

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 811**

21 Número de solicitud: 201730027

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

12.01.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

12.07.2018

71 Solicitantes:

FUNDACIÓN RIOJA SALUD (100.0%)
C/ Piqueras, 98 Edificio Cibir
26006 LOGROÑO (La Rioja) ES

72 Inventor/es:

GOMEZ EGUILAZ, María y
BLANCO RAMOS, José Ramón

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **USO DE UNA COMPOSICIÓN PROBIÓTICA PARA EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

57 Resumen:

La presente invención es el uso de una composición probiótica que comprende *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longus*, *B. lactis* en la preparación de un suplemento alimenticio para el tratamiento complementario de la epilepsia farmacorresistente. La composición corresponde con el probiótico marca SIVOY® que tiene varios estudios que han demostrado su efectividad y es un probiótico modificado de VSL#3. Un aspecto preferible de la invención es que dicho tratamiento comprende una dosificación de 450.000 millones de bacterias administrada vía oral dos veces al día en un paciente de epilepsia farmacorresistente.

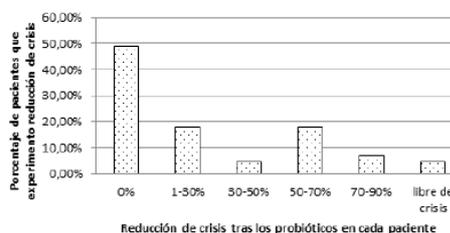


Figura 1

ES 2 675 811 A1

**USO DE UNA COMPOSICIÓN PROBIÓTICA PARA EL TRATAMIENTO
COMPLEMENTARIO DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

DESCRIPCIÓN

5

SECTOR TÉCNICO

La presente invención es la administración de un probiótico como tratamiento complementario al de la terapia antiepiléptica habitual, en el sector de la medicina en clínica aplicada.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia es una enfermedad neurológica relativamente frecuente. A pesar del elevado número de fármacos antiepilépticos disponibles, el 20-30% de los pacientes presenta una epilepsia farmacorresistente, esto es, aquella que no logra controlar las crisis después de haber utilizado al menos dos tratamientos apropiados y adecuados. Este tipo de epilepsia limita de un modo severo la calidad de vida de los pacientes y aumenta su morbi-mortalidad.

15

Para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente se han planteado diferentes estrategias terapéuticas adicionales o alternativas. Entre ellas, la estimulación del nervio vago, que presenta una eficacia aproximada de un 50% en la reducción de crisis en el 50% de los pacientes. Otra de ellas sería la cirugía neurológica, que logra hasta un 70% del control de crisis en cirugías concretas muy bien seleccionadas. La dieta cetogénica es otra opción, pero es difícil mantenerla y los estudios más optimistas establecen un 30% de eficacia en el control de las crisis. Todos estos procedimientos presentan importantes limitaciones, como la de tener que ser sometido a una intervención quirúrgica o neuroquirúrgica, o malestar cada vez que provoca una descarga en el caso de la estimulación del vago.

20

25

En la presente solicitud, se entiende por “probióticos” los microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas producen un beneficio en la salud del huésped.

30

El probiótico VSL#3 contiene *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subs bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longus* y *B.infantis*.

Este probiótico está aprobado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa leve a moderada, la reservoritis crónica y episodios de diarrea asociada a la radioterapia, el tratamiento con antibióticos concomitantes, a nutrición enteral o para pacientes geriátricos hospitalizados. Además, tiene estudios positivos para otros tipos de diarrea y la encefalopatía hepática (Pratap Mouli V y col. "Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial." *Hepato Res*, 2015; 45(8):880-9). Ninguna de estas patologías está relacionada con la epilepsia.

El problema que se plantea en la técnica es encontrar un tratamiento que permita reducir las crisis epilépticas en los pacientes con epilepsia farmacorresistente. La solución propuesta por la presente invención es la suplementación del tratamiento antiepiléptico con un probiótico que contenga *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longus* y *B. Lactis* como suplemento alimenticio.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención es el uso de una composición probiótica que comprende *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longus* y *B. lactis* en la preparación de un suplemento alimenticio para el tratamiento complementario de la epilepsia farmacorresistente. O bien, la composición probiótica para uso en dicho tratamiento. En un aspecto más restringido, la invención consiste en el uso de dicha composición probiótica.

En un aspecto preferible, dicha composición probiótica contiene también CD2, una molécula de adherencia celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas que mejora la efectividad, pero no supone ningún condicionante en cuanto a la actividad del probiótico.

En el alcance de la presente invención, se entiende por "tratamiento complementario" la administración de un probiótico adicional de empleo simultáneo o correlativo al de los fármacos antiepilépticos que se administran a un paciente para el tratamiento y control de sus crisis epilépticas.

En el alcance de la presente invención, se entiende por “tratamiento de la epilepsia” el tratamiento de la enfermedad epiléptica para el control o la disminución de las crisis epilépticas y sus síntomas.

- 5 En la técnica, el probiótico marca SIVOY® corresponde con la composición de la invención y contiene también la cadena CD2. SIVOY® es un probiótico modificado de VSL#3, y varios estudios han demostrado su efectividad.

10 SIVOY® se presenta en sobres de 450.000 millones de bacterias vivas. De forma que, en un aspecto preferible de la invención, dicho tratamiento comprende una dosificación de 450.000 millones de bacterias por vía oral dos veces al día en un paciente de epilepsia farmacorresistente.

15 La presente invención tiene por objeto conseguir un mejor control de las crisis epilépticas de pacientes con epilepsia farmacorresistente. En un análisis por intención de tratar el 28,9% de los pacientes tratados con probióticos redujo, en al menos un 50%, el número de sus crisis epilépticas. Esta eficacia fue del 31,7% en un análisis por protocolo, manteniendo en la mayoría el efecto beneficioso tras la suspensión de los probióticos cuatro meses después. La reducción de al menos el 50% de las crisis es el requisito de
20 efectividad de los ensayos clínicos.

Un beneficio adicional fue la mejora de la calidad de vida de los pacientes, no sólo debido al mejor control de las crisis, sino también asociado a una sensación de menor
25 ansiedad.

Se puede postular que la modificación de la microbiota digestiva con probióticos de la invención contribuiría a mejorar las crisis epilépticas de los pacientes a través de la liberación de neurotransmisores y/o la mejor absorción de los fármacos antiepilépticos.

30 La causa última de la epilepsia farmacorresistente se desconoce. Se postula un número indeterminado de variables y una serie extensa de procesos relacionados con las crisis epilépticas. El estudio por parte de los inventores de cada uno de ellos hubiera supuesto una cantidad de trabajo inabarcable, pero una vez visto el efecto de la invención se puede suponer que el efecto beneficioso de la administración de los probióticos sobre
35 el control de la epilepsia puede deberse a las siguientes causas:

Los probióticos presentan efecto antiinflamatorio. La inflamación es una de las posibles etiopatogénesis de la epilepsia y se observa que al controlarla se controlan también las crisis. En todos los pacientes, independientemente de que mejoren sus crisis epilépticas
5 o no, se observó una disminución de la interleuquina inflamatoria IL-6.

Los probióticos pudieran ayudar a mejorar absorción de los fármacos antiepilépticos. Se han observado cambios en los niveles séricos de los mismos durante su administración, regresando a los valores previos tras finalizar la administración del probiótico.
10

La administración de probióticos aumenta los niveles séricos de GABA (ácido gamma-aminobutírico). El GABA es un importante neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central, y su liberación es el mecanismo de acción de varios fármacos. En los ensayos de la presente invención se observa una liberación de este neurotransmisor
15 durante la toma del probiótico en todos los pacientes.

Además, una ventaja de la presente invención es que la administración de los probióticos no provoca efectos secundarios, lo cual es importante porque los efectos secundarios de los fármacos epilépticos contribuyen en gran medida a su abandono y a
20 la menor calidad de vida de este tipo de enfermos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Porcentaje de pacientes que presentan una mejoría de su crisis al final del estudio. Se han analizado todos los pacientes que comenzaron el estudio (análisis por
25 intención de tratar).

Figura 2: Comparación de las puntuaciones de calidad de vida de manera basal (1); tras finalizar el tratamiento (2); a los 4 meses de haber finalizado el tratamiento (3). Las puntuaciones de la escala se traducen en: muy buena calidad de vida (puntuación de
30 10 a 19); buena calidad de vida (puntuación de 20 a 29); calidad de vida regular (puntuación de 30 a 39); calidad de vida mala (puntuación de 40 a 49), y calidad de vida muy mala (puntuación de 50). En línea de puntos se muestran los pacientes en los que fue efectivo el probiótico. La línea continua muestra los pacientes en los que los probióticos no fueron efectivos.

35

Figura 3: Evolución de la mediana de los valores de las IL-6. Se muestra la variación de las medianas separadas por grupos en función de su efectividad. La línea de puntos muestra los pacientes en los que fue eficaz; la línea continua en la que no fue eficaz.

5 **Figura 4:** Evolución de la mediana de los valores de las cD14 a lo largo del estudio. Se muestra la variación de las medianas separadas por grupos en función de su efectividad. La línea de puntos muestra los pacientes en los que fue eficaz; la línea continua en la que no fue eficaz.

10 **Figura 5:** Evolución de la mediana de los valores de GABA a lo largo del estudio. Se muestra la variación de las medianas separadas por grupos en función de su efectividad. La línea de puntos muestra los pacientes en los que fue eficaz; la línea continua en la que no fue eficaz.

15 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Selección de los enfermos

Se seleccionaron 45 pacientes de ambos sexos con epilepsia farmacorresistente que cumplieron los criterios de inclusión de ser mayor de 18 años, tener un diagnóstico de crisis epilépticas farmacorresistente, estar en tratamiento continuo con fármacos antiepilépticos desde hace al menos 30 días antes de su inclusión, y la presencia de al menos una crisis epiléptica al mes. Asimismo, no debían presentar ningún criterio de exclusión, a saber:

- Epilepsia estable.
- 25 - Epilepsia generalizada idiopática.
- Estatus epiléptico en los 12 meses previos.
- Cambio en la dosis o tipo de fármaco antiepiléptico en los 30 días previos al inicio del estudio.
- Consumo activo de alcohol o de sustancias de abuso.
- 30 - Embarazo y/o madres en periodo de lactancia.
- Pacientes en tratamiento con probióticos desde 30 días antes del inicio del estudio.
- Problemas gastrointestinales crónicos (por ejemplo, colon irritable).
- Problemas hepáticos o renales.
- Intolerantes a la lactosa o celíacos.
- 35 - Inmunodeprimidos.

- Pacientes en tratamiento antibiótico crónico.
- Imposibilidad para rellenar un cuestionario por parte del paciente o de su responsable para seguir el calendario de visitas.
- Deterioro neurológico progresivo adicional (tumores o metástasis del SNC, enfermedad de Alzheimer, demencias vasculares).
- Uso de antiepilépticos en investigación.
- Pacientes con una expectativa de vida <1 año.

La edad media de los pacientes fue de 44 años. La evolución media de la epilepsia fue de unos 30 años, presentando una media de 7 crisis al mes. Los pacientes habían recibido previamente administración de una media de siete fármacos antiepilépticos disponibles en el mercado, típicamente ácido valproico, carbamacepina, fenitoina, levetiracetam, lamotrigina, lacosamida y topiramato.

Ejemplo 2: Administración del probiótico.

Durante los 3 meses previos a la administración del probiótico se realizó un perfil de sus crisis, una analítica basal, y un cuestionario de calidad de vida. Pasados esos 3 meses, los pacientes comenzaron a tomar dos sobres al día del producto SIVOY® cuya composición es de 450.000 millones de bacterias vivas por sobre de *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. Longus*, *B. Lactis* y la cadena CD2. El probiótico se administró de forma oral 10 minutos antes de las comidas durante 4 meses. Durante todo el período del estudio los pacientes realizaban un registro de crisis, y un control de la adhesión al tratamiento antiepiléptico y al probiótico. El día que finalizaron la toma del probiótico se hizo una nueva analítica y un cuestionario de calidad de vida. Los pacientes recogieron los posibles efectos secundarios. Se realizó un seguimiento durante los 4 meses posteriores a finalizar la toma del probiótico. Durante este período se controló de nuevo la frecuencia de las crisis epilépticas y se evaluó la calidad de vida de los pacientes.

Todos los resultados se calcularon en base a los 45 pacientes que comenzaron el estudio (análisis por intención de tratar). En este tipo de análisis, se incluye a todos los pacientes que han sido asignados al tratamiento, con independencia de si completaron o no el periodo de tratamiento y/o su seguimiento. Así, los pacientes que no acudieron a su seguimiento, por cualquier motivo, fueron considerados como fracaso terapéutico.

Las características de la epilepsia y las pruebas de imagen se resumen en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

41 pacientes (91,1% del total) presentaron una buena adherencia al probiótico. Además, 43 pacientes (95,6%) aseguraron seguir correctamente su tratamiento antiepiléptico. De éstos, 42 pacientes tomaron los probióticos más de 8 semanas (93,3%). Un total de 3 pacientes (6,7%) precisó tratamiento concomitante con analgésicos, omeprazol o antihistamínico. Ninguno de ellos se relacionó con la toma del probiótico. Además, otros 3 pacientes presentaron efectos adversos que pudieron estar relacionados con la toma de los probióticos: en 2 casos fue claramente relacionado con él (diarreas autolimitadas en grado leve), y en otro fue dudoso ya que presentó una infección respiratoria de posible origen vírico (catarro) (tabla 3).

Tabla 1. Características de la epilepsia.

Variables	N = 45
Etiología de la epilepsia (%)	
Esclerosis mesial temporal	4 (8,9)
Displasia cortical	3 (6,7)
Traumatismo	1 (2,2)
Complicación perinatal	9 (20)
Infección cerebral	3 (6,7)
Criptogénica	20 (44,4)
Otros	5 (11,1)
Años de evolución epilepsia (\pm DE)	30 (16)
Localización foco (%)	
Frontal	3 (6,7)
Temporal	16 (35,6)
Occipital	1 (2,2)
Multifocal	9 (20)
Sin foco	16 (35,6)
Nº fármacos en la actualidad, media (DE)	2,8 (1)
Nº pacientes tomando VPA	13 (28,9%)
Nº pacientes tomando CMZ	6 (13,3%)
Nº fármacos previos, media (DE)	5,8 (2,3)

	Nº pacientes habían tomado VPA	30 (66,7%)
	Nº pacientes habían tomado CMZ	21 (46,7%)
	Otros tratamientos (%)	
	No	38 (84,4)
5	Cirugía	6 (13,3)
	ENV	1 (2,2)
	Nº crisis medias en un mes (DE)	7 (7)
	Percepción correcta de crisis: (SC-CR)	14 (31,1%)

10 DE: desviación estándar. VPA: ácido valproico. CMZ: carbamacepina. ENV: estimulador del nervio vago. SC: sensación de crisis. CR: crisis reales.

Tabla 2. Alteraciones en las pruebas de imagen.

	Alteraciones encontradas	N = 45
15	Sin alteraciones (%)	21 (46,7)
	Con alteraciones (%)	24 (53,3)
	Desconocida (%)	15 (62,2)
	Esquisecefalia parietal (%)	1 (4,2)
20	Resección área temporal	1 (4,2)
	Mala diferenciación occipital	1 (4,2)
	Engrosamiento cortical	1 (4,2)
	Atrofia del hipocampo	1 (4,2)
	Porencefalia derecha	1 (4,2)
25	Cavernomas	1 (4,2)
	Hematomas cerebrales	1 (4,2)
	Alteraciones de la migración	1 (4,2)

30 **Tabla 3.** Evolución del estudio.

	Variables	N = 45
	Pacientes que terminaron el estudio	43
	Adherencia al probiótico (%)	41 (91,1)
35	Adherencia al FAE (%)	44 (95,6)

	Tratamiento probiótico > 8 semanas (%)	41 (91,1)
	Efectos adversos (%)	
	SI	3 (6,7)
	Diarrea	2 (4,4)
5	Infecciones	1 (2,2)
	NO	42 (93,3)
	Tratamientos concomitantes (%)	
	SI	3 (6,7)
	Analgesia	1 (2,2)
10	Omeprazol	1 (2,2)
	Antihistamínicos	1 (2,2)
	NO	42 (93,3)

Nota: FAE: fármaco antiepiléptico.

15

Ejemplo 3: Resultados sobre los pacientes

Reducción de las crisis

La variable principal del estudio fue la reducción de las crisis en cada paciente. Se valoró de manera individual cuál era el porcentaje de reducción de crisis en cada uno de ellos a lo largo del estudio. El 28,9% (por intención de tratar; 31,7% por protocolo) de los pacientes redujo en al menos un 50% el número de crisis epilépticas habituales (valor de referencia aceptado por consenso médico en los ensayos clínicos para que un fármaco antiepiléptico sea aceptado como útil para la epilepsia) (Figura 1).

25

Se realizó un análisis por subgrupos de las características basales de los pacientes que habían reducido sus crisis y los que no, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis por subgrupos de la efectividad en función de las diferentes variables y pruebas de contraste de hipótesis.

Variables	Efectivos	No efectivos	valor de p
35 Sexo (%)			
Mujer	6 (28)	15 (71,4)	0,759

	Hombre	8 (33,3)	16(66,7)	
	Edad, media (\pm DE)	44 (15)	45 (13)	0,886
	Años de evolución (DE)	35 (19)	28 (15)	0,180
5	Lugar de origen de la epilepsia (%)			0,927
	Frontal	1 (33,3)	2 (66,7)	
	Temporal	4 (25)	11 (75)	
	Occipital	0	1 (100)	
	Multifocal	3 (33,3)	6 (66,7)	
10	Sin foco	6 (37,5)	10 (62,5)	
	Nº FAES que están tomando (DE)	2,6 (1)	2,9 (1,1)	0,531
	Nª FAES que han tomado (DE)	5,21 (2,1)	6 (2,4)	0,242
	En tratamiento con VPA (%)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,174
	En tratamiento con CMZ (%)	4 (30,8)	9 (69,2)	0,999
15	Nº crisis medias (DE)	5 (7,3)	8 (8)	0,194

DE: desviación estándar. Nº: números; FAES: fármacos antiepilépticos. VPA: valproico; CMZ: carbamacepina.

20 Para valorar si había habido cambios a lo largo del estudio en las medidas antropométricas o de parámetros analíticos se realizó un análisis de muestras emparejadas. Se analizaron los valores de índice de masa corporal, tensiones arteriales sistólicas y diastólicas, parámetros analíticos de función hepática, hemoglobina, leucocitos y proteína C reactiva en las medidas basal, y tras el tratamiento,

25 obteniéndose diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas en las diferentes mediciones a lo largo del estudio (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Valores medios de las variables antropométricas y hemodinámicas.

Variable	Mínimo	Máximo	Media	DE
30 IMC	20	42,5	28,8	5,6
TAS	97	180	134,32	19,6
TAD	60	106	82,8	10,8
35 FC	53	100	72	12

Nota: IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca.

Tabla 6. Análisis del cambio de las variables mostradas, entre la muestra basal y tras el tratamiento (Prueba t de Student).

	Variable	Valor de p
5	IMC	0,653
	TAS	0,136
	TAD	0,089
	GPT	0,119
	GOT	0,507
10	GGT	0,743
	Hemoglobina	0,286
	Leucocitos	0,214
	PCR	0,455

15 **Nota:** IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica, GPT: alanina aminotransferasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; PCR: proteína C reactiva.

20 Se realizó un análisis de la relación entre la efectividad del tratamiento y valores como el índice de masa corporal y la tensión arterial sistólica y diastólica no evidenciándose tampoco diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

Tabla 7. Relación entre la efectividad del estudio y variables como el índice de masa corporal y la tensión arterial sistólica y diastólica.

	Variables	Efectivos	No efectivos	Valor de p
	IMC (DE)	27 (3,5)	29,6 (6,3)	0,092
	TAS (DE)	131 (20)	129 (19)	0,699
30	TAD (DE)	80 (12)	29 (13)	0,744

Nota: IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Calidad de vida

Tras realizar un análisis de muestras emparejadas para las puntuaciones de calidad de vida no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el momento inicial y el final de la administración del mismo (p 0,302), pero sí al comparar la situación desde el fin de la administración del mismo al final del seguimiento (p 0,002).

Al analizar por subgrupos, las diferencias entre las puntuaciones de la calidad de vida de los pacientes en los que sí que fueron efectivos los probióticos (media de $19,23 \pm 6,04$) en comparación con los que no fue efectivo (media de $26,45 \pm 9,1$ puntos) se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p 0,013). Es importante recordar que, a menor puntuación, mejor calidad de vida (Figura 2). Tal y como se puede ver en esa figura, en los pacientes en los que fue efectivo el probiótico existe una mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento estadísticamente significativa con respecto a los que no fue efectivo. Aparte de ser estadísticamente significativo, se comprueba que los cambios en la calidad de vida podrían ser cambios sustanciales clínicamente, ya que en el grupo de los efectivos pasa de una situación de “bien y mal” a una situación de calidad de vida “buena”.

Al agrupar a los pacientes en calidad de vida buena (aquellos con puntuaciones de bastante bien, y muy bien) y mala (puntuaciones entre bien y mal, y muy mal) y se analiza si tiene relación con la sensación subjetiva de efectividad, se ve cómo existe una tendencia a la significatividad estadística (p 0,062). Es decir, el paciente que cree que los probióticos le han controlado las crisis, aunque objetivamente no se lo hayan controlado, tiene mejores puntuaciones en las escalas de vida.

A los pacientes se les preguntó si los probióticos habían logrado mejorar “algo”, por ejemplo el estado de alerta o el ánimo, y a algunos a pesar de no haberles mejorado las crisis sí que les había mejorado estos aspectos. Sin embargo, al relacionar estas mejorías con los cambios en la calidad de vida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p 0,1).

Ejemplo 4: Cambios en los parámetros analíticos.

De los 45 pacientes en los que se comenzó el estudio, finalmente sólo se obtuvieron 39 muestras completas para el análisis de las citoquinas. El análisis de las características

basales de ambas muestras no encuentra diferencias estadísticamente significativas (tabla 8).

Tabla 8. Comparación de variables entre la muestra basal y de la que se han hecho los análisis de citoquinas.

Variab	Muestra de 45	Muestra de 39	Valor p
Sexo Hombre (%)	24 (53,3)	22 (56,4)	0,95
10 Edad, media (\pm DE)	44 (13,5)	45,4 (13,5)	0,61
Etiología			
Criptogénica (%)	20 (44,4)	15 (38,5)	0,75
Esclerosis mesial (%)	4 (8,9)	4 (10)	0,99
Localización del foco			
15 Temporal (%)	16 (35,6)	13 (32,5)	0,95
Sin foco (%)	16 (35,6)	15 (37,5)	0,99
Años de evolución epilepsia (DE)	30 (16)	32 (16)	0,57
Nº FAES previos, media (DE)	5,8 (2,3)	5,6 (2,2)	0,75
Pacientes que tomaron CMZ (%)	21 (46,7)	17 (43,6)	0,95
20 Pacientes que tomaron VPA (%)	30 (66,7)	26 (66,7)	0,99
Nº FAES en la actualidad, media (DE)	2,8 (1)	2,8 (1,1)	0,66
Nº pacientes tomando CMZ (%)	6 (13,3)	11 (28,2)	0,16
Nº pacientes tomando VPA (%)	13 (28,9)	16 (41)	0,35
Nº crisis medias en un mes (DE)	7 (7)	6,5(7)	0,75
25 Efectividad del probiótico (%)	14 (31,1)	12 (30,8)	0,99

Nota: DE: desviación estándar; FAE: fármacos antiepilépticos; CMZ: carbamacepina; VPA: valproico.

30 Se ha realizado para cada citoquina un análisis global de su mediana. Posteriormente se ha analizado si esta mediana en los diferentes momentos presentaba diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en el que la administración de probióticos se relacionaba con una reducción de crisis (“grupo efectivo”) y con el que no se relacionaba con una reducción de crisis (“grupo no efectivo”). Una vez analizado esto,

un segundo análisis reveló si a lo largo del estudio cada paciente presentaba cambios en sus medidas tanto en el grupo en general como por subgrupos de eficacia.

Niveles de IL-6

La mediana de IL-6 pretratamiento fue de 34,6 pg/ml (Pc25 0 - Pc75 61,9). Al finalizar
5 la toma del probiótico fue de 33 pg/ml (Pc25 0 - Pc75 56,2), y a los 4 meses de haber finalizado el mismo de 0 (Pc25 0 - Pc75 30,4).

Las medianas por subgrupos en función de la efectividad de los probióticos se pueden ver en la tabla 9. En este análisis no existen diferencias en las medianas de IL-6
10 pretratamiento (p 0,98), tras finalizar el tratamiento con probiótico (p 0,41) o a los 4 meses de haber finalizado el mismo (p 0,85).

Tabla 9 Resumen de las medianas por subgrupos y el valor de las diferencias (Pc25-Pc75)

15

	Niveles de IL6 (pg/ml)	Efectivos	No efectivos	Valor de p
	Basal	30,2 (0-59,3)	34,6 (0-87)	0,98
	Al finalizar el tratamiento	23,8 (0-52.2)	35,2 (0-61)	0,41
20	4 meses después	9(0-28,4)	0 (0-30,8)	0,85

La figura 3 muestra que sí existen diferencias estadísticamente significativas (p 0,001). En concreto, las diferencias se encuentran entre los niveles basal y la medición a los 4 meses después de haber finalizado el tratamiento (p 0,002), y tras haber tomado los
25 probióticos y 4 meses después (p 0,009). Cuando se realiza este análisis por subgrupos se observa que dentro del subgrupo de los pacientes a los que les fue efectivo el tratamiento con probióticos no existen diferencias estadísticamente significativas (p 0,48). Por el contrario, en el grupo en el que no fue efectivo el tratamiento, sí que se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p 0,005). También se
30 encuentran diferencias entre los niveles basal y la medición a los 4 meses sin tratamiento (p 0,021) y tras haber tomado los probióticos y 4 meses después (p 0,038).

Niveles de cD14:

A nivel global, la mediana de cD14 pretratamiento fue de 1904,92 pg/ml (Pc25 787 -
35 Pc75 2197,7); al finalizar la toma del probiótico de 1875 pg/ml (Pc25 778,4 - Pc75

2349,7), y 4 meses después de finalizado el mismo de 1806,3 pg/ml (Pc25 1046,6 -Pc75 2034,3). Las medianas por subgrupos se pueden ver en la tabla 10. No existen diferencias entre los pacientes en los que funciona o no el tratamiento en base a las medianas de cD14 pretratamiento (p 0,065), tras la toma del probiótico (p 0,81) o a los 4 meses de haber suspendido el mismo (p 0,81).

Tabla 10. Resumen de las medianas por subgrupos y el valor de las diferencias encontradas entre ellas (Pc25-Pc75).

Niveles de cD14 (pg/ml)	Efectivos	No efectivos	Valor de p
Basal	2074 (1764-2199)	1660 (609-2197)	0,065
Al finalizar el tratamiento	1983 (762-2364)	1875 (778-2350)	0,81
4 meses después	1763 (860-1988)	1807 (1158-2109)	0,81

15

La figura 4 muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes en los diferentes momentos en que se recogen las muestras (p 0,735). Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 2 grupos, ni en el que los probióticos fueros efectivos (p 0,17) ni en el que no lo fueron (p 0,89).

20

Niveles de GABA

La mediana de GABA pretratamiento fue de 0 ng/ml (Pc25 0 - Pc75 13,9); al finalizar el probiótico fue de 5,7 ng/ml (Pc25 4,1 - Pc75 7,4), y 4 meses después de finalizado el mismo nuevamente de 0 ng/ml (Pc25 0 - Pc75 10,5). Las medianas por subgrupos se pueden ver en la siguiente tabla (Tabla 11). No existen diferencias en las medianas de GABA pretratamiento (p 0,96), tras finalizar el probiótico (p 0,65), o 4 meses tras la suspensión del mismo (p 0,85) entre los que les funcionó o no el tratamiento.

30

Tabla 11. Resumen de las medianas por subgrupos y el valor de las diferencias (pg/ml).

Niveles de GABA (ng/ml)	Efectivos	No efectivos	Valor de p
Basal	0 (0-9,6)	0 (0-19,3)	0,954
Al finalizar el tratamiento	6,18 (4,9-8,4)	5,3 (0-7)	0,650
4 meses después	0 (0-29,8)	0 (0-9,7)	0,851

35

Según la Figura 5 no existen diferencias estadísticamente significativas (p 0,35) en los pacientes en los diferentes tiempos en que se recogen las muestras. Cuando se realiza este análisis por subgrupos se observa que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos, ni en el que sí que fueron efectivos (p 0,72) y en el que no lo fueron (p 0,48).

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición probiótica que comprende *S. thermophilus*, *L. acidophilus*,
5 *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longus* y *B. lactis* en la
preparación de un suplemento alimenticio para el tratamiento complementario de la
epilepsia farmacorresistente.
2. Uso según la reivindicación 1, en que dicha composición probiótica comprende la
cadena CD2.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en que dicho tratamiento comprende una
10 dosificación de 450.000 millones de bacterias por vía oral dos veces al día en un
paciente.

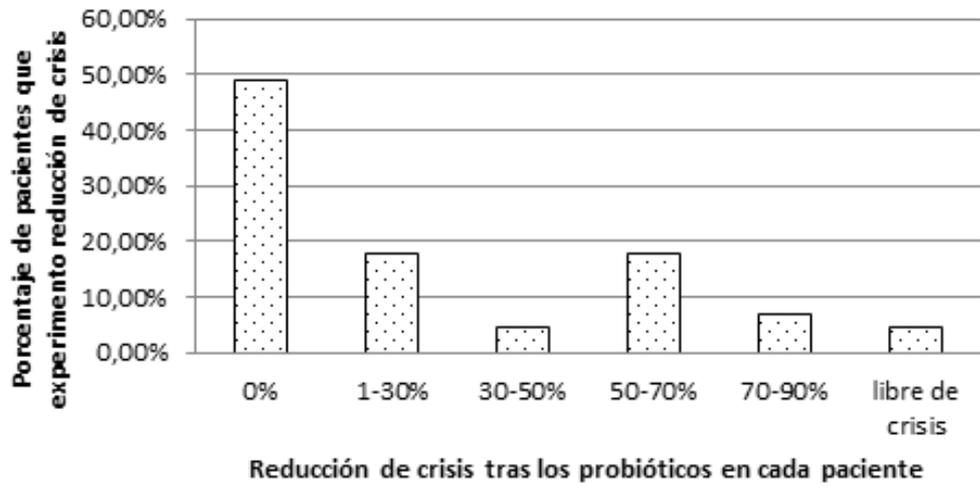


Figura 1

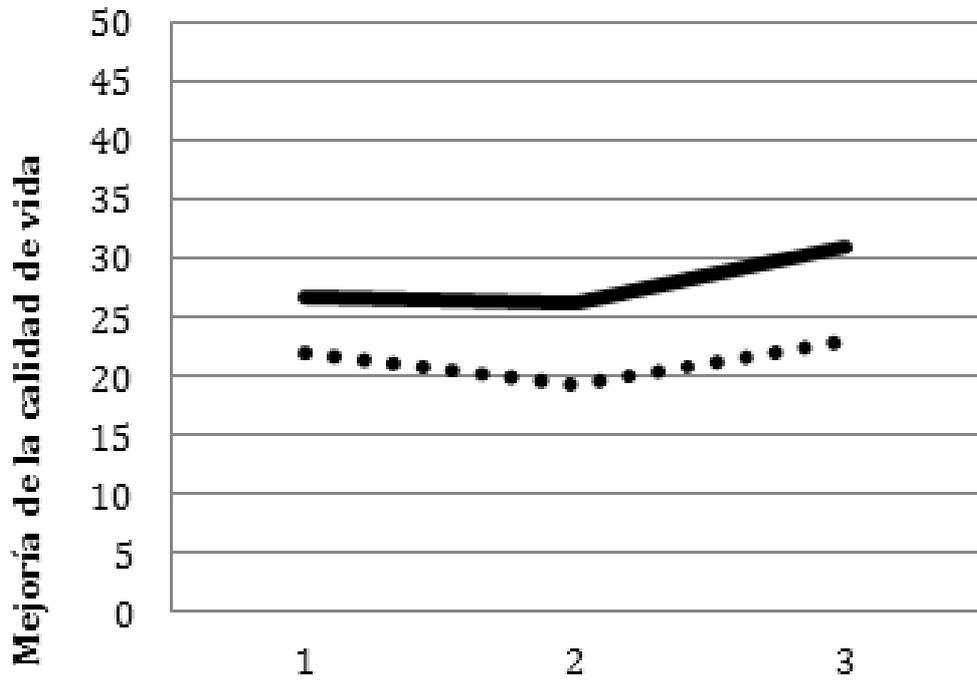


Figura 2

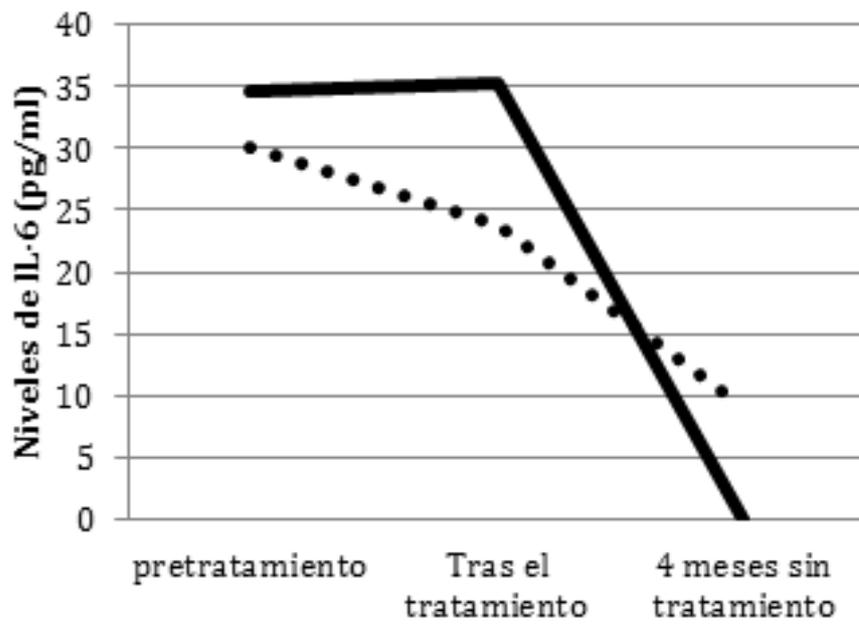


Figura 3

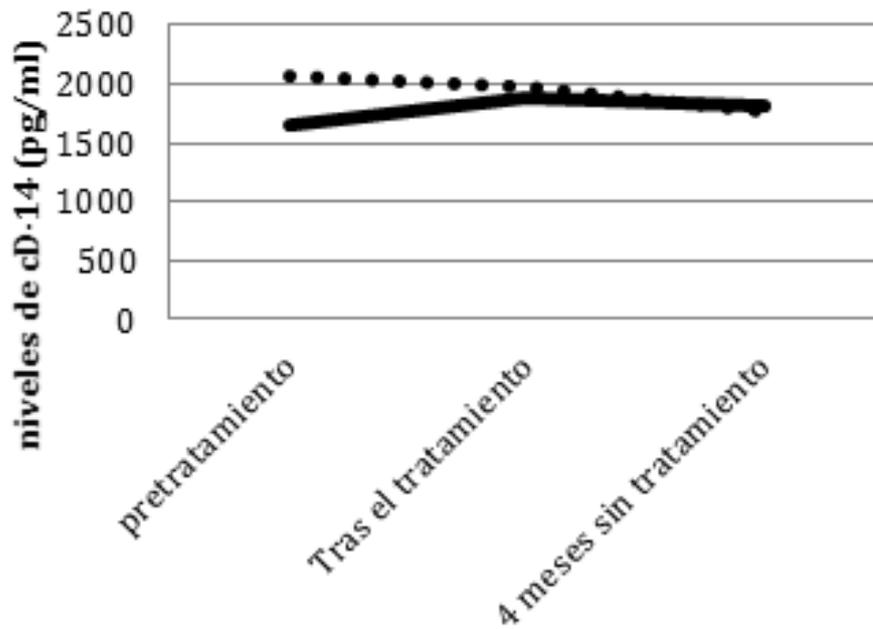


Figura 4

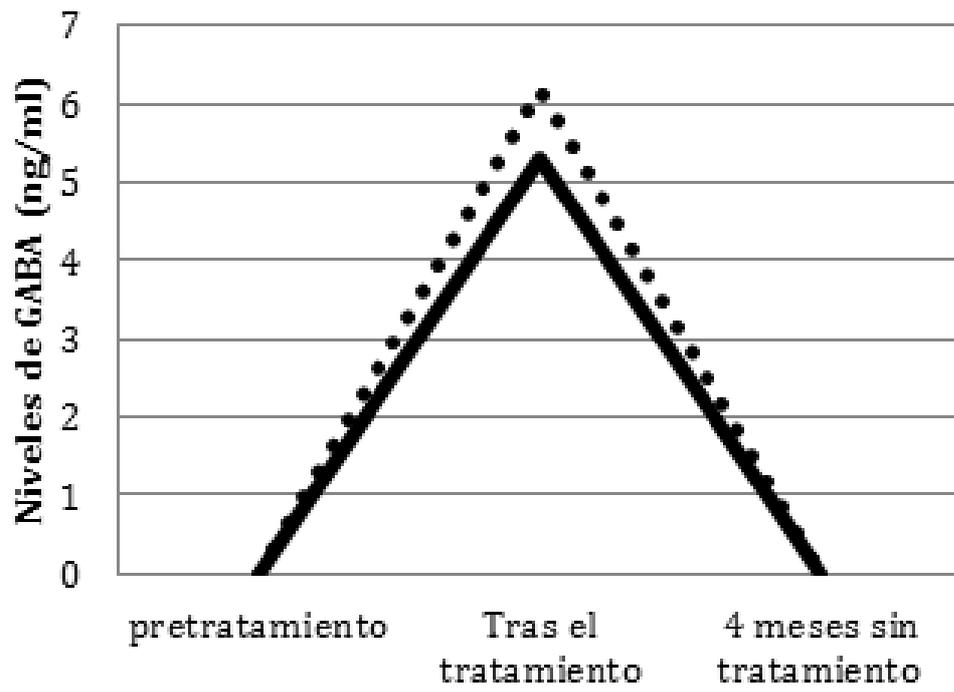


Figura 5



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201730027

22 Fecha de presentación de la solicitud: 12.01.2017

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **A61K35/74** (2015.01)
A61P25/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WU J. <i>et al.</i> Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 01/11/2016, páginas 1-6, todo el documento.	1-3
A	SOLGS SF. Probiotics can Treat Hepatic Encephalopathy. Medical Hypotheses, 2003, Vol. Vol. 61(2), páginas 307-313, todo el documento.	1-3
A	WO 2015021936 A1 (THE UNIVERSITY OF HONG KONG [CN/CN]) 19/02/2015, Página 4, línea 8 – página 5, línea 10.	1-3
A	WO 2011042333 A1 (CUÑE CASTELLANA, JORDI [ES/ES]) 14/04/2011, página 3, línea 26 – página 4, línea 24.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.04.2018

Examinador
M. D. García Grávalos

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, PUBMED, GOOGLE PATENTS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.04.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-3	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WU J. <i>et al.</i> Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2016, pp: 1-6	01.11.2016
D02	SOLGS SF. Medical Hypotheses, Vol. Vol. 61(2), pp: 307-313	2003
D03	WO 2015021936 A1	19.02.2015
D04	WO 2011042333 A1	14.04.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud divulga el uso de una composición probiótica que contiene los microorganismos *S. thermophilus*, *I. acidophilus*, *I. plantarum*, *I. paracasei*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longus*, y *B. lactis*, en la preparación de un suplemento alimenticio para tratamiento complementario de la epilepsia fármaco-resistente. La composición es un probiótico modificado de VSL#3, de administración oral a dosis 450.000 millones de bacterias (reivindicaciones 1-3).

El documento D01 se refiere a un estudio sobre la posible relación de causa y efecto entre la microbiota intestinal y la epilepsia, donde una disbiosis intestinal podría constituir un factor importante en el desarrollo y la gravedad de la enfermedad y por otra parte, la estimulación inmune por la microbiota podría proporcionar una estrategia alternativa para el tratamiento de la epilepsia (ver todo el documento).

El documento D02 se refiere a un estudio sobre el uso de probióticos para tratamiento de la encefalopatía hepática (ver todo el documento).

El documento D03 se refiere a composiciones probióticas que contienen una mezcla específica de tres composiciones bacterianas: (a) *Lactobacillus acidophilus* inactivado por calor (ATCC 53103), (b) *Escherichia coli* viable y (c) VSL#3 ® inactivado por calor; así como a métodos para tratar el carcinoma hepatocelular (HCC) usando dichas composiciones (ver página 4, línea 8-página 5, línea 10).

El documento D04 se refiere a una composición que contiene una cantidad efectiva de al menos una de las cepas seleccionadas del siguiente grupo: *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, *Lactobacillus plantarum* CECT 7528 y *Lactobacillus plantarum* CECT 7529; y su uso como probiótico para la prevención y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disminuyendo los niveles de colesterol (ver página 3, línea 26- página 4, línea 24).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986)**1.1. REIVINDICACIONES 1-3**

El documento D01 se refiere a un estudio sobre la posible relación de causa y efecto entre la microbiota intestinal y la epilepsia pero no se refiere a ninguna composición probiótica que contenga los microorganismos de la composición de la invención para preparación de un suplemento alimenticio para tratamiento de esta enfermedad.

Los documentos D02-D04 si se refieren al uso del probiótico VSL#3 y de otras composiciones probióticas para preparación de un suplemento alimenticio para tratamiento complementario de la encefalopatía hepática, trastornos cardiovasculares u otras enfermedades. Sin embargo no se ha encontrado ningún documento que se refiera al uso de estas composiciones para preparación de un suplemento alimenticio para tratamiento de la epilepsia.

De este modo, se considera que la invención ofrece un uso diferente a lo hasta la fecha anticipado en el estado de la técnica y que la solución del problema técnico planteado resulta inventiva.

En consecuencia, según lo divulgado en los documentos D01-D04, las reivindicaciones 1-3 cumplen el requisito de novedad y actividad inventiva (**Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986**).