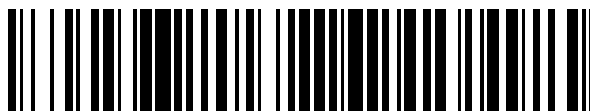


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 483**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 35/747 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2013** **PCT/IB2013/002890**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014** **WO14102595**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2013** **E 13828803 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2938349**

54 Título: **Composición para su uso como tratamiento de apoyo para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

31.12.2012 IT MI20122270

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2018

73 Titular/es:

PROBIOTICAL S.P.A. (100.0%)
Via E. Mattei 3
28100 Novara, IT

72 Inventor/es:

MOGNA, GIOVANNI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 668 483 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

Composición para su uso como tratamiento de apoyo para el tratamiento de tumores

- 5 La presente invención se refiere a una composición para su uso como tratamiento de apoyo en tratamientos quimioterápicos antitumorales. Dicha composición que comprende una cepa bacteriana que pertenece a la especie *Lactobacillus pentosus* y que tiene una actividad antivírica y una antibacteriana y cinc altamente biodisponible internalizado en una célula bacteriana tinalizada mezclada con al menos una goma, preferiblemente un alginato y/o un gel, preferiblemente un gel.
- 10 Se sabe que la quimioterapia da como resultado una reducción de la actividad del sistema inmunitario y un sistema inmunitario deficitario no puede proteger al organismo frente a infecciones bacterianas y víricas.
- 15 Además, se sabe que la quimioterapia (quimio) tiene un efecto prevalente sobre el tumor pero, desafortunadamente, también tiene efectos secundarios sobre tejidos sanos, sobre todos los tejidos, aunque principalmente sobre algunos de ellos tales como el intestino provocando mucositis, náuseas, vómitos, diarrea, dificultad en la alimentación y por tanto malnutrición.
- 20 No sería posible administrar dosis de quimioterapia eficaces a menos que se implementase un tratamiento que pudiera contrarrestar, por supuesto dentro de determinados límites, los efectos adversos de la quimioterapia por medio de un tratamiento de apoyo.
- 25 Por tanto, existe todavía la necesidad de tener un tratamiento de apoyo para la quimioterapia, en particular un tratamiento de apoyo para los daños provocados a las mucosas del esófago, estómago e intestino, y es por tanto absolutamente necesario hacer que estas mucosas estén adecuadamente protegidas.
- 30 Además, existe todavía la necesidad de tener un tratamiento de apoyo para la quimioterapia, en particular un tratamiento de apoyo para el sistema inmunitario puesto que la quimioterapia implica una reducción de la eficacia del sistema inmunitario, lo que da como resultado una vulnerabilidad del organismo a bacterias y virus que provoca la aparición de infecciones bacterianas y víricas.
- 35 Tras una actividad de investigación larga y profunda, el solicitante ha identificado y seleccionado una cepa bacteriana con una actividad antivírica fuerte. La cepa bacteriana seleccionada por el solicitante, más allá de una actividad antivírica notable, tiene una actividad antibacteriana fuerte puesto que puede producir bacteriocinas y/o peróxido de hidrógeno y/o metabolitos con una actividad antibacteriana.
- 40 Por tanto, la cepa seleccionada por el solicitante es única puesto que puede ejercer una actividad antivírica y una antibacteriana al mismo tiempo.
- 45 La cepa bacteriana seleccionada por el solicitante muestra una actividad estimulante notable sobre el sistema inmunitario que da como resultado la producción endógena de interleucina 17, en particular interleucina 17A (IL-17A) e interferón gamma.
- 50 La interleucina IL-17A puede ejercer una actividad de vascularización para los vasos en las regiones en donde se localizan las células tumorales. Una vascularización o circulación sanguínea más fuerte en los vasos permite inhibir la producción de metástasis puesto que las células tumorales están más localizadas y son más coherentes. Además, el efecto proangiogénico mencionado anteriormente permite que los tratamientos quimioterápicos penetren mejor en la masa tumoral y permite que los tratamientos sean más eficaces y localizados. Además, el interferón gamma tiene una capacidad antivírica.
- 55 El solicitante ha descubierto que la cepa bacteriana seleccionada puede activar y estimular el sistema inmunitario (SI) para provocar una producción endógena más alta de interleucina 17, en particular interleucina 17A (IL-17A) e interferón gamma.
- 60 Un objeto de la presente invención es una cepa bacteriana que pertenece a la especie *Lactobacillus pentosus* que tiene una actividad antivírica (producción de citocinas) y una actividad antibacteriana (producción de bacteriocinas).
- 65 La cepa bacteriana que pertenece a la especie *Lactobacillus pentosus* y que tiene una actividad antivírica y una antibacteriana es la cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980, depositada el 14-11-2008 por Probiotal SpA de conformidad con el Tratado de Budapest.
- Además, el solicitante ha descubierto que la activación del SI puede llevarse a cabo por medio de cinc con una biodisponibilidad muy alta obtenido con cinc internalizado en una célula bacteriana tinalizada, célula que pertenece a una cepa que pertenece a la especie *B. lactis*, preferiblemente la cepa *Bifidobacterium lactis* Bb 1 DSM 17850 depositada en la DSMZ el 23-12-2005, que es el objeto de la solicitud de patente europea n.º 08789404 incorporada en el presente documento como referencia.

En la práctica, el solicitante ha descubierto que el cinc altamente biodisponible internalizado en una célula tindalizada (inactivada) activa el SI, en particular el timo que está designado para producir linfocitos T que producen citocinas endógenas no tóxicas tales como interleucina IL-17A e interferón gamma. Este mecanismo en su totalidad se activa gracias a la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980.

La cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980 es adecuada para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias gramnegativas tales como enterococos, coliformes y *E. coli*. De hecho, la cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980 se sometió a prueba satisfactoriamente, produciendo peróxido de hidrógeno, bacteriocinas y metabolitos, contra los siguientes patógenos diana *E. coli* ATCC 8739, *E. coli* ATCC 10536, *E. coli* ATCC 35218 y *E. coli* ATCC 25922 con una carga de aproximadamente 1×10^8 UFC/g.

La cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980 se sometió a prueba con el fin de evaluar su capacidad para modular la proliferación *in vitro* y liberación de citocinas a partir de células PBMC de donantes sanos. Se aislaron células PBMC de sangre periférica humana y se cultivaron conjuntamente con la cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980. Se supervisaron la estimulación específica de diferentes poblaciones de células inmunitarias y la secreción de citocinas endógenas por medio de FACS y ELISA, respectivamente. Los resultados que tienen un valor estadístico muestran que la cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980 induce una secreción notable de citocinas Th1 endógenas con un fuerte aumento de IL-17A (tabla A) e IFN- γ (tabla B).

La dosificación de la citocina IL-17A se realizó en sobrenadantes de cultivos de PBMC estimulados con tres cepas bacterianas individuales: *L. salivarius* DLV1 DSM 25138, *L. salivarius* LS01 DSM 22775 y *L. pentosus* LPS01 DSM 21980, tras 5 días de cultivo. Los resultados que tienen un valor estadístico, expresados como IL-17A (pg/ml), se muestran en la tabla A a continuación.

Tabla A

	IL-17A (pg/ml)
Basal	13
DLV1	12
LS01	10
LPS01	41

Las tres cepas bacterianas analizadas mostraban una capacidad diferente para modular la citocina IL-17A, en particular no hay ningún efecto para *L. salivarius* DLV1 DSM 25138 y *L. salivarius* LS01 DSM 22775, mientras que para *L. pentosus* LPS01 DSM 21980 esta ha aumentado mucho la secreción de IL-17A con respecto a las condiciones basales (basal).

La dosificación de interferón gamma se realizó sobre PBMC aisladas de sangre periférica humana y cultivadas conjuntamente con la cepa *L. plantarum* LP01 (LMG P-21021) y con la cepa *L. pentosus* LPS01 DSM 21980. Los resultados que tienen un valor estadístico, expresados como IFN-gamma (pg/ml), se muestran en la tabla B a continuación.

Tabla B

	IFN-gamma (pg/ml)
Control	150
LP01	210
LPS01	1550

La cepa *L. pentosus* LPS01 DSM 21980 muestra una capacidad 10 veces más alta para estimular el interferón gamma que el control.

Ventajosamente, la producción de citocinas endógenas no implica toxicidad a diferencia de citocinas exógenas administradas mediante infusión.

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica o una composición alimenticia o una composición que incluye un complemento alimenticio o una composición que incluye un dispositivo médico (a continuación en el presente documento denominada composición según la presente invención), que tiene las características reivindicadas en las reivindicaciones adjuntas.

Dicha composición según la presente invención se aplica de manera útil como tratamiento de apoyo en tratamientos quimioterápicos antitumorales.

La composición según la presente invención comprende una goma, preferiblemente un alginato o un derivado del

mismo y/o un gel, preferiblemente un gel de *Aloe* o un derivado del mismo.

El alginato o derivado del mismo es preferiblemente un alginato de sodio.

- 5 El producto basado en aloe o derivado del mismo es preferiblemente *Aloe arborescens*; preferiblemente en forma liofilizada. *Aloe arborescens* está preferiblemente en forma liofilizada.

10 Tanto el alginato como el producto basado en aloe, una vez que entran en contacto con la saliva o con el agua usada para tragar el comprimido o la cápsula o para disolver la composición en polvo o granulada, pueden dar lugar a un gel. El alginato o el producto basado en aloe en forma de gel pueden tener un efecto mecánico o proteger las mucosas en el esófago, estómago y tubo gastrointestinal.

15 El alginato, preferiblemente alginato de sodio, tiene una actividad mecánica antirregurgitación, antiesofagitis y antigastritis y puede hacer que los efectos secundarios de un tratamiento quimioterápico sean más tolerables para pacientes que padecen enfermedades tumorales.

20 El producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada, tiene una función mecánica de protección física de las mucosas del esófago, estómago e intestino. Además, el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada y reconstituido en forma de gel, puede reducir la capacidad adhesiva de cepas patógenas, en particular de cepas patógenas flageladas tanto en el esófago como en el tubo gastrointestinal. Finalmente, el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada y reconstituido en forma de gel, puede reducir la permeabilidad gástrica e intestinal.

25 El producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada y reconstituido en forma de gel, al recubrir las mucosas del esófago, estómago e intestino y al reducir la capacidad adhesiva de patógenos flagelados, puede hacer que los efectos secundarios (infecciones bacterianas) de un tratamiento quimioterápico sean más tolerables para pacientes que padecen enfermedades tumorales.

30 En una realización, la composición según la presente invención comprende alginato de sodio y *Aloe arborescens* en forma liofilizada en una proporción en peso de 1:50 (alginato:aloe) a 50:1, preferiblemente de 1:30 (alginato: aloe) a 30:1.

35 Dicha composición según la presente invención comprende además algunas cepas bacterianas en asociación con alginato, preferiblemente alginato de sodio y/o el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada.

40 En una realización, la composición según la presente invención comprende en asociación con alginato, preferiblemente alginato de sodio y/o el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada, una cepa bacteriana que pertenece a la especie *Lactobacillus pentosus* que tiene una actividad antivirica y una antibacteriana; siendo dicha cepa la cepa *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980, depositada el 14-11-2008 por Probiotical SpA.

45 En otra realización, la composición según la presente invención comprende en asociación con alginato, preferiblemente alginato de sodio y/o el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada, la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980 en asociación con cinc altamente biodisponible internalizado en una célula bacteriana tinalizada.

50 El solicitante ha seleccionado algunas cepas bacterianas que pueden hacer que el cinc esté altamente biodisponible (internalizado) en forma de una célula tinalizada (inactivada). El cinc en esta forma está altamente biodisponible y como tal puede asimilarse más fácilmente por el organismo. El ión de cinc que se ha convertido en biodisponible y fácilmente asimilable por el organismo desempeña un papel importante y una acción hacia el timo, que es responsable de la formación/producción de linfocitos.

55 Dicha cepa bacteriana que internaliza el ión de cinc se selecciona del grupo que comprende o, como alternativa, constituido por la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM DSM 19526 depositada en la DSMZ el 13-07-2007 y de la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 DSM 17850 depositada en la DSMZ el 23-12-2005.

60 En otra realización, la composición comprende, en asociación con alginato, preferiblemente alginato de sodio y/o el producto basado en aloe, preferiblemente *Aloe arborescens* en forma liofilizada, la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980 en asociación con cinc altamente biodisponible internalizado en una célula bacteriana tinalizada seleccionada del grupo que comprende o, como alternativa, constituido por la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM DSM 19526 depositada en la DSMZ el 13-07-2007 y de la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 DSM 17850 depositada en la DSMZ el 23-12-2005.

65 Un objeto de la presente invención es una composición para su uso como tratamiento de apoyo en tratamientos de quimioterapia antitumoral; comprendiendo dicha composición la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 con

número de depósito DSM 21980, depositada el 14-11-2008 por Probiotal SpA. La composición puede comprender dicha cepa en una cantidad de 1×10^8 a 1×10^{11} UFC/g de composición.

5 En una realización, dicha composición comprende además cinc altamente biodisponible internalizado en una célula bacteriana tinalizada. Preferiblemente, dicha célula bacteriana tinalizada se selecciona del grupo que comprende la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM DSM 19526 depositada en la DSMZ el 13-07-2007 y la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 DSM 17850 depositada en la DSMZ el 23-12-2005.

10 En otra realización, dicha composición comprende además al menos una goma, preferiblemente una goma vegetal. Preferiblemente, dicha goma vegetal es al menos un alginato, preferiblemente alginato de sodio.

15 En otra realización, dicha composición comprende además al menos un gel. Preferiblemente, dicho gel es un gel de aloe, preferiblemente un gel de *Aloe arborescens*. Todavía más preferiblemente, dicho gel de aloe es un gel de *Aloe arborescens* en forma liofilizada.

20 En una realización, dicha composición comprende la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980; al menos una cepa bacteriana que internaliza el ión de cinc, seleccionada del grupo que comprende la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM con número de depósito DSM 19526 y la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 con número de depósito DSM 178505; un alginato, preferiblemente un alginato de sodio y un producto basado en *Aloe arborescens*, preferiblemente en forma liofilizada.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso como tratamiento de apoyo en tratamientos quimioterápicos antitumorales; comprendiendo dicha composición la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980, depositada el 14-11-2008 por Probiotical SpA.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además cinc altamente biodisponible internalizado en una cepa bacteriana tinalizada.
3. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que dicha célula bacteriana tinalizada se selecciona del grupo que comprende la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM DSM 19526 depositada en la DSMZ el 13-07-2007 y la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 DSM 17850 depositada en la DSMZ el 23-12-2005.
4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicha composición comprende además al menos una goma, preferiblemente una goma vegetal.
5. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que dicha goma vegetal es al menos un alginato, preferiblemente alginato de sodio.
6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha composición comprende además al menos un gel.
7. Composición para su uso según la reivindicación 6, en la que dicho gel es un gel basado en aloe, preferiblemente un gel basado en *Aloe arborescens*.
8. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que dicho gel basado en aloe es un gel basado en *Aloe arborescens* en forma liofilizada.
9. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición comprende la cepa bacteriana *Lactobacillus pentosus* LPS01 con número de depósito DSM 21980; al menos una cepa bacteriana que internaliza el ión de cinc, seleccionada del grupo que comprende la cepa *Streptococcus thermophilus* ST16 BM con número de depósito DSM 19526 y la cepa *Bifidobacterium lactic* Bb 1 con número de depósito DSM 17850; un alginato, preferiblemente alginato de sodio y un producto basado en *Aloe arborescens*, preferiblemente en forma liofilizada.