

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 643**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2015.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2009** **PCT/JP2009/054973**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009** **WO09110646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2009** **E 09718558 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 2262514**

54 Título: **Agentes para promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina**

30 Prioridad:

07.03.2008 JP 2008058560

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2020

73 Titular/es:

SAVENCIA SA (100.0%)
42 Rue Rieussec
78220 Viroflay, FR

72 Inventor/es:

KUNIEDA, YUKIKO;
HOSOYA, TOMOHIRO;
OBUCHI, SHUN;
NISHIYA, TSUGUAKI;
REITZ, JOELLE;
MARTIN ROUAS, CHRISTINE;
PERRIN, REMI y
MARCHAL, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 770 643 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

Agentes para promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un agente para promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina que está contenida en los sobrenadantes de cultivos de Streptococcus, Lactobacillus, Propionibacterium, levadura, Leuconostoc y Lactococcus como ingredientes activos, nuevos alimentos y bebidas a los que se imparte una acción que promueve la secreción y/o la supresión de la disminución de la adiponectina, y nuevos alimentos a los que se imparte una acción de promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina. La ingestión de los agentes de la presente invención puede promover la secreción y/o supresión de la
10 disminución de adiponectina en los tejidos grasos. Una disminución en la secreción de adiponectina provoca la aparición y exacerbación del síndrome metabólico que es el resultado de una combinación de la hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus, etc., por lo que la presente invención es efectiva para su prevención y remedio.

Antecedentes de la invención

15 El agrandamiento de las células grasas y la acumulación excesiva de grasas viscerales desencadena la aparición de lesiones complejas de hipertensión e hiperlipemia, diabetes mellitus, etc. Estas lesiones se denominan globalmente síndrome metabólico y son consideradas en la actualidad como un gran problema en la salud humana, por lo que sus medidas se convierten en un asunto urgente.

20 Los tejidos grasos viscerales secretan componentes endocrinos como la adiponectina, un inhibidor del activador del plasminógeno, un factor de necrosis tumoral (TNF- α) y leptina y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis en los cuerpos vivos. Sin embargo, cuando las células grasas se hinchan, la secreción de estos componentes se vuelve anormal, para ser después excesiva o insuficiente. Estudios recientes han mostrado que la ruptura de este equilibrio está profundamente implicada en la aparición o exacerbación del síndrome metabólico. De estos, se cree que la secreción anormal de adiponectina tiene el mayor de los efectos (por ejemplo, ver el documento no patentado 1).

25 A es una molécula que tiene 244 aminoácidos, es secretada por los tejidos grasos y exhibe no solo el efecto de la mejora de la resistencia a la insulina sino también el efecto de mejorar la quema de grasas en el hígado y los músculos. Además, está claro que la adiponectina tiene la función de mejorar la ingesta de glucosa y ácidos grasos en la sangre hacia las células. La acumulación de grasas en los músculos y el hígado u otros órganos similares empeora la ingesta de azúcares, lo que conduce al padecimiento de la diabetes mellitus. Sin embargo, por lo general, la adiponectina parece descomponer las grasas y los azúcares que están temporalmente en exceso para
30 mantener el equilibrio nutricional en el cuerpo. Cuando la obesidad avanza, la función de las células grasas que secretan adiponectina se debilita y se dice que se rompe el equilibrio nutricional en el cuerpo. De esta manera, se espera que la normalidad de la secreción de adiponectina tenga el efecto de mejorar globalmente los síntomas del síndrome metabólico, tales como la hipertensión, el disbolismo lipídico y la diabetes mellitus.

35 Se han buscado medicamentos o compuestos artificiales con el efecto de aumentar la adiponectina, pero dado que existe la posibilidad de que presenten efectos secundarios, se ha prestado atención a los estudios de ingredientes alimentarios que poseen funciones, como frenar el desarrollo de los síntomas a través de los hábitos alimenticios tanto como sea posible. Como se ha descrito, muchos extractos derivados de plantas que incluyen extractos de manzana (p. ej., véase el documento de patente 1), extractos de bagazo de lúpulo (p. ej., véase el documento de patente 2), catequina del té verde (p. ej., véase el documento de patente 3), extractos de salvado de arroz (p. ej., véase el documento de patente 4), extractos de cúrcuma (por ejemplo, véase el documento de patente 5) y
40 similares. Sin embargo, estos tienen condiciones de extracción complicadas y la restricción de la obtención de materias primas del extracto, y exhiben reducciones en el sabor cuando se agregan a los alimentos, es cuestionable su aplicabilidad como materias primas de formulaciones o productos para comer y beber.

45 Por otro lado, los alimentos a los que se aplica la fermentación por bacterias del ácido láctico son muy abundantes, incluidos los quesos, yogures y encurtidos, y se pueden suministrar de manera relativamente económica. También se han producido en cantidades en el mundo desde tiempos antiguos debido a su extensa aceptación. Además, las Propionibacteraceae y la levadura se han utilizado para la producción de quesos añejos y han contribuido a la fermentación de sabores característicos (por ejemplo, véase el documento 2 no patentado). Estas bacterias del ácido láctico, Propionibacteraceae, y la levadura producen muchos productos de descomposición y productos
50 metabólicos. De estos, aunque se han encontrado muchos componentes funcionales para la salud, se cree que aún existen componentes con funciones desconocidas.

Los presentes inventores han descubierto que un péptido derivado de la proteína de la leche separada del queso añejado con bacterias del ácido láctico tiene el efecto de promover la producción de adiponectina (por ejemplo, véase el documento de patente 6). Además, los presentes solicitantes han descubierto que los cultivos de bacterias
55 del ácido láctico, particularmente los cultivos de Lactobacillus gasseri y Lactobacillus helveticus, que utilizan medios de cultivo de leche desgrasada, tienen el efecto de promover un aumento y/o suprimir la disminución de la concentración de adiponectina en la sangre (Solicitud de Patente Japonesa No. 2006-244377).

- Se sabe que las bacterias del ácido láctico tienen funciones de prevención de la infección por patógenos (por ejemplo, véase el documento de patente 7), funciones de prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal y síndromes de intestino irritable (por ejemplo, véase el documento de patente 8), supresión de resorción ósea (por ejemplo, véase el documento de patente 9), funciones de mejora inmunológica (p. ej., véase el documento de patente 10), funciones de prevención de complicaciones de diabetes mellitus (p. ej., véase el documento de patente 11) y funciones de supresión del aumento del colesterol en suero (p. ej., véase el documento de patente 12). Sin embargo, los sobrenadantes de cultivo, que son componentes líquidos preparados mediante la eliminación de precipitados de proteínas de la leche o componentes de bacterias de cultivos de microbios, tales como no solo bacterias de ácido láctico sino Propionibacteraceae y levadura, no tienen el efecto de aumentar la adiponectina sola.
- Los precipitados de proteínas de la leche y los componentes bacterianos coagulados por la fermentación tienen un gran efecto en los sabores de los productos lácteos y, a veces, deterioran las cualidades, disminuyendo los valores del producto. También se han desarrollado tecnologías para eliminar los precipitados de los materiales de fermentación de la leche (por ejemplo, véase el documento de patente 13), y los sobrenadantes de cultivo de materiales de fermentación de la leche que imparten buenos sabores y alta aceptabilidad a los alimentos tienen una alta aplicabilidad industrial como materias primas alimentarias.
- [Cita de patente 1]
JP-A-2006-193502
- [Cita de patente 2]
JP-A-2006-193501
- [Cita de patente 3]
JP-A-2006-131512
- [Cita de patente 4]
JP-A-2005-068132
- [Patente Cita 5]
JP-A-2005-060308
- [Cita de patente 6]
JP-A-2007-254448
- [Cita de patente 7]
JP-A-8-268899
- [Cita de patente 8]
JP-A-2003-095963
- [Cita de patente 9]
JP-A-2004-315477
- [Cita de patente 10]
JP-A-2006-069993
- [Cita de patente 11]
JP-A-2003-252770
- [Cita de patente 12]
JP-A-2003-306436
- [Cita de patente 13]
JP-A-6-319477
- [Cita no de patente 1]

J. Clin. Invest, 116: 1784-1792

[Cita no de patente 2]

P. F. Fox, P. L. H. McSweeney, T. M. Cogan y T. P. Guinee, "CHEESE: Chemistry, Physics and Microbiology Third Edition Volume 1 General Aspects", Academic Press (2004)

5 [Descripción de la invención]

[Problema técnico]

El objeto de la presente descripción es proporcionar sobrenadantes de cultivo de *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* con una excelente aplicabilidad y uso universal como materias primas alimentarias y que sean efectivos para la prevención y terapia del síndrome metabólico al promover la secreción de adiponectina en los cuerpos vivos. En el caso de algunos de los microorganismos, que han sido objeto de este estudio, se ha encontrado que el cultivo o la propia célula de estos microorganismos son efectivos como agentes para la prevención y terapia del síndrome metabólico al promover la secreción de adiponectina en los cuerpos vivos.

[Solución técnica]

Los presentes inventores han estudiado y revelado diligentemente que los sobrenadantes de cultivo de *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* exhiben un efecto extremadamente alto que promueve la secreción y/o suprimen la disminución de la adiponectina, lo que ha llevado a la finalización de la presente invención.

La materia objeto de la invención se define en las reivindicaciones 1 a 3.

(1) Un agente para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico, seleccionándose dicho agente del grupo que consiste en:

- un sobrenadante de cultivo de levadura,
- un cultivo y/o célula de *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T,

- un cultivo y/o sobrenadante celular y/o de cultivo de *Propionibacterium*,

- un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en:

Streptococcus thermophilus y *Lactococcus*, en donde los medios de cultivo del microorganismo son un medio lácteo, un medio de cultivo que contiene componentes lácteos o un medio semisintético que no contiene componentes lácteos, o un medio de cultivo al que se agrega un suero en polvo como componente leche,

como ingredientes activos

(2) Dicho agente para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en:

Kluyveromyces lactis T001985 (CNCM I-3935), *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T,

- un cultivo y/o una célula y/o un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en: *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T; y

- un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en: *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCMI-3934), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), en el que el medio de cultivo del microorganismo es un medio lácteo, un medio de cultivo que contiene componentes lácteos o un medio semisintético que no contiene componentes lácteos, o un medio de cultivo al que se agrega un suero en polvo como componente lácteo.

(3) Dicho agente para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico puede estar comprendido en un alimento o un pienso.

La presente descripción se refiere a:

(1) Un agente para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina, que comprende un sobrenadante de cultivo de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* como ingrediente activo.

5 (2) Un producto para comer y beber para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina, que comprende un sobrenadante de cultivo de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* como ingrediente activo.

10 (3) Un alimento para promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina, que comprende un sobrenadante de cultivo de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* como ingrediente activo.

(4) Un agente para promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina, que comprende un cultivo y/o célula de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Propionibacterium* y levadura como ingrediente activo.

15 (5) Un producto para comer y beber para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina, que comprende un cultivo y/o célula de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Propionibacterium* y levadura como ingrediente activo.

(6) Un alimento para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina, que comprende un cultivo y/o célula de cualquiera de los microorganismos seleccionados del grupo que consiste en *Propionibacterium* y levadura como ingrediente activo.

20 [Efectos ventajosos]

Un agente para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina, productos para comer y beber y alimentos a los que se imparten funciones que promueven la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina son efectivos para la prevención y la terapia del síndrome metabólico que se dice que se desarrolla debido a una disminución de la adiponectina en la sangre. Además, un agente que promueve la secreción y/o suprime la disminución de adiponectina, productos para comer y beber y alimentos a los que se imparten funciones que promueven la secreción y/o suprimen la disminución de adiponectina, utiliza un sobrenadante de cultivo de *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc*, y *Lactococcus* y, por lo tanto, tienen características de poseer una excelente aplicabilidad y uso universal como materiales alimenticios altamente puros y permiten una gran cantidad de suministro a un precio relativamente económico y también tienen una seguridad extremadamente alta.

[Breve descripción de los dibujos]

FIG. 1 indica las medidas de las concentraciones de adiponectina.

(Ejemplo de prueba 1)

[El mejor modo para llevar a cabo la invención]

35 Los presentes inventores han estado seleccionando cepas, que son excelentes en sabores y propiedades físicas cuando se aplican a los alimentos, a partir de productos lácteos y una gran cantidad de bacterias de ácido láctico derivadas de humanos, *Propionibacterium* y levaduras. Además, han sido capaces de seleccionar *Streptococcus thermophilus* como *Streptococcus*, *Lactobacillus* spp., *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus fermentum* como *Lactobacillus*, *Propionibacterium freudenreichii* como *Propionibacterium*, *Kluyveromyces lactis* y *Saccharomyces cerevisiae* como levadura, *Leuconostoc* spp., *Leuconostoc mesenteroides* y *Leuconostoc lactis* as *Leuconostoc*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* y *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* como *Lactococcus* en condiciones en las que los sobrenadantes de cultivo de las cepas tienen el efecto de promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina. Además, han sido capaces de seleccionar *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075) *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T.

55 Estas cepas CNCM se depositan en el Institut Pasteur en Francia y las cepas AP se depositan en el Depositario Internacional de Organismos de Patentes (IPOD) en Japón, que es el Depósito de la Autoridad Internacional. Se pueden obtener otras cepas estándar de los centros públicos de recolección de cultivos, como la Colección

Americana de Cultivos Tipo (ATCC) o la Colección Japonesa de Microorganismos (JCM) o la Colección Alemana de Microorganismos (DSMZ) o el Centro de Recursos Biológicos NITE (NBRC).

5 No se sabía en absoluto que *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* mostraban los efectos de tal secreción promotora y/o suprimían la disminución de la adiponectina solo por los sobrenadantes de sus cultivos, excluyendo sus cuerpos bacterianos. Los presentes inventores han aclarado estos efectos por primera vez.

No se sabía en absoluto que un cultivo y/o célula de un microorganismo seleccionado de:

10 *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T, mostraba los efectos de promover la secreción y/o supresión de la disminución de adiponectina y los presentes inventores han dilucidado estos efectos por primera vez.

15 A continuación, se describirá un método para cultivar estas bacterias de ácido láctico, *Propionibacterium* y levadura. Se puede usar una variedad de medios de cultivo tales como un medio de leche, un medio de cultivo que contiene componentes de leche o un medio semisintético que no contiene componente de leche, y se prefiere particularmente un medio de cultivo al que se agrega un suero en polvo como componente de leche. El método de cultivo realiza un cultivo estacionario o un cultivo de neutralización que controla que el pH sea constante, y el método de cultivo no está particularmente limitado siempre que tenga condiciones en las que las bacterias estén bien desarrolladas. Las proteínas de la leche y los componentes de la bacteria se eliminan de los cultivos resultantes mediante un método tal como centrifugación o filtración para poder obtener los sobrenadantes del cultivo.

25 El agente para usar en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico que promueve la secreción y/o suprime la disminución de la adiponectina de la presente invención tiene células o cultivos o sobrenadantes de cultivos obtenidos como se describe anteriormente como ingrediente activo. El sobrenadante de cultivo puede usarse directamente o su polvo seco puede usarse como ingrediente activo. El método de secado no está particularmente limitado y se prefiere un método de liofilización para restringir el deterioro de los ingredientes. Este polvo se mezcla con un excipiente apropiado, como el azúcar de la leche, para hacer un polvo, tableta, píldora, cápsula, jarabe o similares, de modo que sea capaz de formularse. Estos se administran preferiblemente por vía oral.

30 Además, la presente invención es un producto de alimentación y bebida usado en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico y al que se imparten funciones que promueven la secreción y/o suprimen la disminución de la adiponectina, que tiene un sobrenadante de cultivo obtenido como se describe anteriormente como ingrediente activo. Cualquier producto para comer y beber es aceptable, y también son aceptables un sobrenadante de cultivo y un producto para comer y beber mezclado con un sobrenadante de cultivo. Se puede agregar un sobrenadante de cultivo o su material seco a cualquier producto para comer y beber durante la comida, se puede agregar a un producto durante una etapa de fabricación de un producto para comer y beber, o se puede mezclar con una materia prima. Los ejemplos de productos para comer y beber pueden incluir alimentos como bebidas lácteas, leche fermentada, jugos de frutas, jaleas, dulces, productos procesados con huevo como mayonesa, dulces como pasteles de mantequilla y panes. Además, los ejemplos que pueden ilustrarse incluyen productos preparados mezclando un sobrenadante de cultivo o su material seco con una composición nutricional para lactantes y lactantes de bajo peso al nacer, así como varias leches en polvo.

45 Además, la presente invención es un alimento usado en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico y al que se imparten funciones que promueven la secreción y/o suprimen la disminución de la adiponectina, con un sobrenadante de cultivo obtenido como se describe anteriormente como ingrediente activo. Como alimento para animales domésticos, como los productos para comer y beber anteriores, un sobrenadante de cultivo o su material seco se puede mezclar con cualquier alimento o se puede agregar a una materia prima durante su etapa de fabricación.

50 En la presente descripción, en el caso de adultos normales, una dosis, una cantidad de mezcla o similar se puede ajustar de tal manera que se pueda ingerir un sobrenadante de cultivo de *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus* en una cantidad de 10 a 200 g por día o su material seco en una cantidad de 0,5 a 50 g, con el fin de facilitar las funciones que promueven la secreción y/o suprimen la disminución de la adiponectina.

La presente descripción se describirá con más detalle a modo de ejemplo y ejemplo de prueba a continuación:

[Realización para la descripción 1]

(Preparación 1 del sobrenadante de cultivo)

55 Se esterilizó un medio de suero reducido (que contenía 13% en peso de suero en polvo y 0,5% en peso de extracto de levadura) a 95°C durante 30 minutos y luego *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus*

spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T se inoculó en éste y la cepa se cultivó a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766) (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T).

El material de cultivo resultante se centrifugó a 3.500 rpm durante 20 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo eliminado por precipitado. Esto puede usarse directamente como un agente que promueve la secreción y/o suprime la disminución de la adiponectina de la presente invención.

[Realización para la descripción 2]

(Preparación 2 del sobrenadante de cultivo)

Se esterilizó un medio lácteo desgrasado reducido (que contenía 13% en peso de suero de leche en polvo y 0,5% en peso de un extracto de levadura) a 95°C durante 30 minutos y luego *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T se inoculó en éste y la cepa se cultivó a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766), (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). El material de cultivo resultante se centrifugó a 3.500 rpm durante 20 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo eliminado por precipitado. Esto puede usarse directamente como un agente para la promoción de la secreción y/o disminuir la supresión de la adiponectina de la presente invención.

(Ejemplo de prueba 1)

(Experimento de administración de células grasas)

El sobrenadante de cultivo obtenido en el Ejemplo 1 se administró experimentalmente a una célula de grasa visceral de cultivo primario. El experimento se realizó usando una célula de grasa visceral de cultivo primario de una rata (VAC01, Cell Garage Co., Ltd.) y un medio de derivación de diferenciación de células de grasa visceral (Cell Garage Co., Ltd.). El día en que las células almacenadas por congelación se fusionaron de acuerdo con el protocolo de Cell Garage Co., Ltd. y las células se sembraron en una placa de 24 pocillos fue el día 0. El día 5 en el que se activa la secreción de adiponectina, se añadió un sobrenadante de cultivo de medio de suero reducido al medio. Como referencia de comparación, se preparó un medio añadido a un medio de suero reducido. A 37°C y una presión parcial de dióxido de carbono del 0,5%, las células se cultivaron durante dos horas y se recogió el medio.

La concentración de adiponectina secretada en el medio se determinó usando un kit AELISA (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). El resultado de la medición se estandarizó mediante la cantidad de ADN extraído de cada pocillo.

(Resultados experimentales de la administración de células grasas)

La Figura 1 muestra los resultados de medición de las concentraciones de adiponectina cuando se usaban los medios de suero reducidos para los medios de cultivo de *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis*

T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T. En comparación con la cantidad de producción de adiponectina cuando se añadía el medio de suero reducido a la célula grasa, el sobrenadante de cultivo de *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934) se incrementaba 1,43 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932) se incrementaba 1,21 veces, el sobrenadante de cultivo de *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931) se incrementaba 1,22 veces, el sobrenadante de cultivo de *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935) se incrementaba 1,36 veces, el sobrenadante de cultivo de *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933) se incrementaba 1,05 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930) se incrementaba 1,11 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090) se incrementaba 1,21 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091) se incrementaba 1,30 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075) se incrementaba 1,20 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076) se incrementaba 1,18 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039) se incrementaba 1,27 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038) se incrementaba 1,11 veces, el sobrenadante de cultivo de *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T se incrementaba 1,50 veces, el sobrenadante de cultivo de *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T se incrementaba 1,20 veces, el sobrenadante de cultivo de *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T se incrementaba 1,26 veces, el sobrenadante de cultivo de *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T se incrementaba 1,23 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus brevis* JCM-1059T se incrementaba 1,09 veces, el sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus plantarum* JCM-1149 se incrementaba 1,08 veces, el sobrenadante de cultivo de *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T se incrementaba 1,23 veces, y el sobrenadante de cultivo de *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T se incrementaba 1,17 veces.

Los resultados anteriores sugieren que los sobrenadantes de cultivo de *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T dan lugar a funciones que facilitan notablemente la secreción de adiponectina a las células grasas y que sus funciones se atribuyan no a un medio reducido de suero de leche sino a un componente producido por cada bacteria.

[Realización para la descripción 3]

(Producción de tableta)

Se esterilizó un medio de suero reducido (formulando 13% en peso de suero en polvo y 0,5% en peso de extracto de levadura) a 95°C durante 30 minutos y luego *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T se inoculó en el mismo y la cepa se cultivó a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). El material de cultivo resultante se centrifugó a 3.500 rpm durante 20 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo eliminado por precipitado. Esto se sometió a un tratamiento de liofilización para obtener un polvo sobrenadante de cultivo. Con 1 parte de este cultivo, el sobrenadante en polvo se mezcló con 4 partes de leche en polvo sin grasa. Este polvo mixto se hizo tabletas gramo a gramo mediante el método habitual por medio de una máquina para hacer tabletas para preparar agentes que promueven la secreción y/o suprimen la disminución de la adiponectina que contiene 200 mg

del sobrenadante de cultivo de *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, levadura, *Leuconostoc* y *Lactococcus*.

[Realización para la descripción 4]

(Producción de polvo)

5 Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 L de un medio de suero reducido y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (10 *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (15 *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a 7.000 rpm durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. A continuación, este sobrenadante de cultivo se mezcló con una cantidad equivalente de un disolvente de dispersión preparado mezclando 10% en peso de leche en polvo sin grasa y 1% en peso de glutamato monosódico y luego el material resultante se ajustó a pH 7 y se liofilizó. El (20 material liofilizado resultante se granuló con un tamiz de malla 60 para producir un material liofilizado sobrenadante de cultivo. De acuerdo con la regulación de "Polvos" de la Farmacopea Japonesa, Decimotercera Edición, Explicativa de las Reglas Generales para las Preparaciones, a 1 g de este material sobrenadante liofilizado de cultivo se añadieron 400 g de lactosa (Farmacopea Japonesa) y 600 g de almidón de patata (farmacopea japonesa) y el material resultante se mezcló uniformemente para obtener un agente que promovía la secreción y/o la supresión (25 de la adiponectina.

[Realización para la descripción 5]

(Producción de cápsulas)

Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), (35 *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 L de un medio de suero reducido y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (40 *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (45 *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a 7.000 rpm durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. A continuación, este sobrenadante de cultivo se mezcló con una cantidad equivalente de un disolvente de dispersión preparado mezclando 10% en peso de leche en polvo sin grasa y 1% en peso de glutamato monosódico y luego el material resultante se ajustó a pH 7 y se liofilizó. El (50 material liofilizado resultante se granuló con un tamiz de malla 60 para producir un material liofilizado sobrenadante de cultivo. Las materias primas sobre la base de la formulación indicada en la Tabla 1 se mezclan y granulan y luego se cargan en una cápsula para producir una cápsula para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina de la presente invención.

[Tabla 1]

Material liofilizado del sobrenadante de cultivo	20,0 (% en peso)
--	------------------

Lactosa	24,5
Almidón soluble	55,0
Estearato de magnesio	0,5

[Realización para la descripción 6]

5 (Producción de alimentos saludables en forma de barra)

Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 l de un medio de cultivo líquido MRS (Difco, Inc.) y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a una velocidad de 7.000 rpm durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. A continuación, este sobrenadante de cultivo se mezcló con una cantidad equivalente de un disolvente de dispersión preparado mezclando 10% en peso de leche en polvo sin grasa y 1% en peso de glutamato monosódico y luego el material resultante se ajustó a un pH de 7 y luego se liofilizó. El material liofilizado resultante se granuló con un tamiz de malla 60 para producir un material liofilizado sobrenadante de cultivo. A 30 g de un sobrenadante de cultivo en polvo de *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T se agregaron 40 g de una mezcla de cantidades equivalentes de vitamina C y ácido cítrico, 100 g de azúcar granulada y 60 g de una mezcla de cantidades equivalentes de almidón cónico y lactosa y luego se mezcló. La mezcla se colocó en una bolsa con forma de barra para producir un alimento saludable en forma de barra para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina de la presente descripción.

[Realización para la descripción 7]

(Producción de bebida)

Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 L de un medio de suero reducido y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a 7.000 rpm durante 15 minutos

para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. Las materias primas sobre la base de la formulación indicada en la Tabla 2 se mezclaron y cargaron en un recipiente y luego se esterizaron con calor para producir una bebida para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina de la presente descripción.

[Tabla 2]

5	Sobrenadante de cultivo	2,5 (% en peso)
	Azúcar	7,5
	Ácido cítrico	0,6
	Zumo de manzana	10,0
	Agua	79,4

10 [Realización para la descripción 8]

(Producción de yogur)

Se cultivó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en un medio de cultivo líquido MRS (Difco, Inc.). La solución de cultivo en una fase de crecimiento logarítmico se inoculó en una cantidad de 1% en medio de suero reducido al 13% (esterilizado a 115°C durante 20 minutos) al que se añadió un extracto de levadura en una cantidad de 0,5% para preparar un cultivo madre. El material cultivado resultante se centrifugó a 3.500 rpm durante 20 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. El sobrenadante de cultivo y el cultivo de partida se agregaron a una mezcla de yogur calentada a 100°C durante 10 minutos en una cantidad de 2,5% y 3%, respectivamente. La mezcla se fermentó a 37°C y se enfrió cuando la acidez láctica alcanzó 0,85 para terminar la fermentación y obtener un nivel de adiponectina en sangre que aumentaba la aceleración y/o disminuía la inhibición del yogur según la presente descripción.

[Realización para la descripción 9]

30 (Producción de yogur líquido)

A 43 kg del yogur obtenido en el Ejemplo 8 se añadieron 4 kg de azúcar granulada, 3 kg de agua y 0,15 kg de pectina y, luego, el material resultante se homogeneizó para obtener 50 kg de yogur líquido para promover la secreción y/o supresión de la disminución de A de la presente descripción. Este yogur líquido tenía una textura suave y preferible y un pH de 3,6.

35 [Realización para la descripción 10]

(Producción de alimento para perros)

Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 l de un medio de cultivo líquido MRS (Difco, Inc.) y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a 7.000 rpm durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. A continuación, este sobrenadante de

cultivo se mezcló con una cantidad equivalente de un disolvente de dispersión preparado mezclando 10% en peso de leche en polvo sin grasa y 1% en peso de glutamato monosódico y luego el material resultante se ajustó a pH 7 y luego se liofilizó. El material liofilizado resultante se granuló con un tamiz de malla 60 para producir un material liofilizado sobrenadante de cultivo. Las materias primas en base a la formulación indicada en la Tabla 3 se mezclaron para producir un alimento para la cría de perros para promover la secreción y/o supresión de la disminución de la adiponectina de la presente descripción.

(Producción de queso natural)

Se inoculó *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCM I-3934), *Lactobacillus* spp. T003769 (CNCM I-3932), *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Leuconostoc* spp. T003986 (CNCM I-3933), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T en 5 l de un medio de cultivo líquido MRS (Difco, Inc.) y luego el material resultante se cultivó de forma estacionaria a 37°C durante 16 horas (*Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* T003658 (CNCM I-4090), *Lactobacillus fermentum* T003766 (CNCM I-4091), *Lactobacillus acidophilus* SBT-2062 (BP-11075), *Lactobacillus paracasei* SBT-2558 (BP-11076), *Lactobacillus gasseri* SBT-0274 (BP-11039), *Lactobacillus gasseri* SBT-2056 (BP-11038), *Streptococcus thermophilus* ATCC-19258T, *Lactobacillus brevis* JCM-1059T, *Lactobacillus plantarum* JCM-1149) o a 30°C durante 16 horas (*Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T). Después de completar el cultivo, el material se centrifugó a 7.000 rpm durante 15 minutos para obtener un sobrenadante de cultivo sin precipitados. La materia prima láctea, cuyo porcentaje de grasa se ajustó, se sometió a pasteurización en placa a 75°C durante 15 segundos. Después de enfriar la materia prima de leche a 30°C, se añadió cloruro de calcio (0,01%). Un iniciador de bacterias de ácido láctico disponible comercialmente (fabricado por Christian Hansen) (1,7%) y el sobrenadante de cultivo obtenido se añadió a la leche materia prima (2,5%). Después de la adición de cuajo (0,003%) para coagular la leche, se cortó el producto resultante. El producto cortado se agitó hasta que el pH alcanzó de 6,1 a 6,2, y el suero se descargó para obtener cuajada. Las cuajadas se colocaron en un molde y luego se comprimieron. Luego se añadió sal al producto resultante para obtener un nivel de adiponectina en sangre que aumentaba la aceleración y/o disminuía la inhibición del queso natural según la presente descripción.

[Tabla 3]

35	Material liofilizado del sobrenadante de cultivo	2,5 (% peso)
	Leche en polvo sin grasa	13,5
	Torta de soja	12,0
	Aceite de soja	4,0
	Aceite de maíz	2,0
40	Aceite de palma	27,0
	Maicena	14,0
	Harina de trigo	9,0
	<i>Streptococcus thermophilus</i>	2,0
	Mezcla de vitaminas	9,0
45	Mezcla mineral	2,0
	Celulosa	3,0

[Referencia a materiales biológicos depositados]

(1)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

50 Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

3 de marzo del 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

5 CNCM I-3930

(2)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

10 ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

3 de marzo del 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-3931

(3)

15 i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

ii. Fecha en que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

3 de marzo del 2008

20 iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-3932

(4)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

25 Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

3 de marzo del 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-3933

30 (5)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

35 3 de marzo del 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-3934

(6)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, Francia

5 ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

3 de marzo del 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-3935

(7)

10 i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

Institut Pasteur 25 Rue du Docteur Roux 75724 París Cedex 15, Francia

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

25 de noviembre de 2008

15 iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-4090

(8)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM)

20 Institut Pasteur 25 rue du Docteur Roux 75724 París Cedex 15, Francia

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

25 de noviembre de 2008

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

CNCM I-4091

25 (9)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Depositorio internacional de organismos de patentes, Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada

Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón (código postal: 305-8566)

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

30 22 de abril de 1986 (fecha de depósito original)

9 de octubre de 2008 (fecha de transferencia a la deposición en virtud del Tratado de Budapest de la deposición original)

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

FERM BP-11038

35 (10)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Depositorio internacional de organismos de patentes, Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada

Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón (código postal: 305-8566)

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

15 de marzo de 2000 (fecha de depósito original)

9 de octubre de 2008 (fecha de transferencia a la deposición en virtud del Tratado de Budapest de la deposición original)

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

FERM BP-11039

(11) i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Depositorio internacional de organismos de patentes, Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada

Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón (código postal: 305-8566)

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

18 de mayo de 1989 (fecha de depósito original)

15 de diciembre de 2008 (fecha de transferencia a la deposición en virtud del Tratado de Budapest de la deposición original)

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

FERM BP-11075

(12)

i. Nombre y dirección de la institución depositaria en la que se deposita el material biológico de interés.

Depositorio internacional de organismos de patentes, Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada

Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón (código postal: 305-8566)

ii. Fecha en la que el material biológico fue depositado en la institución depositaria de i.

20 de diciembre de 1990 (fecha de depósito original)

15 de diciembre de 2008 (fecha de transferencia a la deposición en virtud del Tratado de Budapest de la deposición original)

iii. Número de entrada para el depósito asignado por la institución depositaria de i.

FERM BP-11076

REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico, seleccionándose dicho agente del grupo que consiste en:

- un sobrenadante de cultivo de levadura,

5 - un cultivo y/o célula de *Kluyveromyces lactis* T001985 (CNCM I-3935), *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T,

- un cultivo y/o sobrenadante celular y/o de cultivo de *Propionibacterium*,

- un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en:

10 *Streptococcus thermophilus* y *Lactococcus*, en donde los medios de cultivo del microorganismo son un medio lácteo, un medio de cultivo que contiene componentes lácteos o un medio semisintético que no contiene componentes lácteos, o un medio de cultivo al que se agrega un suero en polvo como componente leche, como ingredientes activos

2. El agente para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico según la reivindicación 1, en el que dicho agente se selecciona del grupo que consiste en:

15 - un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en:

Kluyveromyces lactis T001985 (CNCM I-3935), *Saccharomyces cerevisiae* JCM-7255T, *Kluyveromyces lactis* NBRC-1090T, *Kluyveromyces marxianus* JCM-1630T,

20 - un cultivo y/o una célula y/o un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en: *Propionibacterium freudenreichii* T004406 (CNCM I-3931), *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* DSM-20271T, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* DSM-4902T; y

25 - un sobrenadante de cultivo de un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en: *Streptococcus thermophilus* T004593 (CNCMI-3934), *Lactococcus lactis* T004455 (CNCM I-3930), en el que el medio de cultivo del microorganismo es un medio lácteo, un medio de cultivo que contiene componentes lácteos o un medio semisintético que no contiene componentes lácteos, o un medio de cultivo al que se agrega un suero en polvo como componente lácteo.

3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que dicho agente está comprendido en un alimento o un pienso.

[Fig. 1]

