

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 082**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)
A23L 33/135 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)
A23K 10/16 (2006.01)
A23K 10/18 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2017 PCT/JP2017/020173**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17209156**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2017 E 17806709 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023 EP 3466435**

54 Título: **Agente de mejora de función cerebral**

30 Prioridad:

31.05.2016 JP 2016108944

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.02.2024

73 Titular/es:

MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
33-1 Shiba 5-chome Minato-ku
Tokyo 108-8384, JP

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, YODAI;
KUHARA, TETSUYA;
SHIMIZU, KANETADA y
SATO, TAKUMI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 960 082 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

Agente de mejora de función cerebral

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un agente de mejora de función cerebral.

Técnica anterior

En seres humanos, la función cerebral, tal como capacidad de aprendizaje y memoria, se reduce gradualmente con el envejecimiento, y como resultado, es fácil que se produzca amnesia, trastorno de ansiedad, reducción de la voluntad, calidad reducida del sueño, y similares. Tal ley de la naturaleza, cuando se combina con la aparición de la demencia, puede conducir a un resultado grave que amenaza a la dignidad de una persona. Actualmente, los estudios sobre la prevención y el tratamiento de la demencia están estudiándose intensamente.

La demencia se refiere a una condición de una dificultad continua en la vida diaria debido a la incapacidad para tomar decisiones o una rápida reducción en la memoria, que resultan de diversas deficiencias causadas por la muerte de células cerebrales o la función celular deficiente debido a diversas razones. La causa más frecuente de aparición de demencia es una enfermedad neurodegenerativa, que da como resultado la muerte gradual de neuronas cerebrales, y la siguiente causa más frecuente es una demencia cerebrovascular. Una enfermedad neurodegenerativa de este tipo puede ser, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy. La demencia cerebrovascular se provoca por la muerte de neuronas cerebrales o la ruptura de la red nerviosa desencadenada por infarto cerebral, hemorragia cerebral, arteriosclerosis cerebral, y similares.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que puede dar como resultado del 50 % al 60 % de los casos de demencia. Las características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer son la degeneración neurofibrilar en la corteza cerebral y el hipocampo, placa senil, y enorme exfoliación de neuronas. Mientras que la degeneración neurofibrilar resulta de la fosforilación excesiva de una proteína tau, que es una proteína asociada a microtúbulos que forma un cuerpo de inclusión de fibra, la placa senil resulta de la acumulación extracelular de proteínas β -amiloide. En la enfermedad de Alzheimer, la acumulación de proteína β -amiloide acelera la degeneración neurofibrilar, y la proteína tau sometida a fibrosis inhibe el transporte intracelular. Además, la propia proteína β -amiloide es citotóxica, dando como resultado el deterioro de la función sináptica.

Actualmente, no hay agentes terapéuticos que puedan tratar radicalmente la enfermedad de Alzheimer, pero se han notificado productos farmacéuticos dirigidos a la mejora y supresión de los síntomas (por ejemplo, bibliografías de patente 1 y 2). "Milk Powder" (Mintel, "honey_ flavoured stage 3 milk powder" da a conocer un producto nutricional que comprende *Bifidobacterium breve* M-16V donde el beneficio médico es el apoyo al crecimiento corporal. El documento EP 2 478 910 A1 da a conocer el uso de *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) como agente anti-obesidad y como alimento o bebida anti-obesidad. El documento de Bhattacharjee y Lukiw (Frontiers in cellular neuroscience (2013), vol. 7) es una revisión que abarca la técnica anterior hasta 2013 con respecto a la contribución del microbioma humano a enfermedades neurológicas. El documento WO 2014/070016 A2 da a conocer el uso de *Bifidobacterium breve* M-16V en una composición nutricional para mejorar el rendimiento cognitivo disminuido inducido por alergias.

El próximo aumento en la población anciana y, por lo tanto, un aumento sustancial en el número de pacientes con demencia presentará problemas sociales significativos. Por consiguiente, actualmente se requieren estudios sobre la prevención de la aparición, así como la mejora o supresión de la progresión de demencias tales como la enfermedad de Alzheimer mediante intervención, especialmente en hábitos de la vida diaria tales como la dieta.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patente 1: JP-A n.º 2014-009214

Bibliografía de patente 2: JP-A n.º 2014-101324

Sumario

Problema técnico

Por consiguiente, un objeto principal de la presente divulgación es proporcionar un agente de mejora de función cerebral novedoso.

Solución a problemas

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por lo tanto, en la presente divulgación, se proporciona(n) una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. Además, en la presente divulgación, la mejora de función cerebral mencionada anteriormente puede ser prevención, tratamiento y/o mejora de los síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia, depresión y/o deterioro cognitivo. Además, en la presente divulgación, la demencia mencionada anteriormente puede ser enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y/o demencia cerebrovascular.

Además, en la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que contiene una composición de la presente tecnología cuyo principio activo es una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. La composición farmacéutica de la presente divulgación puede contener la *Bifidobacterium breve* mencionada anteriormente a de 1×10^6 a 1×10^{12} UFC/g.

Además, en la presente divulgación, también se proporciona un producto de bebida o alimenticio capaz de mejorar la función cerebral que contiene una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. En la presente divulgación, se proporciona un producto de bebida y alimenticio, conteniendo el producto de bebida y alimenticio una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo.

Además, en la presente divulgación, también se proporciona una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado de MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia, depresión y/o deterioro cognitivo.

Además, en la presente divulgación, también se proporciona el uso de una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para la producción de un producto farmacéutico que está formulado para prevenir, tratar y/o mejorar síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia, depresión y/o deterioro cognitivo. Además, en la presente divulgación, también se proporciona el uso de una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para la producción de un producto de bebida y alimenticio que está formulado para prevenir, tratar y/o mejorar síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia, depresión y/o deterioro cognitivo.

Efectos ventajosos

Según la presente divulgación, puede proporcionarse una composición novedosa para mejorar la función cerebral. Los efectos ventajosos descritos en el presente documento no son limitativos, y puede preverse cualquier efecto descrito en esta memoria descriptiva.

Descripción de realizaciones

Lo siguiente describe las realizaciones preferidas para implementar la presente divulgación. Las realizaciones descritas a continuación son solo ejemplos de las realizaciones representativas de la presente divulgación, y no se pretende que permitan que el alcance de la presente divulgación se interprete de manera limitante.

<1. Composición de mejora de función cerebral>

Una composición para mejorar la función cerebral según la presente divulgación está caracterizada porque una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) sirve como principio activo. Los términos "agente" y "composición" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Bifidobacterium breve es un género bacteriano que pertenece al género *Bifidobacterium*. *Bifidobacterium breve* reside principalmente en el intestino grueso de lactantes, por lo tanto, se sabe que es una especie bacteriana de *Bifidobacterium* de la lactancia similar a *Bifidobacterium longum subsp. Infantis*, y similares.

Estudios recientes han indicado que el intestino no solo sirve para digerir y absorber alimentos y bebidas, sino que

también puede influir en el estado mental, tal como estado de ánimo o estrés. Los efectos de la flora intestinal sobre las funciones cerebrales también están atrayendo la atención, y probióticos tales como *Bifidobacteria*, cuando se ingieren, se ha informado que tienen un efecto contra la ansiedad (véase, por ejemplo, Sampson TR *et al.* Cell Host Microbe. 17(5):565-76, 2015, Ait-Belgnaoui, A. *et al.*, Neurogastroenterol Motil 26(4):510-520, 2014).

También se ha informado que cuando un ser humano ingiere una especie de microorganismo, tales como *Lactobacillus helveticus* R0052 o *Bifidobacterium longum* R0175, pueden mejorarse el estrés, la ansiedad, la irritabilidad, y similares (Messauodi, M. *et al.*, British Journal of Nutrition 105:755-764, 2011). También se ha informado que la ingesta de *Bifidobacterium longum* condujo a aumentar el nivel de BDNF en el hipocampo, y, por lo tanto, posiblemente prevenir la ansiedad y enfermedades relacionadas (Bercik *et al.*, Gastroenterology 139: 2102-2112, 2010, JP-T n.º 2011-517568).

Como se ha descrito anteriormente, los informes de mejora en síntomas o enfermedad asociados con la función cerebral reducida tras la ingesta de probióticos tales como bacterias *Bifidobacterium* se refieren, sin embargo, a *Bifidobacterium longum*, que reside en los intestinos de adultos.

Por el contrario, el estudio como se describe en el presente documento se centró en bacterias *Bifidobacterium* de la lactancia en lugar de las bacterias residentes en el intestino de adultos. Después de un estudio intensivo, se descubrió sorprendentemente que entre bacterias *Bifidobacterium* de la lactancia, *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) especialmente es capaz de demostrar el efecto de mejorar la función cerebral.

Una composición de la presente divulgación, en la que el principio activo es una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175), es extremadamente útil porque es altamente segura y no hay riesgo de efectos secundarios incluso cuando se administra de manera continua durante un período prolongado. También es altamente segura cuando se combina con otros fármacos.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "mejora" significa un cambio a una mejor condición de un síntoma o una enfermedad, prevención o retraso de la exacerbación de un síntoma o una enfermedad, reversión, prevención o retraso de la progresión de un síntoma o una enfermedad, o tratamiento de un síntoma o un tratamiento de enfermedad, y similares. Además, el término "mejora" como se usa en esta memoria descriptiva incluye "prevención". El término "prevención" significa evitar la aparición o retraso de la aparición de un síntoma o una enfermedad en un sujeto aplicable, o reducción en el riesgo de aparición de un síntoma o una enfermedad en un sujeto aplicable, y similares.

La composición que es capaz de mejorar la función cerebral puede usarse específicamente, por ejemplo, en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas de demencia, depresión y/o deterioro cognitivo.

Entre estos, la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia y/o depresión, son los usos preferibles de la composición de la presente divulgación.

Generalmente, se sabe que las condiciones que implican demencia incluyen enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia cerebrovascular, y similares. La composición según la presente divulgación se usa más preferiblemente para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y/o demencia cerebrovascular.

Generalmente, en un paciente que tiene enfermedad de Alzheimer, se observa atrofia cerebral (atrofia de corteza cerebral e hipocampo, y ventrículo agrandado) y la corteza cerebral exhibe un hallazgo patológico denominado placa senil. Se sabe que un componente principal de esta placa senil es la proteína beta amiloide (a continuación en el presente documento también denominada "A β ").

Aunque la causa de la enfermedad de Alzheimer no se ha determinado definitivamente, se supone que el factor principal es la neurotoxicidad que se produce durante la agregación y acumulación de la A β presente en las placas seniles formadas en el cerebro, que degenera las neurofibrillas y finalmente conduce a la muerte de neuronas.

En vista de los resultados de los ejemplos descritos a continuación, la composición de la presente divulgación se considera especialmente útil en la enfermedad de Alzheimer, entre las demencias mencionadas anteriormente.

Las bacterias que pertenecen a *Bifidobacterium breve* es *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175).

MCC1274 se depositó en el Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada, (del inglés, *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*), Depositario de Organismos de Patentes Internacionales (del inglés, *International Patent Organism Depositary*) (Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8566, Japón, (actualmente IPOD, Instituto Nacional de Tecnología y Evaluación (del inglés, *National Institute of Technology and Evaluation*), Depositario de Organismos de Patentes Internacionales (NITE-IPOD): Sala 120, 2-5-8

Kazusakamatar, Kisarazu, Chiba 292-0818 Japón)) el 25 de agosto de 2009 bajo el número de acceso de IPOD FERM BP-11175. M-16V se depositó en la Célula de Coordinación de BCCM (del inglés, *BCCM Coordination Cell*), Política de Servicios de Planificación Pública Federal (del inglés, *Federal Public Planning Service Policy*) (231, Avenue Louise, 1050 Bruselas, Bélgica) el 27 de junio de 2006 con el número de acceso de BCCM LMG23729. Estas bacterias están

generalmente disponibles desde las agencias de almacenamiento mencionadas anteriormente.

Entre estos, es preferible en la presente divulgación usar *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) como la *Bifidobacterium breve* mencionada anteriormente debido a su efecto favorable para inhibir la muerte celular, siendo especialmente preferida *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175).

La *Bifidobacterium breve* empleada en la presente divulgación puede obtenerse fácilmente, por ejemplo, cultivando las bacterias mencionadas anteriormente. El método para el cultivo no está particularmente limitado siempre que estas bacterias puedan proliferar, y el cultivo puede realizarse en una condición apropiada adecuada para las características de las bacterias. Específicamente, por ejemplo, la temperatura de cultivo es normalmente de 25 a 50 °C, preferiblemente de 35 a 42 °C. El cultivo se realiza preferiblemente en condiciones anaeróbicas, y, por ejemplo, gas anaeróbico, tal como gas de ácido carbónico, puede ventilarse en el cultivo. También es posible llevar a cabo el cultivo en una condición ligeramente aeróbica tal como cultivo líquido estático.

El medio para cultivar *Bifidobacterium breve* empleado en la presente tecnología no está particularmente limitado, y puede emplearse un medio usado habitualmente para cultivar bacterias que pertenecen a *Bifidobacterium*.

Por lo tanto, como fuente de carbono, pueden usarse sacáridos tales como glucosa, galactosa, lactosa, arabinosa, manosa, sacarosa, almidones, hidrolizados de almidón, y melazas dependiendo de la capacidad de asimilación. Como fuente de nitrógeno, pueden usarse sales o nitratos de amonio tales como amoniaco, sulfato de amonio, cloruro de amonio, y nitrato de amonio. Como sal inorgánica, pueden usarse cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de potasio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, cloruro de manganeso y sulfato ferroso. También es posible usar un componente orgánico tal como peptona, harina de soja, harina de soja desgrasada, extractos de carne y extractos de levadura.

Bifidobacterium breve empleada en la presente divulgación puede usarse como un componente en un material cultivado obtenido después del cultivo tal cual, o diluido o concentrado adicionalmente, o las células bacterianas pueden recuperarse del material cultivado.

Además, en la presente divulgación, el principio activo empleado no solo es *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) sino que también puede ser un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175). Como se usa en esta memoria descriptiva, el "material cultivado" incluye un sobrenadante de cultivo en su concepto.

La composición para mejorar la función cerebral de la presente divulgación puede contener, como principios activos, uno o más de una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175). También es posible que el agente o composición para mejorar la función cerebral de la presente divulgación contenga solo los principios activos mencionados anteriormente o que los principios activos mencionados anteriormente puedan mezclarse o incorporarse con cualquier componente opcional distinto de los principios activos. Los componentes opcionales mencionados anteriormente no están particularmente limitados, y pueden incorporarse aditivos incorporados convencionalmente en productos farmacéuticos (por ejemplo, portador de formulación descrito a continuación).

<2. Producto farmacéutico>

En la presente divulgación, también se proporciona una composición farmacéutica que contiene una composición para mejorar la función cerebral de la presente tecnología. El producto farmacéutico de la presente divulgación puede usarse para prevención, tratamiento y/o mejora de síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas tales como demencia, depresión y/o deterioro cognitivo. Los citados a modo de ejemplo incluyen específicamente aquellos formulados para el tratamiento de demencia, depresión, deterioro cognitivo, y similares. En la presente divulgación, una composición farmacéutica que contiene una composición cuyo principio activo es una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo.

Por ejemplo, productos farmacéuticos para demencia formulados para el tratamiento de demencia, específicamente, pueden incluir aquellos formulados para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia cerebrovascular.

El producto farmacéutico de la presente divulgación puede prepararse añadiendo la composición de la presente tecnología a un producto farmacéutico conocido, o la composición como se describe en el presente documento puede mezclarse con las materias primas para que un producto farmacéutico produzca un producto farmacéutico novedoso.

Una composición para mejorar la función cerebral de la presente divulgación usada como un producto farmacéutico y una composición de la presente divulgación obtenida mezclando con un producto farmacéutico existente también se incluyen en los productos farmacéuticos de la presente tecnología.

Cuando la composición para mejorar la función cerebral de la presente divulgación se usa como un producto farmacéutico, puede usarse tal cual, puede concentrarse, o puede procesarse después para dar un producto sólido, granulado o en polvo.

El producto farmacéutico de la presente divulgación puede formularse en una forma de dosificación apropiada y deseada dependiendo del método de administración, tal como administración oral o administración parenteral. Aunque una forma de dosificación de este tipo no está limitada, cuando se administra por vía oral, pueden usarse formulaciones que incluyen formulaciones sólidas tales como formulaciones en polvo, formulaciones en gránulos, comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas; y formulaciones líquidas tales como formulaciones en disolución, jarabes, suspensiones y emulsiones. Cuando se administra por vía parenteral, pueden usarse formulaciones tales como supositorios, formulaciones de pulverización, formulaciones de inhalación, pomadas, parches y formulaciones de inyección. En la presente divulgación, se prefiere la formulación en una forma de dosificación para administración oral. La formulación puede implementarse adecuadamente mediante métodos conocidos dependiendo de las formas de dosificación.

Cuando se formula, un portador de formulación puede, por ejemplo, incorporarse adecuadamente. También es posible usar, además de la composición de la presente divulgación, componentes habitualmente empleados en formulaciones tales como excipientes, modificadores del pH, colorantes y agentes enmascaradores del sabor. Componente(s) que es/son capaces de prevenir, tratar y/o mejorar enfermedades o síntomas que se conocen o se encontrarán en el futuro pueden usarse en combinación según sea apropiado dependiendo del propósito.

El portador de formulación mencionado anteriormente puede ser orgánico o inorgánico, dependiendo de la forma de dosificación elegida. En una formulación sólida, ejemplos de los portadores incluyen excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, estabilizantes y agentes saborizantes.

Ejemplos de los excipientes mencionados anteriormente incluyen derivados de sacáridos tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y carboximetil almidón; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa cálcica; goma arábiga; dextrano; pululano; derivados de silicato tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, y aluminometasilicato de magnesio; derivados de fosfato tales como fosfato de calcio; derivados de carbonato tales como carbonato de calcio; y derivados de sulfato tales como sulfato de calcio.

Ejemplos de los aglutinantes mencionados anteriormente incluyen gelatina, polivinilpirrolidona, y Macrogol, además de cualquiera de los excipientes descritos anteriormente.

Ejemplos de los disgregantes mencionados anteriormente incluyen almidones modificados químicamente o derivados de celulosa tales como croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, y polivinilpirrolidona reticulada además de cualquiera de los excipientes descritos anteriormente.

Ejemplos de los lubricantes mencionados anteriormente incluyen talco, ácido esteárico, estearatos metálicos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio, sílice coloidal, ceras tales como veegum y espermaceti, ácido bórico, glicol, ácidos carboxílicos tales como ácido fumárico y ácido adípico, carboxilatos de sodio tales como benzoato de sodio, sulfatos tales como sulfato de sodio, leucina, lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio, ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato silícico; y derivados de almidón.

Ejemplos de los estabilizantes mencionados anteriormente incluyen p-hidroxibenzoatos tales como metil parabeno y propil parabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; anhídrido acético; y ácido sórbico.

Ejemplos de los agentes saborizantes mencionados anteriormente incluyen edulcorantes, acidificantes y sabores. Ejemplos de los portadores empleados en una formulación líquida para administración oral incluyen un disolvente tal como agua y agentes saborizantes.

También es posible usar una composición de la presente tecnología y un producto farmacéutico junto con un fármaco que es capaz de mejorar la función cerebral, un fármaco que es capaz de tratar la demencia, un fármaco que es capaz de tratar la depresión, un fármaco que es capaz de tratar el deterioro cognitivo, y similares, que se conocen o se encontrarán en el futuro.

Aunque la cantidad de *Bifidobacterium breve* en la composición farmacéutica de la presente divulgación no está particularmente limitada, es preferible que contenga *Bifidobacterium breve* en una cantidad que permita una ingesta

fácil de la dosis diaria para una mejora eficaz de la función cerebral, que es más preferiblemente de 1×10^6 a 1×10^{12} UFC/g. La dosis diaria de *Bifidobacterium breve* en el producto farmacéutico de la presente divulgación es preferiblemente al menos de 1×10^6 UFC/kg de peso corporal/día o una dosis más alta. UFC significa unidad formadora de colonias.

En una composición farmacéutica de la presente divulgación, la dosis diaria puede administrarse una vez al día, o dividirse en tres veces al día. La vía de administración puede ser, por ejemplo, oral, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, transmucosa, nasal o intrarrectal. Aunque el sujeto de administración es normalmente humano, mamíferos que no sean humanos también se incluyen en la presente divulgación, por ejemplo, animales de compañía tales como perros y gatos, y ganado tal como ganado bovino, ovejas y cerdos.

<3. Producto de bebida y alimenticio>

En la presente divulgación, también se proporciona un producto de bebida y alimenticio para mejorar la función cerebral que contiene una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. El producto de bebida y alimenticio de la presente divulgación es útil para la prevención, el tratamiento, y/o la mejora de síntomas resultantes de una o más funciones cerebrales reducidas seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y/o deterioro cognitivo. En la presente divulgación, un producto de bebida y alimenticio que contiene una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. Específicamente, el producto de bebida o alimenticio puede ser, por ejemplo, un alimento natural, alimento funcional, alimento para pacientes, alimento de nutrición enteral, alimento para uso específico para alimento funcional natural, destinado a la mejora de función cerebral, para el tratamiento de la demencia, la depresión, el deterioro cognitivo y similares, y alimento para usos de salud especificados, alimento funcional natural, y alimentos funcionales nutricionales, cuyo uso se describe anteriormente.

El producto de bebida y alimenticio que está destinado al tratamiento de la demencia puede ser específicamente para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia cerebrovascular.

Ejemplos de los productos de bebida y alimenticios, independientemente de sus formas tales como líquidos, pastas, sólidos y polvos, incluyen productos de confitería en comprimidos, dietas líquidas, y piensos (incluyendo para animales de compañía), así como productos de harina, alimentos instantáneos, productos agrícolas procesados, productos marinos procesados, productos de ganado procesados, leche y productos lácteos, grasas, condimentos básicos, condimentos compuestos o productos alimenticios, alimentos congelados, productos de confitería, bebidas, y otros alimentos comerciales.

Ejemplos de los productos lácteos incluyen leche fermentada, bebidas a base de leche, bebidas de bacterias de ácido láctico, leche condensada edulcorada, leche desnatada en polvo, leche en polvo edulcorada, leche en polvo formulada, cremas, quesos, mantequillas y helados. Ejemplos de los productos de harina incluyen panes, macarrones, espaguetis, fideos (*noodles*), mezclas para tartas, harinas para freír y pan rallado. Ejemplos de los alimentos instantáneos incluyen fideos (*noodles*) instantáneos, fideos (*noodles*) instantáneos contenidos en vasos, alimentos cocinados en retorta, alimentos cocinados y enlatados, alimentos para microondas, sopas o guisos instantáneos, sopas de miso o caldos instantáneos, sopas enlatadas, alimentos liofilizados, y otros alimentos instantáneos. Ejemplos de los productos agrícolas procesados incluyen productos agrícolas enlatados, frutas enlatadas, confituras o mermeladas, encurtidos, judías cocidas, alimentos secos agrícolas, y cereales (productos de grano procesados).

Ejemplos de los productos marinos procesados incluyen productos marinos enlatados, jamones y salchichas de carne de pescado, productos de pasta marina, delicias marinas, y alimentos de tipo "tsukudani" cocinados y condimentados. Ejemplos de los productos de ganado procesados incluyen productos de ganado/pasta enlatados y jamones y salchichas de carne de ganado. Ejemplos de las grasas incluyen mantequillas, margarinas y aceites vegetales. Ejemplos de los condimentos básicos incluyen salsas de soja, misos, salsas, condimentos de tomate procesados, productos de tipo "mirin" de condimento fermentado, y vinagres, y ejemplos de los condimentos compuestos o productos alimenticios mencionados anteriormente incluyen mezclas de cocina, bases de curri, salsas de carne, vinagretas, bases de sopa de fideos (*noodle*) de tipo "metsuyu", especias, y otros condimentos compuestos. Ejemplos de los alimentos congelados incluyen alimentos congelados materiales, alimentos congelados semicocinados, y alimentos congelados cocinados. Ejemplos de los productos de confitería incluyen caramelos, dulces, gomas de mascar, chocolates, galletas, pastas, tartas, pasteles, tentempiés, galletas saladas, dulces japoneses, productos de confitería de arroz, productos de confitería de judía, postres, y otros productos de confitería. Ejemplos de las bebidas incluyen bebidas carbonatadas, zumos de frutas naturales, bebidas de zumo de frutas, bebidas sin alcohol que contienen zumo de frutas, bebidas de pulpa de fruta, bebidas de frutas que contienen gránulos, bebidas a base de vegetales, leches de soja, bebidas de leche de soja, bebidas de café, bebidas de té, bebidas en polvo, bebidas concentradas, bebidas deportivas, bebidas nutricionales, bebidas alcohólicas y otras bebidas agradables. Ejemplos de los otros alimentos comerciales incluyen alimentos para bebés, polvos de condimento secos de tipo "furikake", y

polvos de condimento secos de tipo "ochazukenori".

Entre estos, se prefieren los productos lácteos como el producto de bebida y alimenticio de la presente divulgación, siendo especialmente preferida la leche fermentada. Como resultado, el alto valor nutricional de los productos lácteos también puede impartirse además de la mejora en la función cerebral.

En la presente divulgación, la acción de "indicación" incluye todas las acciones que hacen que un consumidor sea consciente del uso mencionado anteriormente, y cualquier expresión, que recuerda al consumidor, o, que permite al consumidor asumir el uso mencionado anteriormente, independientemente del propósito del elemento de visualización, el contenido de la indicación, o la indicación de sujetos o medios.

La "indicación" puede portarse preferiblemente de tal manera que el consumidor pueda reconocer inmediatamente el uso mencionado anteriormente, incluyendo, por ejemplo, asignar, suministrar, o un elemento de visualización con el propósito de asignar o suministrar. El envasado del producto de bebida y alimenticio puede tener una descripción del uso mencionado anteriormente en el mismo, así como una actividad para visualizar o distribuir materiales publicitarios, listas de precios, o documentos de transacción relacionados con bienes que tienen una descripción del uso mencionado anteriormente en los mismos o para proporcionar una información detallada de este tipo que también incluye una descripción del uso mencionado anteriormente en los mismos a través de un método electromagnético (tal como Internet).

Mientras tanto, el contenido indicado en detalle es preferiblemente uno que ha sido autorizado por el gobierno pertinente, por ejemplo, la indicación se autorizó según diversas regulaciones prescritas por el gobierno y se implementó de una manera basada en tal autorización. Tal contenido indicado se une preferiblemente a los materiales publicitarios en los sitios de venta tales como envases, recipientes, catálogos, panfletos, y POP (publicidad de punto de venta), así como otros documentos.

La "indicación" también puede indicarse como el tipo de alimento, tal como un alimento natural, alimento funcional, alimento para pacientes, alimento de nutrición enteral, alimento para usos de salud especificados, alimento funcional, alimento funcional nutricional, y productos de parafarmacia. Entre estos, un ejemplo particular es una declaración autorizada por la Agencia de Asuntos del Consumidor del gobierno (del inglés, *Consumer Affairs Agency*), por ejemplo, una declaración autorizada según una regulación sobre alimentos para usos de salud especificados, la regulación sobre alimentos con declaraciones de función, o regulaciones análogas. Otros ejemplos más normalmente pueden incluir una indicación como alimento para usos de salud especificados, una indicación como alimento condicional para usos de salud especificados, una indicación como alimento con declaraciones de función, una indicación de un efecto sobre la estructura o función corporal, y una indicación de reducción de riesgo de enfermedad. Entre estos, los ejemplos típicos pueden incluir una indicación como alimento para usos de salud específicos (especialmente indicación de uso de salud) prescritos bajo la Ordenanza para la Aplicación de la Ley de Promoción de Salud (Ordinance of the Ministry of Health, Labour and Welfare n.º 86 con fecha del 30 de abril de 2003), una indicación como alimento con las declaraciones de función prescritas en la Ley de Etiquetado de Alimentos (del inglés, *Food Labeling Act*) (Ley n.º 70 de 2013), y declaraciones análogas.

La terminología de las declaraciones mencionadas anteriormente no se limita a palabras tales como "mejora de función cerebral, antidepresión, antidepresión y/o antideterioro cognitivo", y puede usarse otra terminología, siempre que la terminología indique la prevención, la mejora y/o el tratamiento de efectos sobre diversas enfermedades y síntomas relacionados con una función cerebral reducida, por supuesto. Una terminología de este tipo puede ser, por ejemplo, una declaración basada en un uso diverso que permite a un consumidor reconocer los efectos, tales como la mejora de función cerebral, y/o el tratamiento de demencia, depresión y/o deterioro cognitivo.

Ejemplos

La presente divulgación se detalla adicionalmente a continuación basándose en los ejemplos. Los ejemplos descritos a continuación ejemplifican ejemplos representativos de la presente divulgación, y no debe entenderse que permiten que el alcance de la presente divulgación se interprete de manera limitante.

Ejemplo de datos *in vivo*:

(1) Método experimental

En este experimento, se prepararon ratones modelo de enfermedad de Alzheimer mediante el siguiente procedimiento, y se investigaron *Bifidobacteria* de la lactancia (*Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC15697) con respecto a su capacidad para mejorar la función cognitiva. El día en el que se comenzó a administrar una solución salina fisiológica (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175), *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC15697 a 1×10^9 UFC a los ratones se asignó como día 1. El día 3, un fragmento de proteína β -amiloide 1-42 (proteína β -amiloide (Humana, 1-42), A β (1-42) (SEQ ID NO: 1):

Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val
 -Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val
 -Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala

(Forma de trifluoroacetato) (Peptide Institute, Inc., n.º de cat. 4349-v) se infundió a los ratones.

5 Específicamente, ratones (ratón ddY: Japan SLC, Inc.) se anestesiaron mediante una administración intraperitoneal de clorhidrato de medetomidina (fabricado por Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) a 0,3 mg/kg, Midazolam (fabricado por Sandoz) a 4 mg/kg, y butorfanol tartrato (fabricado por Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) a 5 mg/kg. Después de la anestesia, se cortaron los pelos de la parte superior de la cabeza del animal, y la cabeza se fijó en un aparato estereotáctico cerebral. El cuero cabelludo se desinfectó usando un etanol desinfectante, y después se hizo una
 10 incisión para exponer el hueso craneal. Se usó un taladro dental para formar un orificio en el hueso craneal en la parte lateral de 1 mm (lado derecho) y en la parte posterior de 0,2 mm con respecto al bregma para la introducción de tubo de acero inoxidable, a través del cual un tubo de acero inoxidable se conecta a un tubo de silicona de 0,5 mm en el diámetro exterior y se introdujo una microjeringa en el ventrículo hasta una profundidad de 2,5 mm. Aβ(1-42) se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4, fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc., n.º de cat. 10010023) para formar una disolución de Aβ(1-42), 3 µl (200 pmol/3 µl) de la cual luego se infundieron en el ventrículo usando una bomba de microjeringa durante un período de 3 minutos para obtener un ratón modelo de enfermedad de Alzheimer (grupo de ratón modelo de enfermedad de Alzheimer). Se proporcionó un grupo de ratón de pseudocirugía (grupo de infusión de PBS) infundiéndolo 3 µl de PBS en el ventrículo usando una bomba de microjeringa durante un período de 3 minutos. Después de la infusión, se dejó que el tubo de acero inoxidable permaneciera insertado durante
 20 3 minutos y luego se liberó lentamente el tubo de acero inoxidable. Posteriormente, se retiró el tubo de acero inoxidable y se cerró el orificio craneal usando un agente hemostático de médula ósea no absorbible (Nestop (marca registrada), fabricado por Alfresa Pharma Corporation) y se suturó el cuero cabelludo. La administración de solución salina fisiológica, *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175), *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC15697 se continuó hasta el final de una prueba de comportamiento. Se emplearon 12 ratones ddY en cada grupo.

25 La función cognitiva se midió mediante una prueba de laberinto de Y. En esta prueba, un laberinto de plástico en forma de Y (fabricado por UNICOM) que tiene 3 brazos trifurcados en un ángulo de 120 grados entre sí; cada brazo tenía una longitud de 39,5 cm, una anchura de suelo de 4,5 cm, y una altura de pared de 12 cm. Después de la instalación del dispositivo, la parte inferior del dispositivo se ajustó para iluminarse a 20 Lux. La prueba se realizó aproximadamente 1 hora después de la administración de la solución salina fisiológica, *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175), y *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC15697. Se colocó un animal en uno de los brazos del laberinto en forma de Y y se permitió que explorara arbitrariamente dentro del laberinto durante 8 minutos. Se registró el orden de los brazos a los que se movió el animal dentro del período de medición, y se contó el número de movimientos en los brazos para obtener un número total de entradas. Entre estos, a continuación, se
 30 investigó una combinación de tres brazos diferentes seleccionados consecutivamente para obtener el número de comportamientos de alternancia espontánea. Usando la ecuación (1) mostrada a continuación, se calculó un % de comportamiento de alternancia espontánea.

35 Se depositó ATCC15697 en ATCC, Colección de Cultivos Tipo de EE. UU. (del inglés, *American Type Culture Collection*) (10801 University Blvd., Manassas, Virginia, 20110-2209 EE. UU.) con el número de acceso de ATCC15697. Esta bacteria generalmente puede obtenerse del archivo descrito anteriormente en un estado distribuido como se describe en Información Complementaria por D. A. Sela *et al.*, PNAS, 2 de diciembre de 2008, vol. 105, n.º 48, págs. 18964-18969 y similares.

45 Ecuación 1:

% de comportamiento de alternancia espontánea = [número de comportamientos de alternancia espontánea / (número total de entradas - 2)] X 100 •• (1)

50 (2) Resultados de prueba

Los resultados de esta prueba se indican en la tabla 1 que se muestra a continuación.

Tabla 1:

	Muestra dosificada	% de comportamiento de alternancia espontánea	
		Media	D. E. (Desviación estándar)

Grupo de ratones de pseudocirugía (Infusión de PBS)	Solución salina fisiológica	64,4 ^{*1}	6,2
Grupo de ratones modelo de enfermedad de Alzheimer	Solución salina fisiológica	53,7	5,7
	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (FERM BP-11175)	62,4 ^{*2}	10,9
	<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> ATCC15697	57,0	7,8

*1: $p < 0,05$ en comparación con el grupo de $A\beta$ + solución salina fisiológica

*2: $p < 0,05$ en comparación con el grupo de $A\beta$ + solución salina fisiológica

5 Como se muestra en la tabla 1, la ingesta de *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ATCC15697 no mejoró la función cognitiva en los ratones modelo de enfermedad de Alzheimer, mientras que la ingesta de *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) dio como resultado una función cognitiva mejorada en los ratones modelo de enfermedad de Alzheimer.

10 Ejemplo de datos *in vitro*

(1) Método experimental

15 En este experimento, se evaluaron los efectos de *Bifidobacterium breve* sobre la muerte inducida por $A\beta$ de neuronas. A células SH-SY5Y de neuroblastos humanos, $A\beta$ se añadió y el % de supervivencia de las células se midió mediante el ensayo MTT. Específicamente, se realizó el siguiente procedimiento. Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal al 10 % (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.) dispensado en una placa de 96 pocillos se inoculó con células SH-SY5Y de neuroblastos humanos a una concentración de 4×10^4 células/pocillo. Después de 12 horas, el medio en el grupo de tratamiento con $A\beta$ se intercambió con 100 μ l del medio que contenía $A\beta$ (1-42) a 1 μ M. En el grupo sin tratamiento, el medio se intercambió con un medio sin $A\beta$. En el grupo de tratamiento con $A\beta$, se añadieron 10 nl del sobrenadante de cultivo de *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) o *Bifidobacterium breve* M-16V (BCCM LMG23729) y el cultivo se realizó durante 24 horas. El sobrenadante de cultivo de *Bifidobacterium breve* se obtuvo ajustando el fluido de cultivo obtenido mediante un cultivo estático durante 16 horas a 37 °C en un medio MRS a DO600 = 1,0 seguido de centrifugación a 2.400 g durante 20 minutos. El recuento de células viables después del cultivo se midió usando el kit de ensayo de viabilidad celular CellQuanti-MTT (BioAssay Systems).

(2) Resultados de prueba

30 Los resultados de esta prueba se indican en la tabla 2 que se muestra a continuación.

Tabla 2:

	Muestra suplementada (sobrenadante de cultivo)	% de supervivencia celular	
		Media	D. E. (Desviación estándar)
Grupo sin tratamiento	Ninguna	100	0,8
Grupo de tratamiento con $A\beta$	Ninguna	70,1	1,6
	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (FERM BP-11175)	77,9 ^{**3}	1,2
	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V (BCCM LMG23729)	73,6 ^{**4}	1,7

**3: $p < 0,01$ en comparación con grupo de $A\beta$ + muestra no suplementada

*4: $p < 0,05$ en comparación con grupo de $A\beta$ + muestra no suplementada

Como se muestra en la tabla 2, una *Bifidobacterium breve* que incluye *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y *Bifidobacterium breve* M-16V (BCCM LMG23729) mostró el efecto de inhibición de muerte celular, y se

observó un potente efecto de inhibición de muerte celular especialmente cuando se usa *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175).

Aplicabilidad industrial

Según la presente divulgación, se proporciona *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) o una composición que contiene la misma capaz de mejorar la función cerebral para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo. *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) o una composición de la presente divulgación, con un principio activo de una *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o un material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175), es extremadamente útil porque es altamente seguro y presenta menos efectos secundarios incluso cuando se administra de manera continua durante un período prolongado.

Lista de secuencias

<110> Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

<120> Agente de mejora de función cerebral

<130> AB2993 EP S3

<140> EP17806709.6

<141> 31-05-2017

<150> JP 2016-108944

<151> 31-05-2016

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Asp	Ala	Glu	Phe	Arg	His	Asp	Ser	Gly	Tyr	Glu	Val	His	His	Gln	Lys
1				5					10					15	

Leu	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile
			20					25					30		

Gly	Leu	Met	Val	Gly	Gly	Val	Val	Ile	Ala
		35					40		

REIVINDICACIONES

1. *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo.
2. *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso según la reivindicación 1, en donde la demencia es una o más demencias seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia cerebrovascular.
3. Composición farmacéutica que contiene una composición cuyo principio activo es *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo.
4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, que contiene *Bifidobacterium breve* de 1×10^6 a 1×10^{12} UFC/g.
5. Un producto de bebida y alimenticio que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) y/o material cultivado que contiene *Bifidobacterium breve* MCC1274 (FERM BP-11175) para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en demencia, depresión y deterioro cognitivo.
6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3 o 4, o producto de bebida y alimenticio para su uso según la reivindicación 5, en donde la demencia es una o más demencias seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia cerebrovascular.