

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 098**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)

A23L 33/135 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2017 PCT/EP2017/058203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2017 E 17715744 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 3442549**

54 Título: **Bifidobacterias para aumentar la masa corporal magra**

30 Prioridad:

14.04.2016 EP 16165376

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2024

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL N&H DENMARK APS (100.0%)
Parallelvej 16
2800 Kongens Lyngby, DK**

72 Inventor/es:

**STENMAN, LOTTA y
LAHTINEN, SAMPO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 979 098 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

Bifidobacterias para aumentar la masa corporal magra

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* (bifidobacteria), particularmente, pero no exclusivamente, una bacteria de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (cepa) 420 (B420), y uno o más prebióticos y/o fibras. La presente invención también se refiere a productos alimenticios, complementos dietéticos y formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen dicha bacteria.

Antecedentes de la invención

15 La masa corporal magra es un componente de la composición corporal, que se calcula sustrayendo el peso de la grasa corporal del peso corporal total. El porcentaje de masa corporal total que es magro se encuentra normalmente entre el 60 y el 90%. La masa corporal magra es principalmente muscular.

El músculo desempeña un papel esencial en el metabolismo de proteínas de cuerpo entero al servir como el principal depósito para aminoácidos para mantener la síntesis de proteínas en tejidos y órganos vitales en ausencia de absorción de aminoácidos desde el intestino y al proporcionar precursores gluconeogénicos hepáticos.

Además, el metabolismo muscular alterado desempeña un papel clave en la génesis, y por lo tanto en la prevención, de muchas afecciones patológicas comunes y enfermedades crónicas. Sin embargo, el mantenimiento de una masa muscular, una fuerza y una función metabólica adecuadas rara vez, por no decir nunca, se ha considerado un objetivo relevante en las recomendaciones para la ingesta dietética (Am. J. Clin. Nutr., septiembre de 2006, vol. 84, N° 3, 475-482).

Un cambio grave asociado con el envejecimiento humano es la disminución progresiva de la masa muscular, una espiral descendente que puede tener como consecuencia una disminución de la fuerza y la funcionalidad.

En 1989 se propuso el término "sarcopenia" para describir esta disminución de la masa muscular relacionada con la edad. La sarcopenia es una afección caracterizada por la pérdida de masa y de función del músculo esquelético. Aunque es principalmente una enfermedad que se presenta en personas de edad avanzada, su desarrollo puede estar asociado con afecciones que no se observan exclusivamente en personas de edad avanzada. La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de masa y fuerza del músculo esquelético y está estrictamente correlacionada con discapacidad física, una mala calidad de vida y la muerte (Santilli et al., Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2014; 11(3): 177-180).

Los síndromes geriátricos son comunes, complejos y representan un perjuicio costoso para la salud en individuos de edad avanzada. Los síndromes geriátricos son el resultado de interacciones de enfermedad y edad no comprendidas completamente en múltiples sistemas, produciendo una constelación de signos y síntomas. El delirio, las caídas y la incontinencia son ejemplos de síndromes geriátricos.

La sarcopenia es prevalente en las poblaciones de edad avanzada. La sarcopenia presenta múltiples factores contribuyentes: el proceso de envejecimiento a lo largo del transcurso de la vida, influencias del desarrollo en las etapas tempranas de la vida, una dieta de calidad inferior a la óptima, reposo en cama o estilo de vida sedentario, enfermedades crónicas y determinados tratamientos farmacológicos. La sarcopenia representa un estado de salud deficiente con trastornos que alteran significativamente la movilidad personal, un aumento del riesgo de caídas y fracturas, una capacidad deficiente para realizar actividades de la vida diaria, discapacidades, la pérdida de independencia y un aumento del riesgo de muerte (Age Aging, julio de 2010; 39(4); 412-423).

Mientras que la sarcopenia se observa principalmente en personas de edad avanzada, también puede desarrollarse en adultos más jóvenes, como es igualmente el caso de la demencia y la osteoporosis. En algunos individuos, se puede identificar una causa clara y única de sarcopenia. En otros casos, no se puede aislar ninguna causa evidente. Por lo tanto, las categorías de sarcopenia primaria y sarcopenia secundaria pueden ser útiles en la práctica clínica. La sarcopenia puede considerarse "primaria" (o relacionada con la edad) cuando no es evidente ninguna otra causa excepto el envejecimiento en sí mismo, mientras que la sarcopenia puede considerarse "secundaria" cuando son evidentes una o más causas distintas. En muchas personas de edad avanzada, la etiología de la sarcopenia es multifactorial, de tal manera que puede que no sea posible caracterizar a cada individuo con una afección primaria o secundaria. Esta situación es consistente con el reconocimiento de la sarcopenia como un síndrome geriátrico multifacético.

Prado et al., J. Parental and Enteral Nutr., 2014, argumenta la importancia de la masa corporal magra y su relación con la mortalidad y la morbilidad.

Ruiz et al., BMJ, 2008, describe la relación entre la fuerza muscular y la mortalidad.

El tratamiento primario para la sarcopenia es el ejercicio. Específicamente, el entrenamiento de resistencia o entrenamiento de fuerza (ejercicio que aumenta la fuerza y la resistencia muscular con pesos o bandas de resistencia) se ha demostrado que es útil tanto para la prevención como para el tratamiento de la sarcopenia. Sin embargo, para personas de edad avanzada, o personas físicamente deterioradas, puede ser difícil, o incluso imposible, realizar los ejercicios necesarios para aumentar la masa corporal magra o minimizar las consecuencias de la pérdida de masa corporal magra.

La presente invención trata de aportar una solución a los problemas de la técnica anterior.

El documento WO2010/146568 divulga nuevos usos de bifidobacterias y productos alimentarios, piensos, complementos dietéticos y formulaciones farmacéuticas que las contienen. Las bacterias son adecuadas para el tratamiento de diabetes, obesidad y afecciones relacionadas, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, y metabolismo de glucosa alterado y consecuencias del mismo, la disminución de la inflamación tisular, el tratamiento de hepatitis, miositis y afecciones cardiovasculares.

El documento WO2016/020495 divulga una composición nutricional materna que comprende mioinositol y probióticos para abordar necesidades nutricionales específicas de mujeres que desean quedarse embarazadas, de mujeres embarazadas y en período de lactancia y de su descendencia. La combinación de mioinositol y uno o más probióticos a un sujeto puede minimizar la acumulación excesiva de grasa (almacenamiento de grasa) y aumentar la masa muscular magra en dicho sujeto. Los probióticos comprenden una combinación de lactobacilos y bifidobacterias, tales como las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y BB12.

El documento WO2016/020488 divulga mioinositol y uno o más probióticos para su uso para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la diabetes de tipo II y/o prevenir enfermedades cardiovasculares (ECV) y/o una afección asociada con una baja sensibilidad a la insulina en un sujeto. Se divulgan cepas probióticas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* BB-12.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (cepa) 420 (B420), y uno o más prebióticos y/o fibras, para su uso terapéutico en el tratamiento y la prevención de sarcopenia mediante el aumento de la masa corporal magra en un mamífero.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, para aumentar la masa corporal magra en un mamífero, en el que la bacteria del género *Bifidobacterium* es una bifidobacteria de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (cepa) 420 (B420).

Ventajas

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el tratamiento con una composición que comprende una bacteria de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (cepa) 420 (B420), y uno o más prebióticos y/o fibras, muestran un aumento en la masa corporal magra en mamíferos. Esto confiere a una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, en particular a la bifidobacteria de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (cepa) 420 (B420), combinada con uno o más prebióticos y/o fibras el potencial para ser útil en el tratamiento y/o la prevención de varias enfermedades relacionadas con la pérdida de masa corporal magra.

Descripción detallada de la invención

Bacterias

La bacteria usada en la presente invención se selecciona de una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma. Preferentemente, la bifidobacteria que se va a usar en la presente invención es una bifidobacteria que es generalmente reconocida como segura y que está preferentemente aprobada como GRAS. Generalmente reconocida como segura (GRAS) es una designación de la *American Food and Drug Administration* (Administración estadounidense de Medicamentos y Alimentos) (FDA) que indica que un producto químico o sustancia añadida al alimento se considera segura por los expertos, y por lo tanto está exenta de los requerimientos de tolerancia para aditivos alimentarios habituales de la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos) (FFDCA).

En una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, para su uso en el aumento de

la masa corporal magra en un mamífero.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, para su uso en el aumento de la masa corporal magra en un mamífero.

En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la masa corporal magra que comprende administrar a un mamífero una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, en el que la administración de la composición aumenta la masa corporal magra en el mamífero.

En una forma de realización adicional más, la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras en la fabricación de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición farmacéuticamente aceptable para aumentar la masa corporal magra.

La bacteria puede usarse en cualquier forma capaz de ejercer los efectos descritos en el presente documento. Por ejemplo, las bacterias pueden ser bacterias viables, latentes, inactivadas o muertas. Preferentemente, las bacterias son bacterias viables.

Las bacterias pueden comprender bacterias completas o pueden comprender componentes bacterianos. Los ejemplos de tales componentes incluyen componentes de la pared celular bacteriana tales como peptidoglicano, ácidos nucleicos bacterianos tales como ADN y ARN, componentes de la membrana bacteriana y componentes estructurales bacterianos tales como proteínas, carbohidratos, lípidos y combinaciones de los mismos tales como lipoproteínas, glicolípidos y glicoproteínas.

Las bacterias pueden comprender también, o alternativamente, metabolitos bacterianos. En la presente memoria descriptiva, el término "metabolitos bacterianos" incluye todas las moléculas producidas o modificadas por las bacterias (probióticas) como resultado del metabolismo bacteriano durante el crecimiento, la supervivencia, la persistencia, el tránsito o la existencia de bacterias durante la fabricación y el almacenamiento del producto probiótico y durante el tránsito gastrointestinal del mismo en un mamífero. Los ejemplos incluyen todos los ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, bases, proteínas y péptidos, enzimas y coenzimas, aminoácidos y ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos, glicoproteínas, lipoproteínas, glicolípidos, vitaminas, todos los compuestos bioactivos, metabolitos que contienen un componente inorgánico, y todas las moléculas pequeñas, por ejemplo moléculas nitrosas o moléculas que contienen un ácido sulfuroso.

Preferentemente, las bacterias comprenden bacterias completas, de forma más preferida bacterias viables completas.

Preferentemente, la bifidobacteria que se utiliza según la presente invención es una que es adecuada para consumo humano y/o animal. Un experto en la técnica conocerá fácilmente especies y/o cepas específicas de bifidobacterias de entre los géneros descritos en el presente documento que se utilizan en las industrias alimentaria y/o agrícola y que se consideran en general adecuados para el consumo humano y/o animal.

En el presente documento se divulgan las especies *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium angulatum*, y combinaciones de cualesquiera de las mismas.

La bifidobacteria que se utiliza en la presente invención es de la especie *Bifidobacterium animalis*. Más específicamente, la bifidobacteria que se utiliza en la presente invención es *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*.

Más específicamente, la bacteria que se utiliza en la presente invención es *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420). Esta cepa está disponible comercialmente en DuPont Nutrition Biosciences ApS.

Esta cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* también se ha depositado con la referencia DGCC420 por DuPont Nutrition Biosciences ApS, de Langebrogade 1, DK-1411 Copenhague K, Dinamarca, de acuerdo con el Tratado de Budapest el 30 de junio de 2015 en el Leibniz-Institut Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Inhoffenstrasse 7B, 38124 Braunschweig, Alemania, en el que está registrada con el número de registro DSM 32073. Se solicita que el material biológico esté disponible solo para la facilitación de una muestra a un experto nominado por el solicitante.

En una forma de realización, la bacteria que se utiliza en la presente invención es una bacteria probiótica. En la presente memoria descriptiva, el término "bacteria probiótica" se define de forma que abarque cualquier bacteria no patógena que, cuando se administre viva en cantidades adecuadas, confiera un beneficio a la salud al huésped. Estas cepas probióticas generalmente tienen la capacidad de sobrevivir al paso a través de la parte superior del aparato digestivo. Son no patógenas, no tóxicas y ejercen su efecto beneficioso sobre la salud por una parte mediante

interacciones ecológicas con la flora residente en el aparato digestivo, y por otra parte por su capacidad para influir en el sistema inmunitario de forma positiva a través del "GALT" (tejido linfoide asociado al intestino). Dependiendo de la definición de probióticos, estas bacterias, cuando se administran en una cantidad suficiente, tienen la capacidad de progresar vivas a través del intestino; sin embargo, no cruzan la barrera intestinal y sus efectos primarios se inducen por lo tanto en el lumen y/o la pared del aparato gastrointestinal. Forman entonces parte de la flora residente durante el periodo de administración. Esta colonización (o colonización transitoria) permite a las bacterias probióticas ejercer un efecto beneficioso, tal como la represión de microorganismos potencialmente patógenos presentes en la flora e interacciones con el sistema inmunitario del intestino.

En formas de realización preferidas, la bacteria que se utiliza en la presente invención es una bifidobacteria probiótica o una mezcla de la misma.

Dosificación

La bifidobacteria, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420), que se utiliza según la presente invención puede comprender de 10^6 a 10^{12} UFC de bacterias/g de soporte, y más particularmente de 10^8 a 10^{12} UFC de bacterias/g de soporte, preferentemente 10^9 a 10^{12} UFC/g para la forma liofilizada.

Adecuadamente, la bifidobacteria, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420), puede administrarse en una dosis de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/dosis, preferentemente de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/dosis. Por la expresión "por dosis" se entiende que esta cantidad de microorganismo se proporciona a un sujeto ya sea por día o por ingesta, preferentemente por día. Por ejemplo, si el microorganismo se va a administrar en un producto alimenticio, por ejemplo en un yogur, entonces el yogur preferentemente contendrá de aproximadamente 10^8 a 10^{12} UFC del microorganismo. Alternativamente, sin embargo, esta cantidad de microorganismo puede dividirse en múltiples administraciones, consistiendo cada una en una cantidad inferior de carga microbiana, siempre que la cantidad total de microorganismo recibida por el sujeto en cualquier periodo de tiempo específico, por ejemplo, cada periodo de 24 horas, sea de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo, preferentemente de 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismos.

Según la presente invención, una cantidad eficaz de al menos una cepa de un microorganismo puede ser de al menos 10^6 UFC de microorganismo/dosis, preferentemente de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/dosis, preferentemente de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/dosis.

En una forma de realización, preferentemente la bifidobacteria, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420), puede administrarse en una dosis de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/día, preferentemente de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/día. Por lo tanto, la cantidad eficaz en esta forma de realización puede ser de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/día, preferentemente de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} UFC de microorganismo/día.

UFC significa "unidades formadoras de colonias". Por "soporte" se entiende el producto alimenticio, el complemento dietético o la formulación farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, en forma de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición farmacéuticamente aceptable. La composición que comprende la bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420), se encuentra en forma de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización adicional, la masa corporal magra aumenta en el tronco, las piernas, y las regiones androide y ginoide.

La masa corporal magra es un componente de la composición corporal, calculada sustrayendo el peso de grasa corporal del peso corporal total. El peso corporal total es magro más grasa. En una ecuación matemática: Masa corporal magra (LBM) = peso corporal (BW) - grasa corporal (BF).

En otra forma de realización más, la masa magra del cuerpo es la masa muscular.

Por "músculo", se entiende un tejido compuesto por células capaces de realizar una contracción y una relajación para producir un movimiento en un órgano o parte de un órgano.

Efectos/sujetos/indicaciones médicas

5 La composición a la que se refiere la presente invención se administra a un mamífero, que incluye, por ejemplo, ganado (incluidos ganado vacuno, caballos, cerdos y ovejas), y seres humanos. En algunos aspectos de la presente invención, el mamífero es un animal de compañía (incluidas las mascotas), tal como un perro o un gato, por ejemplo. En algunos aspectos de la presente invención, el sujeto puede ser de forma adecuada un ser humano.

La composición a la que se refiere la presente invención puede ser adecuada para su uso en el aumento de la masa corporal magra en mamíferos.

10 Aunque los pájaros y las aves de corral, incluido los pollos, técnicamente no son mamíferos, la presente invención también puede ser adecuada para pájaros y cualquier tipo de aves de corral, tales como pollos.

15 En esta memoria descriptiva, la expresión "aumentar la masa corporal magra" se refiere a cualquier administración de la composición según la presente invención e incluye aumentar la masa corporal magra en mamíferos, pájaros o aves de corral.

20 En particular, la composición según la presente invención es adecuada para mamíferos, pájaros y aves de corral que pierden masa corporal magra o que presentan la necesidad de aumentar la masa corporal magra. Este aspecto se analiza con más detalle a continuación.

Masa corporal magra

25 Tal como se ha indicado anteriormente, los mamíferos, los pájaros o las aves de corral objeto tratados con la composición según la presente invención pueden aumentar su masa corporal magra mitigando las consecuencias de la pérdida de masa corporal magra.

30 La masa corporal magra adulta disminuye con la edad, en un proceso conocido como sarcopenia. La sarcopenia es una pérdida relacionada con la edad de la masa magra del cuerpo acelerada por una mala nutrición e inactividad física. Para contrarrestar esta pérdida de músculo, los pacientes deben consumir proteína en cantidades adecuadas y en momentos adecuados.

La masa corporal magra del adulto también disminuye con determinadas enfermedades, tales como enfermedades renales.

35 Composiciones

40 Aunque es posible administrar la composición sola según la presente invención (es decir, sin ningún soporte, diluyente o excipiente), la composición se administra normalmente y preferentemente sobre o en un soporte como parte de un producto, en particular como un componente de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición o formulación farmacéutica. Estos productos contienen normalmente componentes adicionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

45 Por "composición" se entiende la combinación de 2 o más sustancias. Las sustancias pueden ser sustancias químicas o sustancias biológicas, tales como bacterias, incluida la sustancia que presenta el efecto deseado.

Por "formulación", se entiende el proceso o composición en el que diferentes sustancias químicas y/o biológicas, incluida la sustancia que presenta el efecto deseado, se combinan para producir un producto final. Composición y formulación pueden usarse indistintamente.

50 En la presente invención puede usarse cualquier producto que pueda beneficiarse de la composición. Estos incluyen, pero sin limitación, alimentos, particularmente conservas de frutas y alimentos lácteos y productos derivados de alimentos lácteos, y productos farmacéuticos.

Alimentos

55 En una forma de realización, la composición según la invención se emplea en un producto alimenticio, tal como un complemento alimenticio, una bebida o un polvo a base de leche. En este caso, el término "alimento" se usa en un sentido amplio y abarca alimentos para seres humanos así como alimentos para animales (es decir, un pienso). En un aspecto preferido, el alimento es para consumo humano.

60 El alimento puede encontrarse en forma de una solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

65 Cuando se usa como, o en la preparación de, un alimento, tal como un alimento funcional, la composición de la presente invención puede usarse junto con uno o más de: un vehículo nutricionalmente aceptable, un diluyente nutricionalmente aceptable, un excipiente nutricionalmente aceptable, un adyuvante nutricionalmente aceptable, un

ingrediente nutricionalmente activo.

A modo de ejemplo, la composición de la presente invención puede usarse como ingrediente para bebidas no alcohólicas, un zumo de fruta o una bebida que comprende proteína de suero de leche, tés saludables, bebidas de cacao, bebidas lácteas y bebidas de bacterias de ácido láctico, yogur y yogur para beber, queso, helado, polos y postres, confitería, galletas, pasteles y mezclas pasteleras, aperitivos, bebidas y alimentos equilibrados, rellenos de frutas, glaseado de tartas, relleno para pasteles de chocolate, relleno de sabor a tarta de queso, relleno de tarta de sabor a fruta, glaseado de pasteles y rosquillas, cremas de relleno para bollería instantánea, rellenos para galletas, relleno de repostería listo para su uso, relleno bajo en calorías, bebida nutricional para adultos, bebida de soja/zumo acidificada, bebida de chocolate aséptica/pasteurizada, mezclas en barra, polvos de bebida, leche con chocolate y soja enriquecida con calcio, bebida de café enriquecida con calcio.

La composición puede usarse además como un ingrediente en productos alimenticios tales como salsa de queso americana, agente antiapelmazante para queso rallado y triturado, salsa para patatas fritas, queso cremoso, cobertura batida mezclada en seco, crema agria sin grasa, crema batida láctea para congelar/descongelar, cobertura batida estable en congelación/descongelación, queso cheddar natural bajo en grasa y ligero, yogur de estilo suizo bajo en grasa, postres congelados aireados, helados de consistencia rígida, helados de consistencia rígida de etiqueta limpia y precio asequible, helado bajo en grasa: helado de consistencia suave, salsa barbacoa, salsa de queso para nachos, aderezo de requesón, salsa Alfredo de mezcla seca, salsa de mezcla de quesos, salsa de tomate de mezcla seca y otros.

El término "producto lácteo", tal como se utiliza en el presente documento, significa que incluye un medio que comprende leche de origen animal y/o vegetal. Como leche de origen animal se puede mencionar leche de vaca, oveja, cabra o búfalo. Como leche de origen vegetal, se puede citar cualquier sustancia fermentable de origen vegetal utilizable según la invención, en particular procedente de soja, arroz o cereales.

De forma aún más preferida, el producto alimenticio empleado según la invención es una leche fermentada o leche humanizada.

Para determinados aspectos, la presente invención puede usarse preferentemente en relación con la producción de yogur, tal como bebida de yogur fermentado, yogur, yogur para beber, queso, crema fermentada, postres a base de leche y otros.

De forma adecuada, la composición puede usarse además como un ingrediente en una o más aplicaciones de queso, aplicaciones de carne o aplicaciones que comprenden cultivos protectores.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un alimento o un ingrediente alimentario, comprendiendo el procedimiento mezclar la composición según la presente invención con otro ingrediente alimentario.

Ventajosamente, la presente invención se refiere a productos que se han puesto en contacto con la composición de la presente invención, y opcionalmente con otros componentes/ingredientes, en los que la composición se usa en una cantidad que es capaz de mejorar los beneficios de nutrición y/o salud del producto.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "puesto en contacto" se refiere a la aplicación indirecta o directa de la composición de la presente invención al producto. Los ejemplos de los procedimientos de aplicación que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, tratar el producto en un material que comprende la composición, aplicar directamente mediante mezclado de la composición con el producto, pulverizar la composición sobre la superficie del producto o sumergir el producto en una preparación de la composición.

Cuando el producto de la invención es un producto alimenticio, la composición de la presente invención se mezcla preferentemente con el producto. Alternativamente, la composición puede incluirse en la emulsión o en las materias primas de un producto alimenticio. En una alternativa adicional, la composición puede aplicarse como un condimento, glaseado, mezcla colorante, y similares.

Para algunas aplicaciones, es importante que la composición esté disponible sobre o en la superficie de un producto que va a ser afectada/tratada. Esto permite que la composición imparta una o más de las siguientes características favorables: beneficios de nutrición y/o de salud.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse para embeber, revestir y/o impregnar un producto con una cantidad controlada de un microorganismo.

Preferentemente, la composición se usa para fermentar leche o leche enriquecida con sacarosa o medios lácticos con sacarosa y/o maltosa en la que los medios resultantes que contienen todos los componentes de la composición, es decir, dicho microorganismo según la presente invención, se pueden añadir como un ingrediente a leche de yogur en concentraciones adecuadas, tal como por ejemplo en concentraciones en el producto final que proporcionan una dosis diaria de 10^6 - 10^{10} UFC. El microorganismo según la presente invención puede usarse antes o después de la

fermentación del yogur.

Para algunos aspectos, la composición según la presente invención se usa como, o en la preparación de, piensos para animales, tales como piensos para ganado, en particular piensos para aves de corral (tales como pollos), o piensos para mascotas.

Ventajosamente, cuando el producto es un producto alimenticio, la composición que comprende la bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, debe permanecer eficaz hasta la fecha normal de "límite de venta" o "caducidad", periodo de tiempo durante el cual el producto alimenticio se ofrece a la venta por el minorista. Preferentemente, el periodo de tiempo eficaz debería extenderse pasadas dichas fechas hasta el final del periodo de frescura normal, cuando el deterioro de los alimentos se vuelve evidente. La duración y la vida útil normal deseados variarán de un producto alimenticio a otro y los expertos en la técnica reconocerán que los tiempos de vida útil variarán en función del tipo de producto alimenticio, el tamaño del producto alimenticio, las temperaturas de almacenamiento, las condiciones de procesamiento, el material de envasado y el equipo de envasado.

Ingrediente alimentario

La composición de la presente invención puede usarse como un ingrediente alimentario y/o ingrediente para piensos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ingrediente alimentario" o "ingrediente para piensos" incluye una formulación que se añade o puede añadirse a alimentos o productos alimenticios funcionales como complemento nutricional.

El ingrediente alimentario puede estar en forma de una solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

Complementos alimenticios

La composición de la presente invención puede ser, o puede añadirse a, complementos dietéticos, también denominados en el presente documento complementos alimentarios.

En el presente documento, el término "complemento dietético" es un producto destinado a la ingestión que contiene un "ingrediente dietético" que se pretende que añada un valor nutricional adicional a (complemente) la dieta. Un "ingrediente dietético" puede ser uno, o cualquier combinación, de las siguientes sustancias: una vitamina, un mineral, una hierba u otro producto botánico, un aminoácido, una sustancia dietética para su uso por personas para complementar la dieta aumentando la ingesta dietética total, un concentrado, un metabolito, un constituyente o un extracto.

Los complementos dietéticos pueden encontrarse en muchas formas tales como comprimidos, cápsulas, geles blandos, cápsulas de gel, líquidos o polvos. Algunos complementos dietéticos pueden ayudar a asegurar que se obtenga una ingesta dietética adecuada de nutrientes esenciales; otros pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedad.

Alimentos funcionales

La composición de la presente invención puede ser, o puede añadirse a, alimentos funcionales.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alimento funcional" significa alimento que es capaz de proporcionar no solo un efecto nutricional, sino que también es capaz de proporcionar un efecto beneficioso adicional al consumidor.

En consecuencia, los alimentos funcionales son alimentos ordinarios que tienen componentes o ingredientes (tales como los descritos en el presente documento) incorporados en los mismos que imparten al alimento un beneficio funcional específico, por ejemplo, médico o fisiológico, distinto de un efecto puramente nutricional.

Aunque no existe definición legal de un alimento funcional, la mayoría de las partes con interés en este campo están de acuerdo en que son alimentos comercializados como que tienen efectos saludables específicos más allá de los efectos nutricionales básicos.

Algunos alimentos funcionales son los nutracéuticos. En el presente documento, el término "nutracéutico" significa un alimento que es capaz de proporcionar no solo un efecto nutricional y/o una satisfacción del gusto, sino que también es capaz de suministrar un efecto terapéutico (u otro efecto beneficioso) al consumidor. Los nutracéuticos cruzan las líneas divisorias tradicionales entre los alimentos y las medicinas.

Alimentos médicos

En una forma de realización, la composición de la presente invención se encuentra en forma de un alimento médico. Preferentemente, la composición de la presente invención que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420), se encuentra en forma de un alimento médico.

Por "alimento médico" se entiende un alimento que se formula para su consumo o administración con o sin la supervisión de un médico y que se pretende para una gestión o condición dietética específica para la que se establecen requisitos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos, mediante evaluación médica.

Producto farmacéutico

La composición de la presente invención puede usarse como, o en la preparación de, una formulación o composición farmacéutica. En este caso, el término "farmacéutico" se usa en un sentido amplio y abarca productos farmacéuticos para seres humanos así como productos farmacéuticos para animales (es decir, aplicaciones veterinarias). En un aspecto preferido, el producto farmacéutico es para uso humano y/o para cría de animales.

El producto farmacéutico puede ser para fines terapéuticos, que pueden ser de naturaleza curativa o paliativa o preventiva. El producto farmacéutico puede ser incluso para fines de diagnóstico.

Una formulación o soporte o composición farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una formulación o soporte en forma de comprimidos prensados, comprimidos, cápsulas, pomadas, supositorios o soluciones bebibles. Otras formas adecuadas se proporcionan a continuación.

Cuando se usa como, o en la preparación de, un producto farmacéutico, la composición de la presente invención puede usarse junto con uno o más de: un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un principio farmacéuticamente activo.

El producto farmacéutico puede encontrarse en forma de una solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

La composición de la presente invención puede usarse como ingredientes farmacéuticos. En este caso, la composición puede ser el único componente activo o puede ser al menos uno de varios (es decir, 2 o más) componentes activos.

El ingrediente farmacéutico puede encontrarse en forma de una solución o como un sólido - dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

La composición puede usarse según la presente invención en cualquier forma adecuada, ya sea sola o cuando esté presente en combinación con otros componentes o ingredientes. Las combinaciones que comprenden la composición de la presente invención y otros componentes y/o ingredientes (es decir, ingredientes, tales como ingredientes alimentarios, ingredientes alimentarios funcionales o ingredientes farmacéuticos) pueden usarse en cualquier forma adecuada.

La composición puede usarse según la presente invención en forma de preparaciones sólidas o líquidas o alternativas de las mismas. Los ejemplos de preparaciones sólidas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y polvos que pueden ser humectables, secados por pulverización o liofilizados. Los ejemplos de preparaciones líquidas incluyen, pero sin limitación, soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, orgánicas o acuoso-orgánicas.

Los ejemplos adecuados de formas incluyen uno o más de: comprimidos, píldoras, cápsulas, óvulos, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, mantenida, pulsada o controlada.

A modo de ejemplo, si la composición de la presente invención se usa en forma de comprimido, tal como para su uso como ingrediente funcional, los comprimidos también pueden contener uno o más de: excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina; disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y determinados silicatos complejos; aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga; pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Los ejemplos de vehículos nutricionalmente aceptables para su uso en la preparación de las formas incluyen, por ejemplo, agua, soluciones salinas, alcohol, silicona, ceras, vaselina, aceites vegetales, polietilenglicoles, propilenglicol, liposomas, azúcares, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petrotrales,

hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Los excipientes preferidos para las formas incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular.

5 Para suspensiones acuosas y/o elixires, la composición de la presente invención puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

10 Las formas también pueden incluir cápsulas de gelatina; cápsulas de fibra, comprimidos de fibra, etc.; o incluso bebidas de fibra.

15 Otros ejemplos de formas incluyen cremas. Para algunos aspectos, el microorganismo usado en la presente invención puede usarse en cremas farmacéuticas y/o cosméticas tales como cremas solares y/o cremas para después de tomar el sol, por ejemplo.

En un aspecto, la composición según la presente invención puede administrarse en un aerosol, por ejemplo, por medio de una pulverización nasal, por ejemplo, para la administración al aparato respiratorio.

20 Medicamento

En una forma de realización, la composición de la presente invención se encuentra en forma de un medicamento.

25 El término "medicamento" tal como se utiliza en el presente documento abarca medicamentos para uso tanto humano como animal en medicina humana y veterinaria. Además, el término medicamento tal como se usa en el presente documento significa cualquier sustancia que proporciona un efecto terapéutico y/o beneficioso. El término "medicamento", tal como se utiliza en el presente documento, no se limita necesariamente a sustancias que necesitan aprobación de comercialización, sino que puede incluir sustancias que pueden usarse en cosméticos, nutracéuticos, alimentos (incluyendo piensos y bebidas, por ejemplo), cultivos probióticos y remedios naturales. Además, el término "medicamento", tal como se utiliza en el presente documento, abarca un producto diseñado para su incorporación en pienso para animales, por ejemplo pienso para ganado y/o pienso para mascotas.

Prebióticos

35 En una forma de realización, la composición de la presente invención comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras.

40 Los prebióticos son una categoría de alimento funcional, definido como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias (particularmente, aunque no exclusivamente, probióticos, bifidobacterias y/o bacterias acidolácticas) en el colon, y así mejoran la salud del huésped. Normalmente, los prebióticos son carbohidratos (tales como oligosacáridos), pero la definición no excluye las sustancias que no son carbohidratos. Las formas más frecuentes de prebióticos se clasifican nutricionalmente como fibras solubles. En cierta medida, muchas formas de fibras dietéticas muestran algún nivel de efecto prebiótico.

45 En una forma de realización, un prebiótico es un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos, en la composición y/o la actividad en la microflora gastrointestinal que confiere beneficios al bienestar y a la salud del huésped.

50 De forma adecuada, el prebiótico se puede usar según la presente invención en una cantidad de 0,01 a 100 g/día, preferentemente de 0,1 a 50 g/día, de forma más preferida de 0,5 a 20 g/día. En una forma de realización, el prebiótico se puede usar según presente invención en una cantidad de 1 a 10 g/día, preferentemente de 2 a 9 g/día, de forma más preferida de 3 a 8 g/día. En otra forma de realización, el prebiótico se puede usar según la presente invención en una cantidad de 5 a 50 g/día, preferentemente de 10 a 25 g/día.

55 Los ejemplos de fuentes dietéticas de prebióticos incluyen soja, fuentes de inulina (tales como alcachofa de Jerusalén, jicama y raíz de achicoria), avena cruda, trigo sin refinar, cebada sin refinar y yacón.

60 Los ejemplos de prebióticos adecuados incluyen alginato, xantano, pectina, goma de algarrobo (LBG), inulina, goma guar, galacto-oligosacárido (GOS), fructo-oligosacárido (FOS), polidextrosa (es decir, Litesse®) lactitol, lactosucrosa, oligosacáridos de soja, isomaltulosa (palatinosa TM), isomalto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, mano-oligosacáridos, betaglucanos, celobiosa, rafinosa, gentiobiosa, melibiosa, xilobiosa, ciclodextrinas, isomaltosa, trehalosa, estaquiosa, panosa, pululano, verbascosa, galactomananos y todas las formas de almidones resistentes.

65 Un ejemplo particularmente preferido de prebiótico es la polidextrosa.

La combinación de una bifidobacteria y uno o más prebióticos y/o fibras presentes en la composición según la presente invención presenta un efecto sinérgico (es decir, un efecto que es superior al efecto aditivo de las bacterias cuando se usan por separado). Sin desear vincularse a ninguna a teoría, se cree que dicha combinación es capaz de estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de las bifidobacterias en el colon, y mejorar así su efecto y la salud del huésped.

La bifidobacteria o una mezcla de la misma usada en combinación con uno o más prebióticos y/o fibras es *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420).

De manera adecuada, la fibra y/o prebiótico usado en la combinación es polidextrosa.

En otra forma de realización, la fibra y/o prebiótico usado en la combinación es Litesse®.

En un aspecto adicional, la invención comprende un producto alimenticio que contiene una composición que comprende una bifidobacteria o una mezcla de la misma y uno o más prebióticos y/o fibras, en la que la bifidobacteria o una mezcla de la misma es de la especie *Bifidobacterium animalis lactis* (cepa) 420 (B420).

En un aspecto adicional, la invención comprende un complemento dietético que contiene una composición que comprende una bifidobacteria o una mezcla de la misma y uno o más prebióticos y/o fibras, en la que la bifidobacteria o una mezcla de la misma es de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420).

En un aspecto adicional, la invención comprende una composición farmacéuticamente aceptable que contiene una composición que comprende una bifidobacteria o una mezcla de la misma y uno o más prebióticos y/o fibras, en la que la bifidobacteria o una mezcla de la misma es de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420).

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Diseño del estudio clínico y criterios de cribado

La intervención fue un estudio paralelo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado según la Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki.

Se reclutó una cohorte 225 a partir de 263 adultos con sobrepeso y obesidad en cuatro centros de investigación en el sur de Finlandia y se aleatorizaron según una asignación 1:1:1:1 a uno de cuatro grupos:

- 1) Placebo (celulosa microcristalina), 12 g/día;
- 2) Polidextrosa (Pdx), 12 g/día;
- 3) Probiótico B420 (*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420), 10¹⁰ UFC/día; o
- 4) B420 y Pdx, 10¹⁰ UFC/día + 12 g/día.

Los productos para el estudio se proporcionaron en un sobre que el participante mezcló con un batido de frutas de 250 ml una vez al día en el momento que quisiera durante seis meses.

Todos los participantes aleatorizados tenían 18-65 años de edad con un índice de masa corporal (IMC, calculado como peso corporal [kg] dividido por altura [m] al cuadrado) de entre 28,0-34,9 y una relación cintura-cadera de $\geq 0,88$ para hombres y $\geq 0,83$ para mujeres. Los criterios de exclusión más importantes incluyeron enfermedades metabólicas diagnosticadas o el uso de medicaciones relacionadas; el uso de laxantes, complementos de fibra o probióticos en las 6 semanas anteriores; antecedentes de cirugía bariátrica; el uso de fármacos antiobesidad en los 3 meses anteriores, el uso reciente (últimos 2 meses) o en curso de antimicrobianos; la participación en curso o reciente en un programa de pérdida de peso; un cambio de peso de 3 kg durante los 3 meses anteriores; y embarazo.

Reclutamiento y poblaciones de estudio

Antes de retirar el cegamiento del estudio, los 225 participantes se dividieron en una población por Intención de Tratar (ITT) y una Por Protocolo (PP). La población ITT contenía los 209 participantes que se evaluaron para determinar cualquier parámetro después de la visita inicial. La población PP contenía participantes que completaron el periodo de intervención con al menos el 80% de cumplimiento del producto del estudio, y no usaron antimicrobianos sistémicos o complementos vitamínicos de alta dosis durante la intervención. Además, 3 participantes fueron excluidos de los análisis de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) debido a que no completaron la medición de DXA según el programa, es decir, dentro de un periodo de diez días después del final del tratamiento, lo que dio como resultado

una población PP de 131 participantes. La población PP contenía a todos los participantes que se consideró que cumplían con el protocolo y, por lo tanto, representa mejor la eficacia real del producto de estudio (figura 1).

5 La figura 1 muestra que antes de retirar el cegamiento del estudio, los participantes se dividieron en una población por Intención de Tratar (ITT) y una población Por Protocolo (PP) según la adhesión al protocolo del estudio (n representa el número de personas implicadas en cada etapa del proceso).

Medición de la masa corporal magra

10 Los participantes del estudio se sometieron a un barrido de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) al inicio, 2 meses, 4 meses, 6 meses (final de la intervención) y un mes después del final de la intervención (seguimiento +1 mes). Los barridos de DXA se realizaron en centros médicos privados por personal capacitado. El dispositivo calcula automáticamente la masa grasa corporal, la masa ósea y la masa magra del cuerpo a partir de la medición de rayos X. Por lo tanto, la masa magra del cuerpo consiste principalmente en masa muscular, masa de órganos internos y agua. Los resultados se recogieron por separado para determinar la masa corporal magra total y la masa corporal magra en regiones individuales del cuerpo (brazos, piernas, tronco, regiones androide [cintura] y ginoide [cadera]).

Análisis estadístico

20 El cambio relativo medio desde el valor inicial en los tres grupos activos:

- grupos que toman B420 solo;
- grupos que toman B420 y povidexrosa (Pdx) combinados; y
- povidexrosa (Pdx) sola,

se comparó con placebo como efecto general (análisis de covarianza de una vía, usando valores iniciales como covariable).

30 Los tres grupos activos se compararon entonces con el placebo por separado usando la prueba de Dunnett, que corrige las comparaciones múltiples. Todos los análisis se realizaron con el programa informático de análisis SAS, versión 9.3, usando cambios relativos desde el valor inicial hasta el final del tratamiento (seis meses). En la población ITT, las observaciones ausentes se gestionaron con el procedimiento de Última Observación Llevada hacia Adelante. En estadística, la prueba de Dunnett es un procedimiento de comparación múltiple desarrollado por el estadístico canadiense Charles Dunnett para comparar cada uno de varios tratamientos con un único control. Las comparaciones múltiples con un control también se denominan comparaciones de varios a uno. El procedimiento de Última Observación Llevada hacia Adelante significa que para los valores ausentes se usó en el análisis el último valor medido en un punto temporal anterior. Un valor P inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo, lo que significa que la hipótesis de que las observaciones comparadas son diferentes es verdadera con una probabilidad del 95%. Un valor P superior a 0,05 no prueba que no hubo diferencia, sino que no hay suficiente potencia estadística para sacar conclusiones con confianza.

Resultados

45 Hubo un aumento estadísticamente significativo en la masa corporal magra en el grupo que tomaba B420 y Pdx combinados en comparación con el placebo en la población PP ($P=0,012$), y una diferencia no significativa límite en la población ITT ($P=0,05$) (figuras 2A-B).

50 Las diferencias generales entre principio activo y placebo no fueron significativas (ITT: $P=0,28$; PP: $P=0,30$), muy probablemente debido a la falta de cualquier efecto en los grupos que toman B420 solo y Pdx solo (figura 2A-B). El cambio en la masa magra en el grupo que toma B420 y Pdx combinados se produjo gradualmente durante el curso del estudio (figuras 2C-D).

55 No hubo diferencias estadísticamente significativas entre principio activo y placebo en regiones individuales del cuerpo, aunque en todas las regiones el grupo que tomaba B420 y Pdx combinados fue el único que mostró un aumento significativo en la masa corporal magra en comparación con el valor inicial (figura 3). Las diferencias entre B420 y Pdx combinados frente a placebo fueron más pronunciadas en las regiones del tronco (figura 3A) y de las piernas (figura 3C) en la población PP que cumplía con el protocolo. La masa magra androide (cintura) no mostró una diferencia similar entre B420 y Pdx combinados frente a placebo, lo que sugiere que el aumento de la masa magra no se debía a ningún edema abdominal, sino más bien a un aumento real de la masa muscular, lo que también está respaldado por el aumento de la masa magra en la región de las piernas en la que la masa de tejido magro consiste principalmente en masa muscular.

65 La figura 2 muestra los cambios relativos en la masa corporal magra total en las poblaciones por Intención de Tratar

(A) y Por Protocolo (B), así como el desarrollo de la masa corporal magra durante el estudio en las poblaciones por Intención de Tratar (C) y Por Protocolo (D). Los valores de P inferiores a 0,05 en los paneles A y B significan diferencias estadísticamente significativas con el placebo. Los resultados se representan como media +/- intervalo de confianza (IC) del 95%. Cuando el IC del 95% no se solapa con el valor inicial (línea continua), indica un cambio significativo a partir del valor inicial dentro de ese grupo.

La figura 3 muestra los cambios relativos en el tronco (A), los brazos (B), las piernas (C) y las regiones androide (D) y ginoide (E) desde el valor inicial hasta seis meses de tratamiento en las poblaciones por Intención de Tratar y Por Protocolo. Los valores de P inferiores a 0,05 marcan diferencias significativas con respecto al placebo. Los resultados se muestran como media +/- intervalo de confianza (IC) del 95%. Cuando el IC del 95% no se solapa con el valor inicial (línea continua), indica un cambio significativo a partir del valor inicial dentro de ese grupo.

Los valores absolutos de la masa magra al comienzo y al final del periodo de intervención en las diferentes regiones del cuerpo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Masa corporal magra en las diferentes regiones del cuerpo por grupo.

			Placebo	Pdx	B420	B420 y Pdx
			<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>	<i>Media±SD</i>
Intención de tratar	<i>Visita</i>	n	48-55*	47-53*	39-48*	48-52*
Masa corporal magra total [kg]	<i>Valor inicial</i>		47,90 ± 9,21	49,31 ± 9,73	48,53 ± 9,13	46,63 ± 9,31
	<i>6 meses</i>		48,78 ± 9,56	49,25 ± 9,50	49,10 ± 9,72	46,72 ± 9,30
Masa corporal magra del tronco [kg]	<i>Valor inicial</i>		22,82 ± 4,31	23,56 ± 4,40	23,04 ± 3,84	22,31 ± 3,97
	<i>6 meses</i>		23,34 ± 4,38	23,49 ± 4,38	23,39 ± 4,18	22,45 ± 4,08
Masa corporal magra de los brazos [kg]	<i>Valor inicial</i>		5,54 ± 1,61	5,69 ± 1,72	5,73 ± 1,69	5,32 ± 1,62
	<i>6 meses</i>		5,62 ± 1,71	5,69 ± 1,74	5,67 ± 1,78	5,23 ± 1,53
Masa corporal magra de las piernas [kg]	<i>Valor inicial</i>		16,23 ± 3,22	16,63 ± 3,49	16,36 ± 3,52	15,60 ± 3,57
	<i>6 meses</i>		16,49 ± 3,43	16,68 ± 3,30	16,67 ± 3,57	15,67 ± 3,64
Masa corporal magra androide [kg]	<i>Valor inicial</i>		3,41 ± 0,70	3,51 ± 0,66	3,43 ± 0,63	3,31 ± 0,61
	<i>6 meses</i>		3,48 ± 0,68	3,56 ± 0,68	3,52 ± 0,61	3,32 ± 0,61
Masa corporal magra ginoide [kg]	<i>Valor inicial</i>		7,01 ± 1,50	7,20 ± 1,48	7,12 ± 1,50	6,81 ± 1,43
	<i>6 meses</i>		7,21 ± 1,52	7,29 ± 1,47	7,22 ± 1,44	6,84 ± 1,36
Por protocolo	<i>Visita</i>	n	35	35	24	37
Masa corporal magra total [kg]	<i>Valor inicial</i>		49,28 ± 9,43	50,01 ± 9,44	49,13 ± 9,42	46,23 ± 9,51
	<i>6 meses</i>		49,13 ± 9,59	49,88 ± 9,41	48,86 ± 9,50	47,05 ± 9,96
Masa corporal magra del tronco [kg]	<i>Valor inicial</i>		23,44 ± 4,40	23,78 ± 4,42	23,37 ± 4,17	22,13 ± 4,09
	<i>6 meses</i>		23,43 ± 4,39	23,77 ± 4,28	23,16 ± 4,06	22,62 ± 4,37
Masa corporal magra de los brazos [kg]	<i>Valor inicial</i>		5,79 ± 1,70	5,81 ± 1,68	5,76 ± 1,59	5,22 ± 1,55
	<i>6 meses</i>		5,68 ± 1,77	5,76 ± 1,79	5,74 ± 1,63	5,28 ± 1,64
Masa corporal magra de las piernas [kg]	<i>Valor inicial</i>		16,68 ± 3,22	16,97 ± 3,33	16,58 ± 3,49	15,49 ± 3,71
	<i>6 meses</i>		16,70 ± 3,35	16,95 ± 3,32	16,57 ± 3,66	15,77 ± 3,90
Masa corporal magra androide [kg]	<i>Valor inicial</i>		3,50 ± 0,70	3,52 ± 0,67	3,47 ± 0,68	3,26 ± 0,63
	<i>6 meses</i>		3,51 ± 0,68	3,58 ± 0,68	3,47 ± 0,63	3,34 ± 0,64
Masa corporal magra ginoide [kg]	<i>Valor inicial</i>		7,22 ± 1,47	7,33 ± 1,44	7,17 ± 1,50	6,74 ± 1,46
	<i>6 meses</i>		7,29 ± 1,44	7,39 ± 1,41	7,13 ± 1,46	6,87 ± 1,46

* Número de participantes (n) en la visita de 6 meses (valor inferior) y visita inicial (valor superior). Los valores medios en el valor inicial en la población por Intención de Tratar incluyen participantes que se retiraron del estudio antes de 6 meses, y por lo tanto los cambios desde el valor inicial no se traducen directamente en los cambios desde el valor inicial tal como se muestra en las figuras 2-3. Sin embargo, todos los valores se incluyen en los análisis estadísticos (técnica de Última Observación Llevada hacia Adelante, tal como se explicó anteriormente); SD = Desviación Estándar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* (bifidobacteria) o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras, para su uso terapéutico en el tratamiento y la prevención de la sarcopenia mediante el aumento de la masa corporal magra en un mamífero, en la que la bacteria del género *Bifidobacterium* es *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420).
- 10 2. Composición para su uso terapéutico según la reivindicación 1, en la que la bifidobacteria es una bifidobacteria probiótica o una mezcla de la misma.
3. Composición para su uso terapéutico según la reivindicación 1, en la que los prebióticos y/o fibras son povidexrosa.
- 15 4. Composición para para su uso terapéutico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se encuentra en forma de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Uso no terapéutico de una composición que comprende una bacteria del género *Bifidobacterium* o una mezcla de la misma, y uno o más prebióticos y/o fibras para aumentar la masa corporal magra en un mamífero, en el que la bacteria del género *Bifidobacterium* es *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (cepa) 420 (B420).
6. Uso no terapéutico según la reivindicación 5, en el que las fibras y/o prebióticos son povidexrosa.
- 25 7. Uso no terapéutico según las reivindicaciones 5-6, en el que la composición se encuentra en forma de un producto alimenticio, un complemento dietético o una composición farmacéuticamente aceptable.

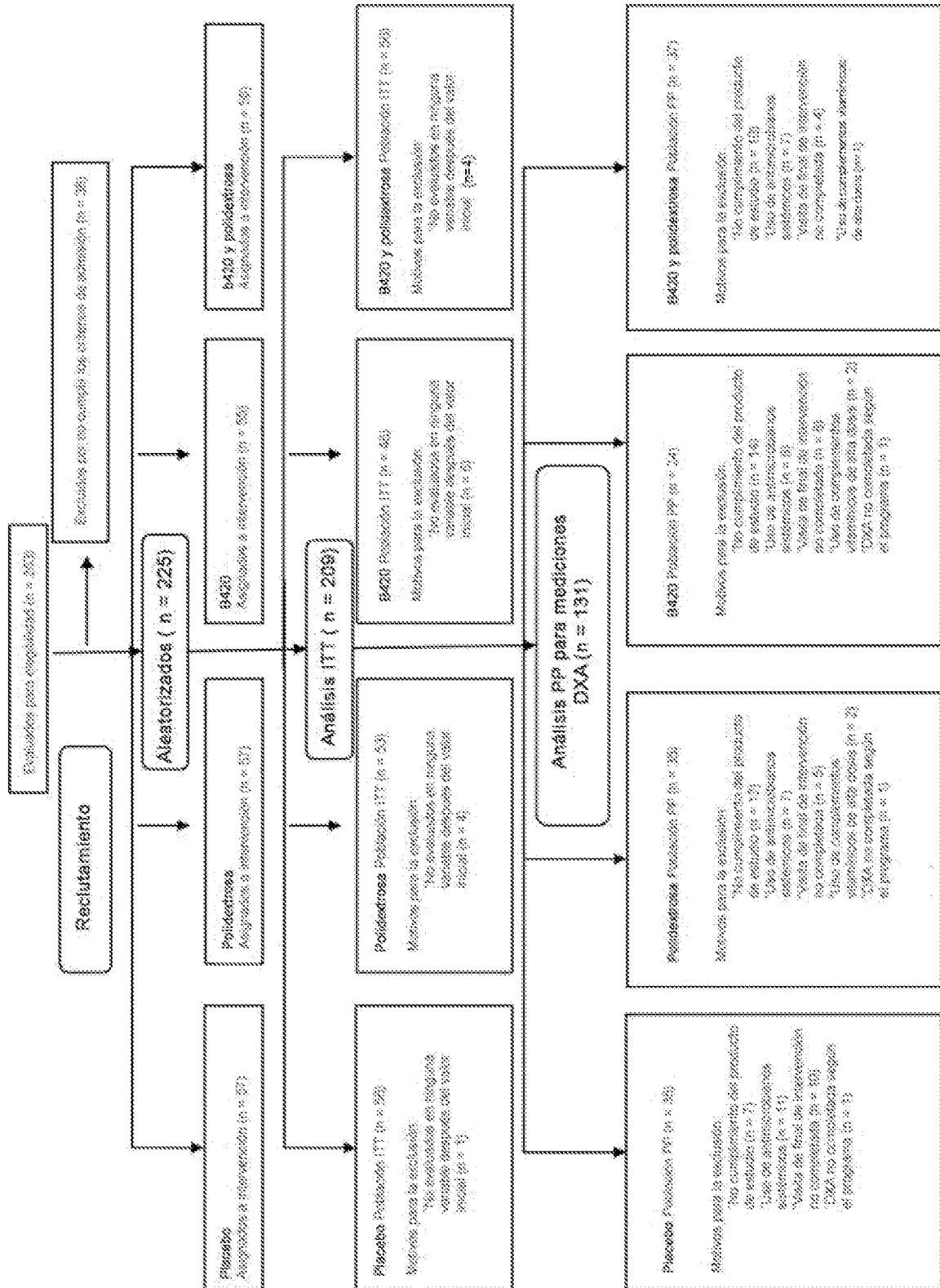


Figura 1

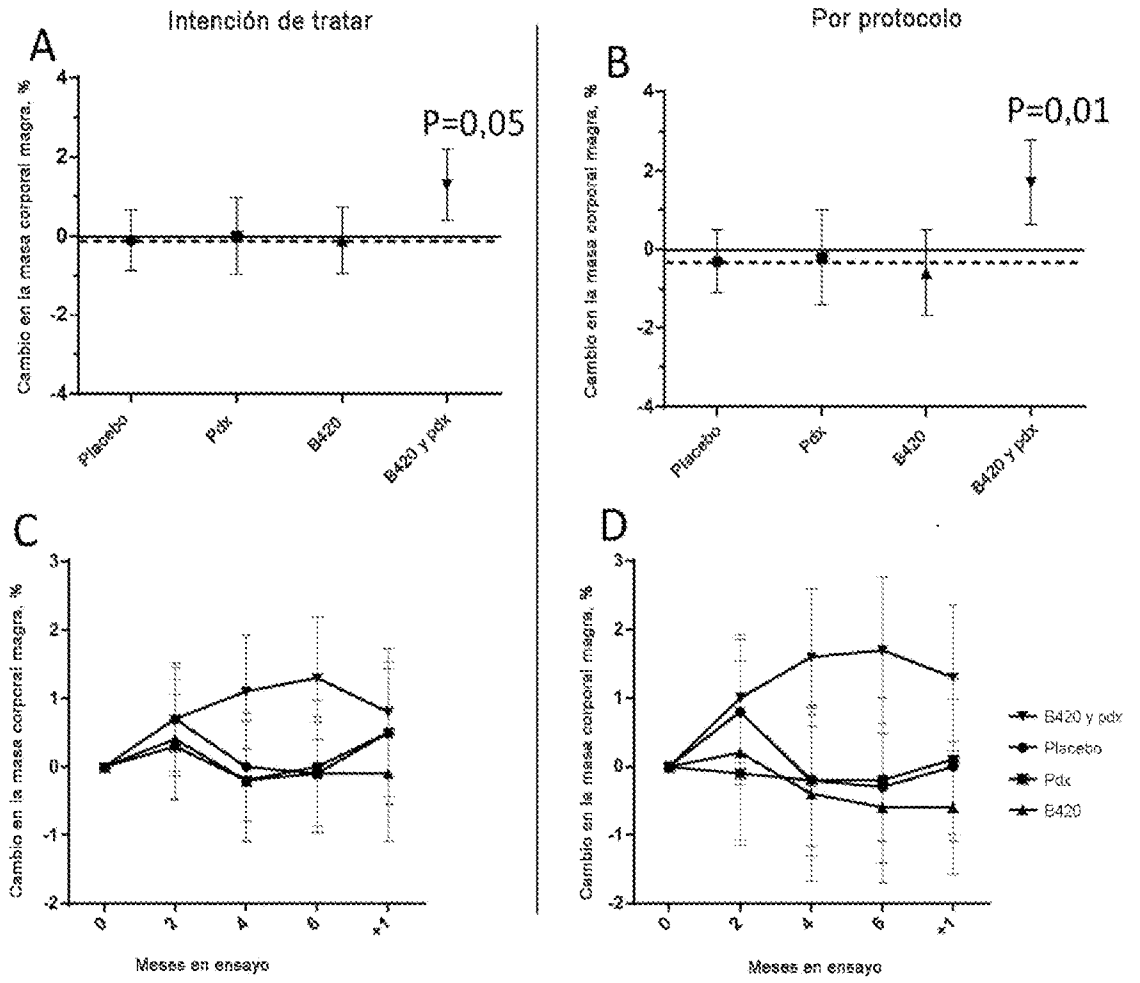


Figura 2

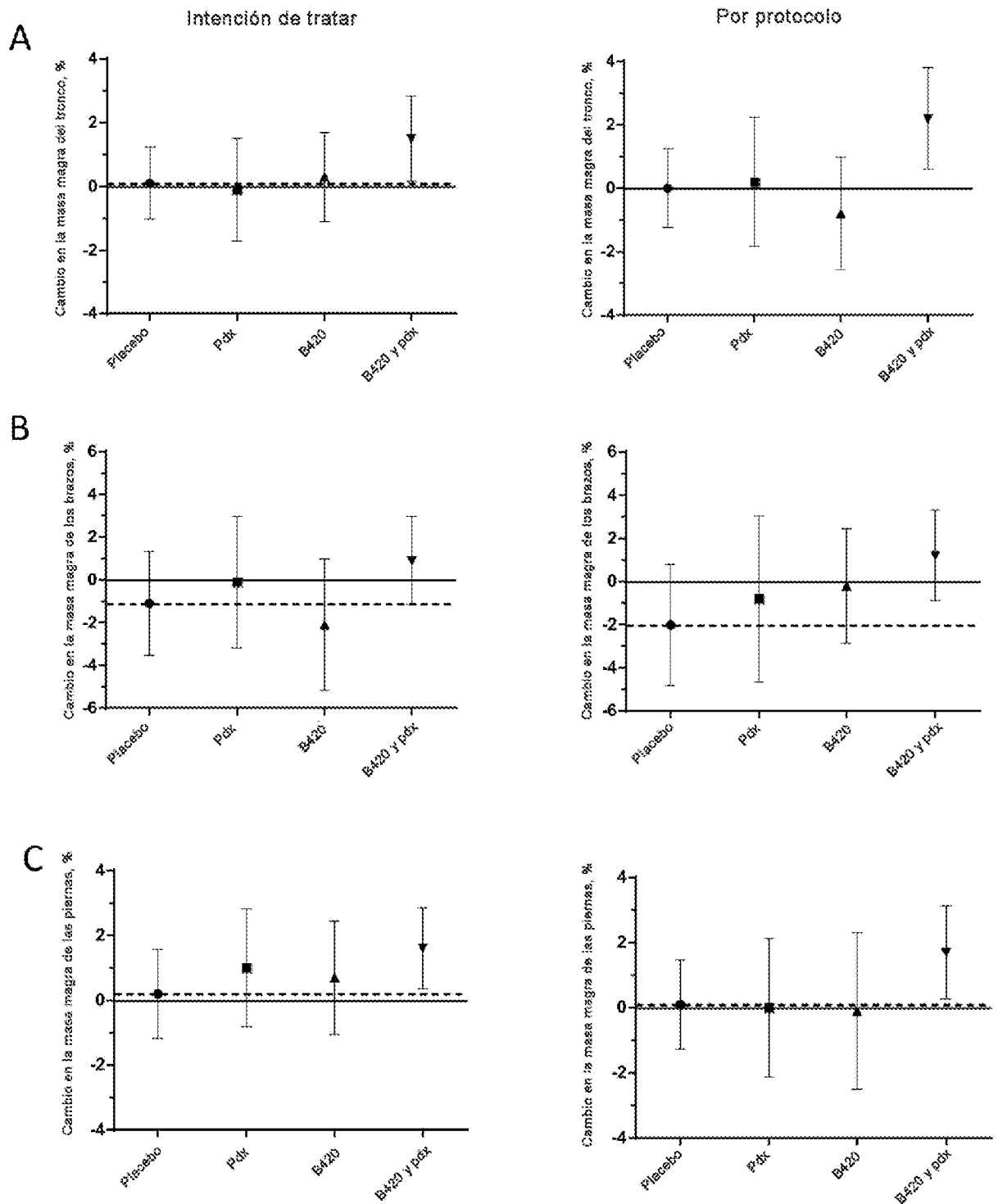
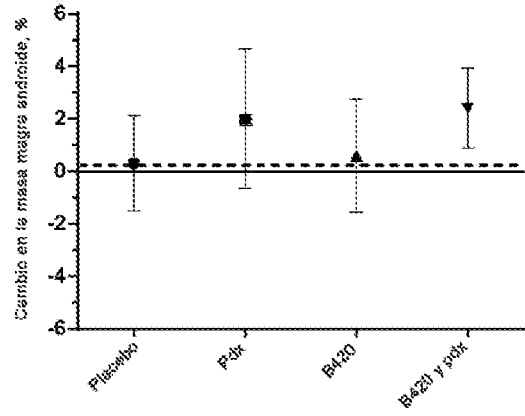
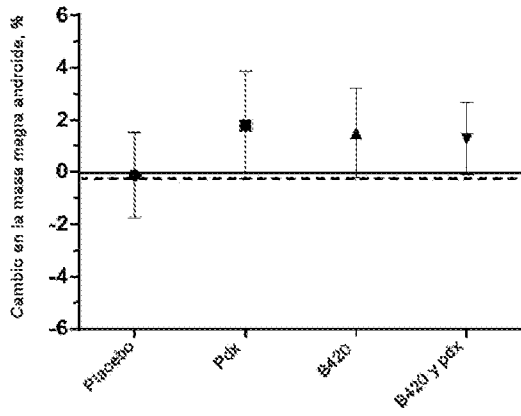


Figura 3

D



E

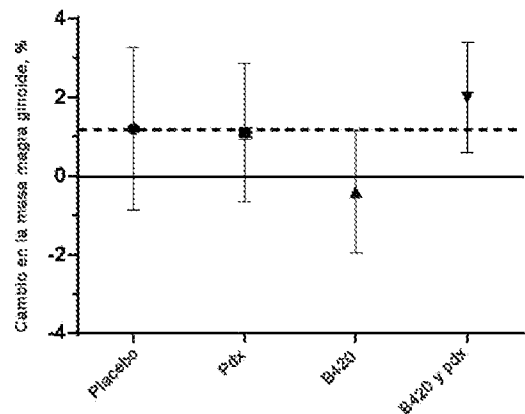
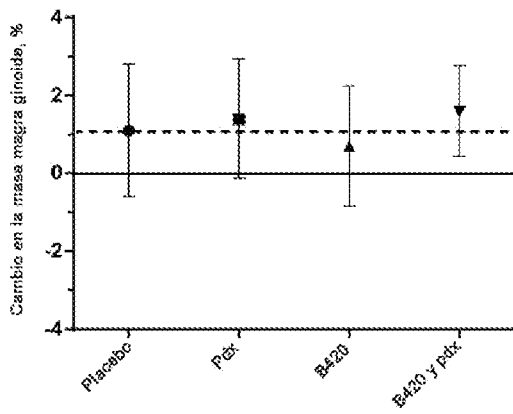


Figura 3 (cont.)