efectuar la mezcla. El agua, preferiblemente el agua que ha sido sometida a ósmosis inversa, se puede añadir entonces para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua conviene que sea aproximadamente de 50°C hasta 80°C para ayudar a dispersar los ingredientes. Para formar la mezcla líquida se pueden utilizar licuadores comercialmente disponibles. Después la mezcla líquida se homogeneiza; por ejemplo en dos etapas.

Luego la mezcla líquida se puede tratar térmicamente para reducir las cargas bacterianas, calentando la mezcla líquida con rapidez, por ejemplo a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 80°C hasta 150°C durante aproximadamente 5 segundos hasta 5 minutos. Esto puede llevarse a cabo por inyección de vapor, en autoclave o en un intercambiador de calor; por ejemplo en un intercambiador de calor de placas.

Luego la mezcla líquida se puede enfriar aproximadamente entre 60°C y 85°C, por ejemplo mediante enfriamiento rápido. La mezcla líquida se puede homogeneizar nuevamente; por ejemplo en dos etapas, desde aproximadamente 10 MPa hasta 30 MPa en la primera etapa y desde aproximadamente 2 MPa hasta 10 MPa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada se puede enfriar después adicionalmente para poder añadir cualquier componente sensible al calor, como las vitaminas y los minerales. El pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogeneizada se ajustan convenientemente en este punto.

La mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado tal como un secador por pulverización o un liofilizador y se convierte en polvo. El polvo debe tener un contenido de humedad inferior aproximadamente al 5% en peso.

El *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 puede cultivarse empleando cualquier método adecuado y prepararse por liofilización o secado por pulverización, por ejemplo, para incorporarlo a la composición. Los métodos de cultivo apropiados para *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 son conocidos de los especialistas en el sector. Como alternativa, las preparaciones bacterianas se pueden adquirir a proveedores especializados como Christian Hansen y Danisco, ya preparadas debidamente para añadir las a productos alimenticios tales como las fórmulas nutricionales e infantiles. Las bacterias probióticas se pueden agregar a la fórmula en cantidad apropiada, preferiblemente entre 10^2 y 10^{12} ufc/g de polvo, con mayor preferencia entre 10^7 y 10^{12} ufc/g de polvo.

Los seres humanos que deban tratarse con la composición según la reivindicación 1 tendrán al menos dos años. Si los animales que deben tratarse con la composición preparada mediante el uso de la presente invención son perros o gatos, por ejemplo, el perro o gato debería tener al menos 4 meses de edad.

En una forma de ejecución de la presente invención, la composición para usar conforme a la reivindicación 1 es un medicamento. La dosis de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 empleado como medicamento se puede ajustar cuidadosamente según las recomendaciones del médico.

La composición preparada de acuerdo con la presente, para usar conforme a la reivindicación 1, también puede ser un producto alimenticio. Como producto alimenticio, los efectos beneficiosos del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 serían de disponibilidad general. El tratamiento de la obesidad se podría iniciar en una etapa mucho más temprana. Además el consumo de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 sería más agradable formando parte de un producto alimenticio. Como ejemplos de productos alimenticios utilizables según la presente invención cabe citar: yogures, leche, leche aromatizada, helados, postres listos para comer, polvos reconstituibles, por ejemplo con leche o agua, bebidas lácteas con chocolate, bebidas de malta, platos precocinados listos para consumir, platos o bebidas instantáneos para humanos o composiciones alimentarias.

Por tanto, la composición según la reivindicación 1 es un producto alimenticio destinado a humanos. La composición también se puede usar para animales escogidos del grupo formado por perros, gatos, cerdos, ganado, caballos, cabras, ovejas, aves de corral o humanos. La composición es preferiblemente un producto alimenticio destinado a especies adultas, en particular a humanos adultos.

La composición para usar según la reivindicación 1 también puede llevar al menos otro tipo diferente de bacterias o levaduras de calidad alimentaria. Las bacterias de calidad alimentaria pueden ser bacterias probióticas escogidas preferiblemente del grupo formado por bacterias de ácido láctico, bifidobacterias, propionibacterias o mezclas de las mismas. Las bacterias probióticas pueden ser cualquier bacteria de ácido láctico o bifidobacteria con características probióticas fundamentadas. Por ejemplo, también pueden ser capaces de favorecer el desarrollo de una microbiota intestinal bifidógena. Como cepas probióticas de bifidobacterias son idóneas: *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446, vendida, entre otros, por la compañía Christian Hansen de Dinamarca con la marca comercial Bb12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendida por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con la marca comercial BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco bajo la marca comercial Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga con la marca comercial M-16V y la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por el Institut Rosell (Lallemand) con la marca comercial R0070. Se puede emplear una mezcla de bacterias probióticas de ácido láctico y bifidobacterias.

Como levaduras de calidad alimentaria se pueden utilizar las siguientes, por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* y/o *Saccharomyces boulardii*.

En una forma de ejecución preferida, la composición para usar según la reivindicación 1 también contiene al menos un prebiótico. Los prebióticos pueden promover el crecimiento de ciertas bacterias de calidad alimentaria, sobre todo de bacterias probióticas, en los intestinos y por consiguiente pueden potenciar el efecto del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y/o del *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007. Además hay varios prebióticos que influyen de manera positiva, p.ej., en la digestión.

El prebiótico se selecciona preferiblemente del grupo formado por oligosacáridos y opcionalmente contiene fructosa, galactosa, manosa, soja y/o inulina; fibras dietéticas; o mezclas de los mismos.

Una ventaja de la presente invención es que el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 es efectivo como bacteria viva y también como especie bacteriana inactivada. En consecuencia, incluso aquellas condiciones que no permitan la presencia de bacterias vivas no anularán la efectividad del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

No obstante es preferible que al menos una parte del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 permanezca vivo en la composición y que llegue vivo al intestino. De esta manera puede colonizar el intestino y aumentar su efectividad por multiplicación.

Sin embargo, para productos alimenticios o medicamentos estériles especiales, sería preferible que el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 no estuviera vivo en la composición. Por tanto en una forma de ejecución de la presente invención, al menos una parte del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 no está vivo en la composición.

5 El *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 será efectivo a cualquier concentración. Si el *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 llega vivo al intestino, una sola bacteria puede ser suficiente para conseguir un efecto poderoso por colonización y multiplicación.

10 Sin embargo en caso de medicamentos se prefiere en general que una dosis diaria del medicamento contenga entre 10^2 y 10^{12} ufc de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. En concreto una dosis diaria adecuada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 está comprendida entre 10^5 y 10^{11} unidades formadoras de colonias (ufc), con mayor preferencia entre 10^7 y 10^{10} ufc.

15 En el caso del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 inactivado se prefiere en general que una dosis diaria del medicamento comprenda entre 10^2 y 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. En particular, una dosis diaria adecuada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 está comprendida entre 10^5 y 10^{11} células, con mayor preferencia entre 10^7 y 10^{10} células.

20 En general se prefiere que una composición alimenticia comprenda entre 10^3 y 10^{12} ufc de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por g de peso seco de la composición alimenticia. Una cantidad particularmente adecuada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 es de 10^5 hasta 10^{11} ufc por g de peso seco de la composición alimenticia, con mayor preferencia de 10^7 hasta 10^{10} ufc por g de peso seco de la composición alimenticia.

25 En el caso del *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 inactivado se prefiere generalmente que la composición alimenticia comprenda entre 10^3 y 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por g de peso seco de la composición alimenticia. Una cantidad particularmente adecuada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 es de 10^5 hasta 10^{11} células por g de peso seco de la composición alimenticia, con mayor preferencia de 10^7 hasta 10^{10} células por g de peso seco de la composición alimenticia.

30 La dosis diaria de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 en una composición dependerá de la persona o animal concreto que debe tratarse. Como factores importantes deben considerarse la edad, el peso corporal, el sexo y el estado de salud.

35 Así, por ejemplo, una dosis típica diaria de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 en una composición estará comprendida en el intervalo de 10^4 - 10^{12} ufc y/o células por día, preferiblemente de 10^6 - 10^{10} ufc y/o células por día, preferiblemente de 10^7 - 10^9 ufc y/o células por día.

40 Un uso no terapéutico de una composición que lleve *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 según la presente invención consiste en ayudar a rebajar y/o mantener el peso.

45 Como el establecimiento y el mantenimiento de un peso corporal adecuado, y en particular de un porcentaje en peso aceptable de grasa corporal, es un paso clave para tratar o prevenir trastornos metabólicos, un uso adicional de una composición que contenga *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 según la presente invención sirve para tratar o prevenir trastornos metabólicos.

En particular, una composición que contiene *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 según la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la diabetes, la hipertensión y/o las enfermedades cardiovasculares y por lo tanto puede contribuir de manera importante al bienestar de la población actual en varios países, sobre todo en los países bien desarrollados.

50 Otras características y ventajas de la presente invención se deducen de los siguientes ejemplos y figuras:

La figura 1 muestra que las ratas que recibieron la cepa CGMCC 1.3724 tuvieron una reducción significativa del aumento de peso (11%) respecto al grupo de control. El aumento del peso corporal está medido en función del tiempo.

La figura 2 muestra la ganancia de masa grasa de los ratones de la figura 1.

La figura 3 muestra el resultado de una prueba de tolerancia a la glucosa con los ratones de la figura 1.

La figura 4 muestra la ganancia de peso corporal de ratones obesos y delgados en función del tiempo.

La figura 5 muestra la ganancia de masa grasa de ratones obesos y delgados.

60 EJEMPLO 1

Unas ratas Zucker macho obesas de seis a ocho semanas de edad (n = 12), alimentadas con una dieta de pienso, fueron tratadas con 10^9 - 10^{10} ufc de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 diarias durante 60 días. La biomasa de *Lactobacillus rhamnosus* diluida en el medio MRS (de Man Rogosa Sharpe) se administró en la solución bebible que contenía NaCl 9/1000; el grupo de control recibió la solución salina con la cantidad correspondiente de medio

MRS presente en la preparación probiótica. Durante el estudio se hizo un seguimiento del peso corporal y se midió la composición corporal, evaluada por RMN, antes y al final del tratamiento. La tolerancia a la glucosa se evaluó al final de la intervención realizando una prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (IPGTT), que consistió en administrar una solución de D-glucosa al 20% mediante una inyección intraperitoneal a las ratas después de un ayuno de 16 horas y recoger muestras de sangre de la vena caudal a los 0, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la inyección. La glucosa se midió en estos distintos momentos.

La figura 1 muestra que las ratas que recibieron la cepa CGMCC 1.3724 tuvieron una reducción significativa del aumento de peso (11%) respecto al grupo de control.

El efecto sobre la ganancia de peso se relacionó con un menor aumento de masa grasa (figura 2).

La tolerancia a la glucosa de estas ratas obesas mejoró con la administración de la cepa CGMCC 1.3724, tal como representa el área más pequeña debajo de la curva (figura 3).

EJEMPLO 2

Unos ratones ob/ob macho obesos de siete a ocho semanas de edad o los ratones heterocigóticos ob/+ delgados de la misma camada fueron alimentados con una dieta de pienso y tratados con 10^9 - 10^{10} ufc diarias de *Lactobacillus rhamnosus* durante 60 días. La biomasa de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 diluida en el medio MRS se administró en la solución bebible que contenía NaCl 9/1000 y el grupo de control recibió la solución salina con la cantidad respectiva de medio MRS presente en la preparación probiótica. Durante el estudio se hizo un seguimiento del peso corporal y se midió la composición corporal, evaluada por RMN, antes y al final del tratamiento.

La ganancia de peso corporal de los ratones obesos (ob/ob) y delgados (ob/+) que recibieron CGMCC 1.3724 en la solución bebible bajó respectivamente un 37% y un 22% respecto a sus respectivos grupos de control (figura 4).

La administración de la cepa CGMCC 1.3724 indujo una reducción de la ganancia de masa de grasa en los ratones obesos y, en menor medida, en los ratones delgados respecto a los animales de control (figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 para emplear en el tratamiento de la obesidad, caracterizada porque los humanos tienen al menos 2 años de edad.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque los humanos son adultos.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1-2, caracterizada porque es un medicamento o un producto alimenticio.
4. Composición según las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque comprende al menos otro tipo de bacteria y/o levadura de calidad alimentaria.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque las bacterias de calidad alimentaria se eligen del grupo formado por bacterias de ácido láctico, bifidobacterias, propionibacterias o mezclas de las mismas.
6. Composición según las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque además contiene al menos un prebiótico.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque el prebiótico se escoge del grupo formado por oligosacáridos y opcionalmente contiene fructosa, galactosa, manosa, soja y/o inulina, fibras dietéticas o mezclas de los mismos.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque al menos contiene una parte de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 vivos.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque al menos contiene una parte de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 no vivos.
10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el medicamento contiene entre 10^2 y 10^{12} ufc de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 por dosis diaria, o porque el medicamento contiene entre 10^2 y 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por dosis diaria.
11. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el producto alimenticio contiene entre 10^3 y 10^{12} ufc de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 por g de peso seco de la composición alimenticia, o porque el producto alimenticio contiene entre 10^3 y 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 por g de peso seco de la composición alimenticia.
12. Composición según una de las reivindicaciones 1-11 para usar en el tratamiento de trastornos metabólicos, estableciendo y manteniendo un peso corporal adecuado y un porcentaje en peso de grasa aceptable.
13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque los trastornos metabólicos se seleccionan del grupo formado por diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.
14. Uso no terapéutico de una composición que contiene *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 para ayudar a rebajar y/o mantener el peso.

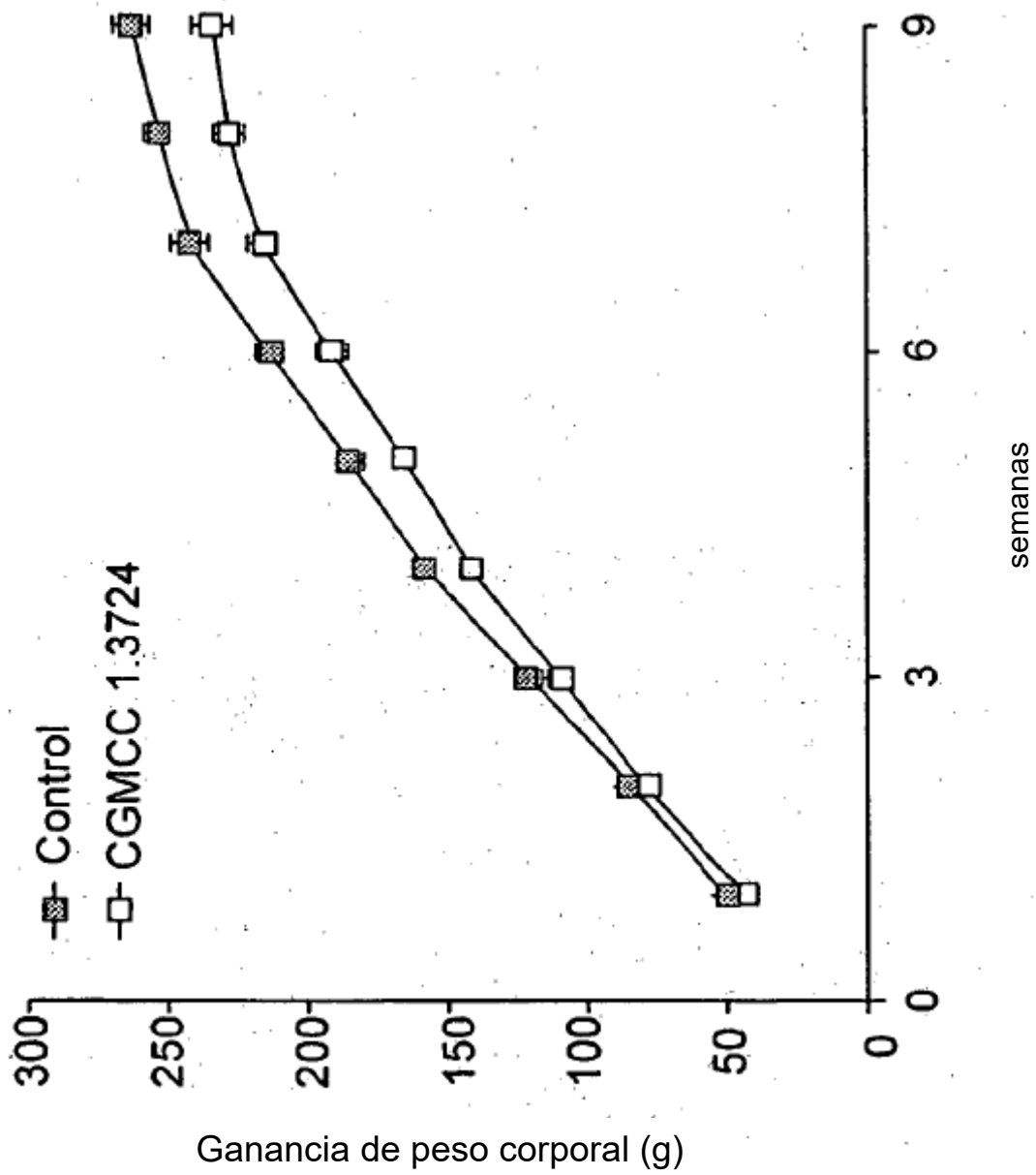


FIG. 1

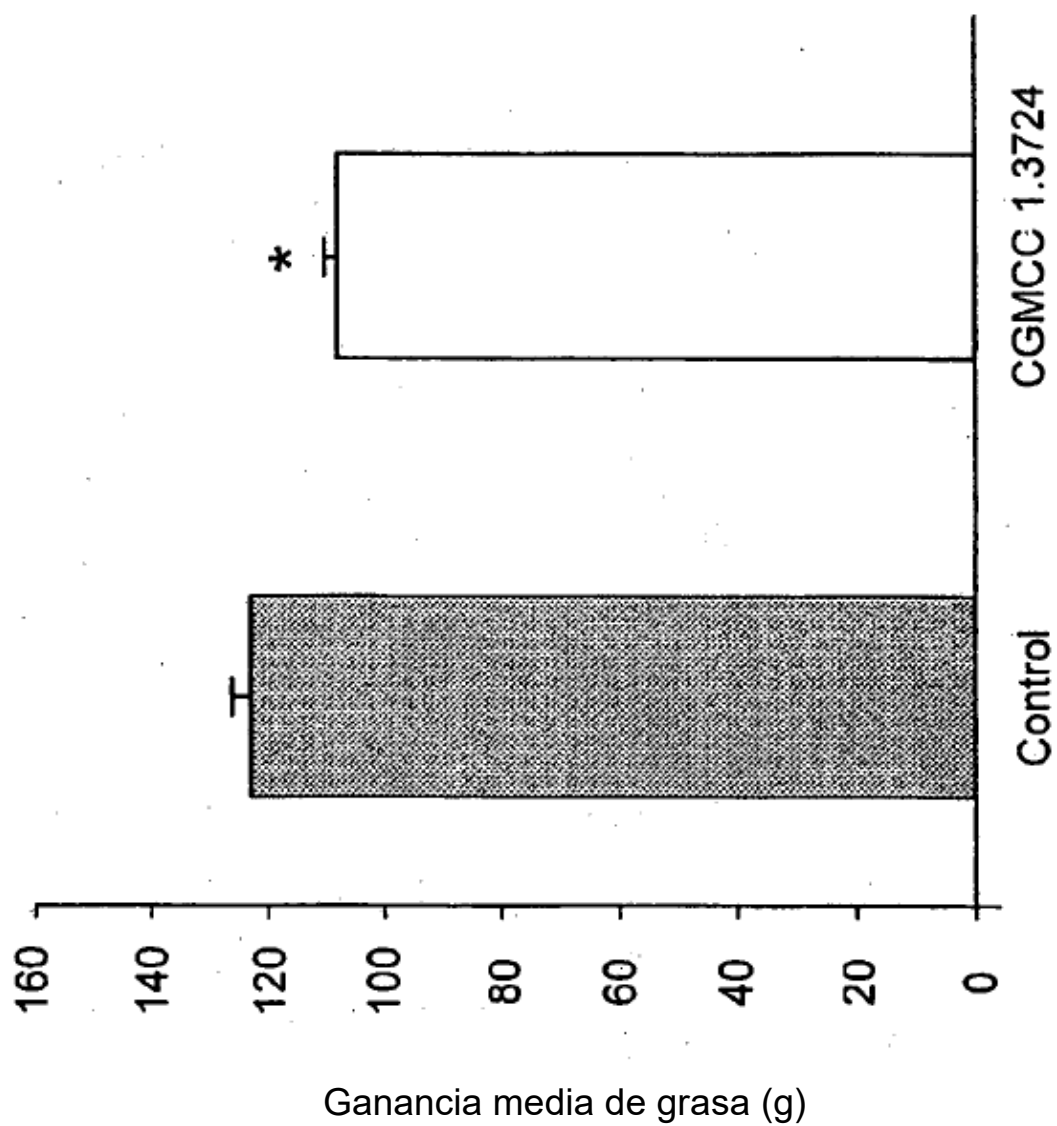


FIG. 2

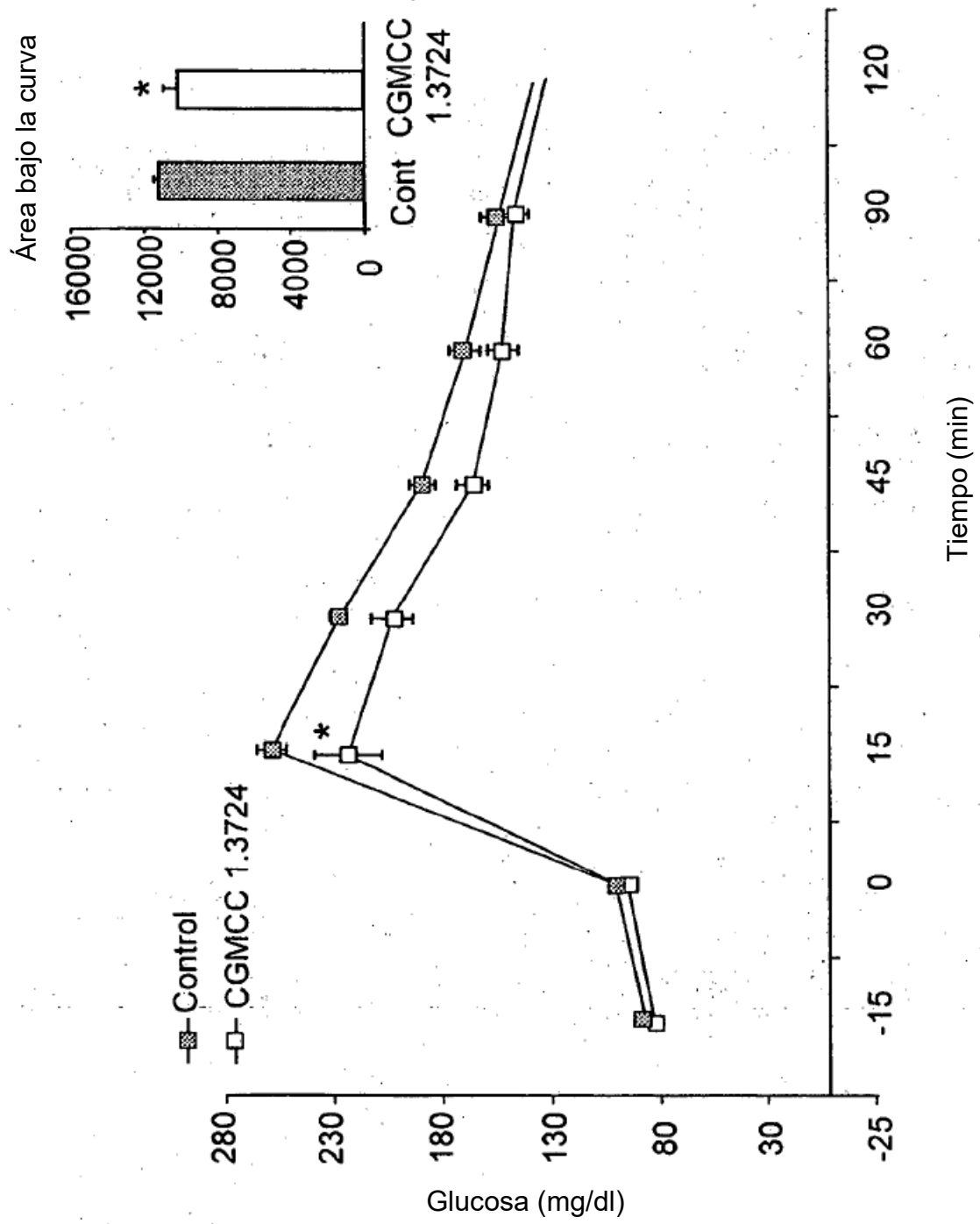


FIG. 3

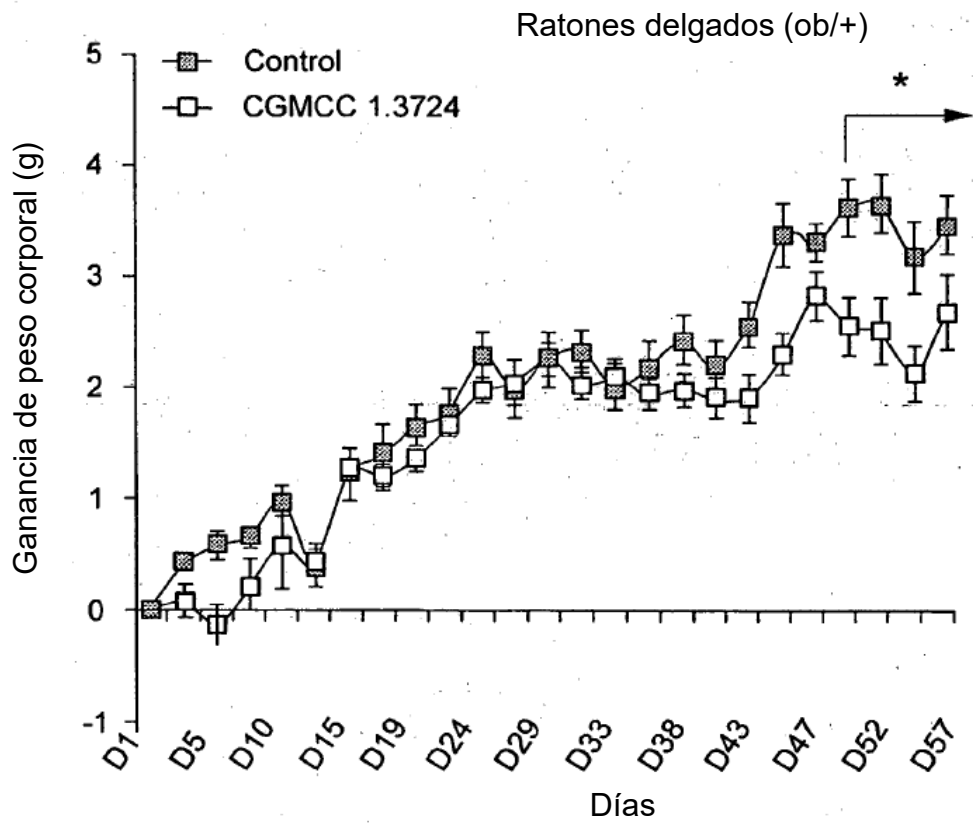
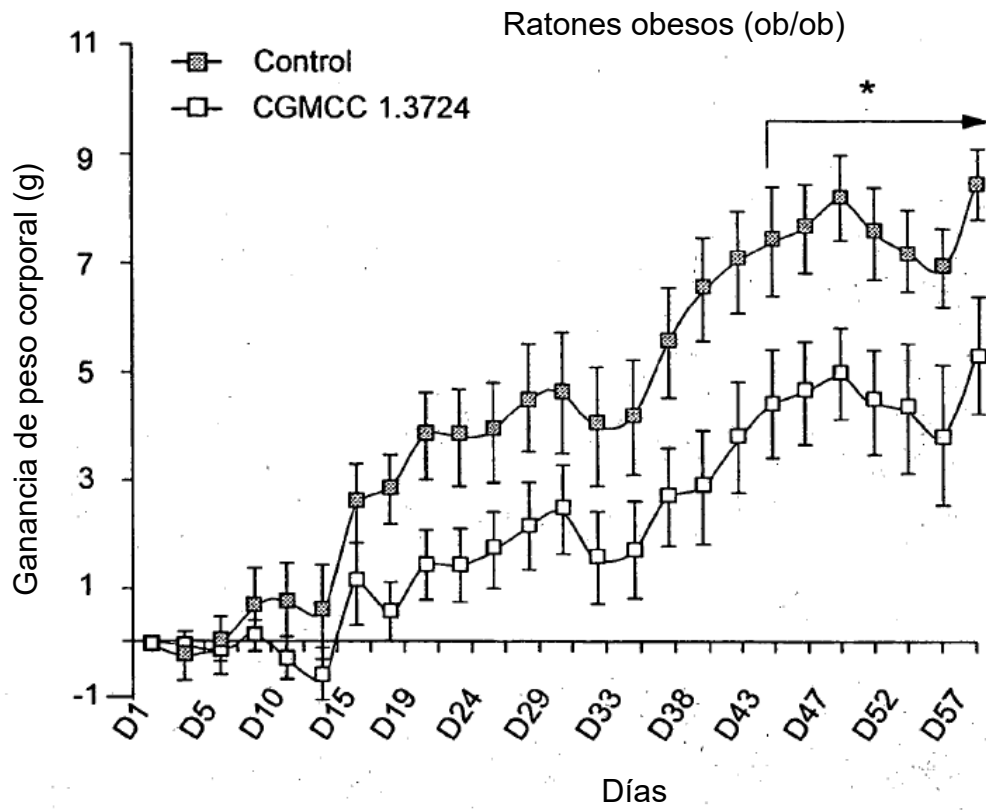


FIG. 4

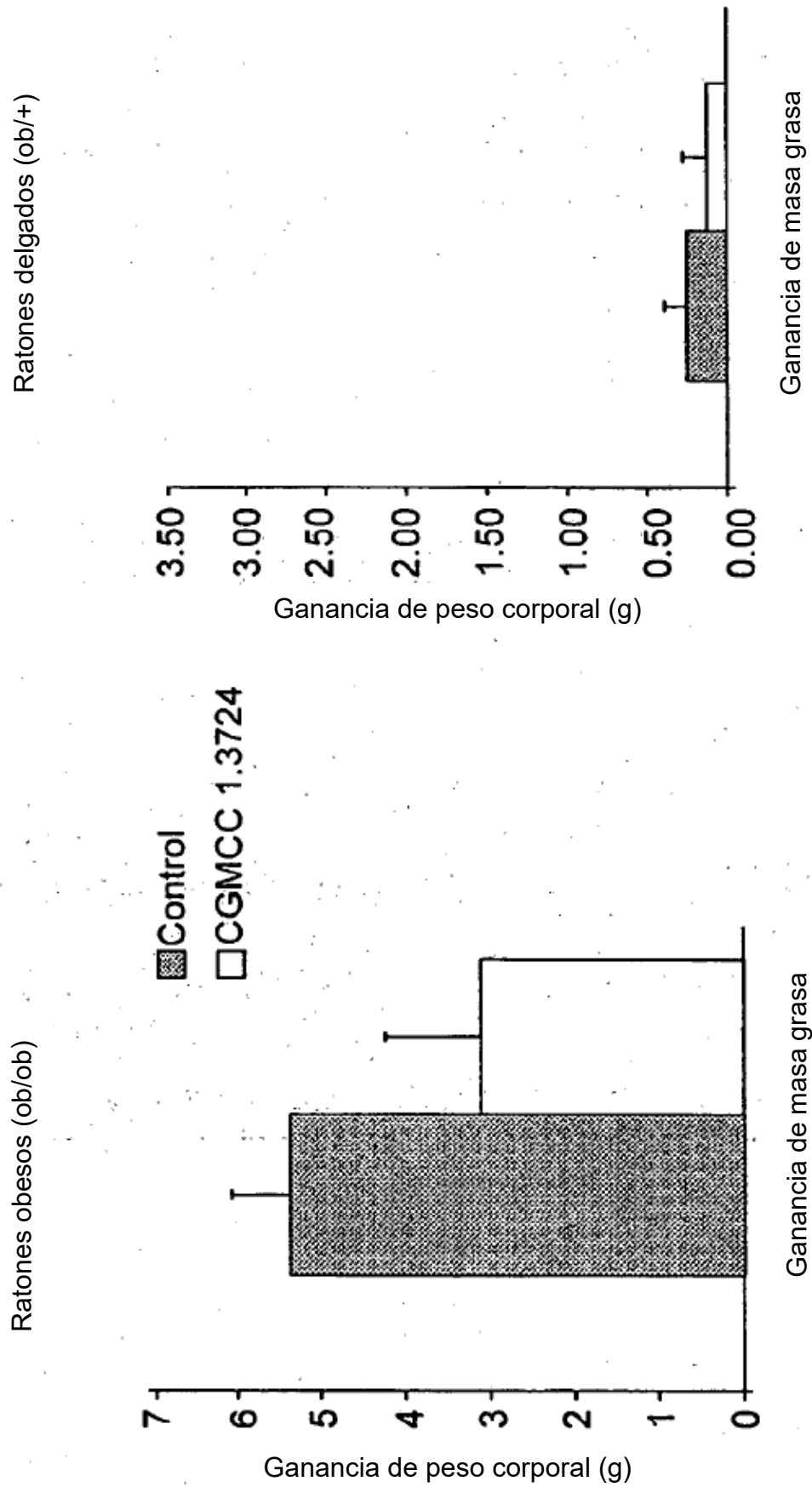


FIG. 5