

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 112**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)

A23L 33/135 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2017 PCT/EP2017/058206**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2017 E 17716507 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3442550**

54 Título: **Bifidobacterias para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas**

30 Prioridad:

14.04.2016 EP 16165379

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

24.09.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STENMAN, LOTTA y
LAHTINEN, SAMPO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 979 112 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Bifidobacterias para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a nuevos usos de una bacteria del género *Bifidobacterium*, particularmente, pero no exclusivamente, una bacteria de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* (B420). Esta invención también se refiere a productos alimentarios, suplementos dietéticos y formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen dicha bacteria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La regulación del balance energético es crítica para la supervivencia de un organismo. Cuando los nutrientes están disponibles libremente, se almacenan para explicar la baja ingesta de energía durante los tiempos de escasez. En un estado normal, el cerebro, junto con los tejidos de almacenamiento de energía, regula el equilibrio energético reduciendo la ingesta de energía cuando los almacenes de energía están congestionados. Si la maquinaria de almacenamiento de energía es perturbada, el cerebro ya no es capaz de mantener el equilibrio energético. Esto podría conducir a la incapacidad de mantener una ingesta de energía adecuada, a menudo manifestada como
- 15 deterioro en poblaciones de ancianos, o a un almacenamiento excesivo de energía en el tejido adiposo e incluso obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) es un índice simple de peso por altura que se usa comúnmente para clasificar el estado de peso corporal en adultos. Se define como el peso de una persona en kilogramos dividido entre el cuadrado de su altura en metros (kg/m²).

- 20 La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es: un IMC por debajo de 18,5 está por debajo del peso apropiado; un IMC entre 18,5 y 24,99 es un peso normal; un IMC mayor o igual a 25 es sobrepeso; un IMC mayor o igual a 30 es obesidad.

- 25 El sobrepeso y la obesidad se definen como acumulación anormal o excesiva de grasa. El peso por debajo del peso apropiado se define como un peso corporal que es demasiado bajo para mantener funciones corporales normales. Tanto el peso por debajo del peso apropiado como el sobrepeso pueden conducir a alteraciones en las funciones metabólicas, tales como la señalización hormonal.

- 30 Una vez considerado un problema de país de ingresos altos, el sobrepeso y la obesidad están ahora en aumento en los países de ingresos bajos y medios, particularmente en entornos urbanos. En países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos inferiores y medios), la tasa de aumento del sobrepeso infantil y la obesidad ha sido más del 30 % mayor que la de los países desarrollados.

- 35 El sobrepeso y la obesidad están relacionados con más muertes en todo el mundo que con un peso insuficiente. La mayoría de la población mundial viven en países donde el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que el peso inferior (esto incluye todos los países de ingresos altos y la mayoría de los de ingresos medios). La causa fundamental de la obesidad y del sobrepeso es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas.

Las consecuencias más comunes del sobrepeso y la obesidad son enfermedades tales como: enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatías y apoplejía), que eran la causa principal de muerte en 2012; diabetes; trastornos musculoesqueléticos (especialmente osteoartritis - una enfermedad degenerativa de las articulaciones altamente incapacitante); algunos cánceres (endometrial, mamario y colon).

- 40 El riesgo de estas enfermedades aumenta con un aumento del IMC.

La obesidad infantil está asociada con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura e incapacidad en la edad adulta. Pero además de los riesgos futuros aumentados, los niños obesos experimentan dificultades respiratorias, riesgo aumentado de fracturas, hipertensión, marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, y efectos psicológicos.

- 45 El sobrepeso y la obesidad, así como sus enfermedades relacionadas, son en gran medida prevenibles, y la industria alimentaria puede desempeñar un papel significativo en la lucha contra la obesidad.

- 50 Es bien conocido que la regulación disfuncional de la energía puede conducir a una variedad de trastornos metabólicos, incluyendo obesidad. Las conexiones entre la microbiota intestinal, la homeostasis energética y la patogénesis de los trastornos metabólicos están ahora bien establecidas (Daisuke et al., Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5:81).

La reciente publicación "Neuronal regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and feeding", Michael J Waterson et al., Cell Metabolism 22, 1 de diciembre, 2015, enfatiza la importancia del cerebro en el mantenimiento de la homeostasis energética y su relación con la obesidad y otras enfermedades metabólicas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona un uso no terapéutico de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero.

5 En particular, la presente invención proporciona un uso no terapéutico de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla como probióticos para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero.

En particular, el uso no terapéutico de la bacteria del género *Bifidobacterium* se refiere a *Bifidobacterium* de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis (B420).

Ventajas

10 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el tratamiento con una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla, en particular *Bifidobacterium* de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis (B420), muestra una reducción en la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero. Esto confiere el potencial a las bacterias del género *Bifidobacterium* o su mezcla, en particular *Bifidobacterium* de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis (B420), para útil en el tratamiento y/o prevención de un número de enfermedades relacionadas con la obesidad, tales como hipertensión arterial, diabetes, cardiopatías, niveles altos de colesterol, 15 cáncer, infertilidad, entre otros, a través de un mecanismo fisiológico que reduce la ingesta de energía en un mamífero.

Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que la *Bifidobacterium* de la presente invención, cuando se usa sola o en combinación con una o más fibras y/o prebióticos, tiene un efecto sobre la microbiota intestinal, sobre el cerebro y sobre la homeostasis energética, ayudando a controlar la obesidad y otras enfermedades metabólicas.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Bacterias

La bacteria usada en la presente invención se selecciona de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla. Preferiblemente, la *Bifidobacterium* a usar en la presente invención es una *Bifidobacterium* que generalmente se reconoce como segura, y que está preferiblemente aprobada como GRAS. Generalmente reconocida como segura 25 (GRAS, acrónimo en inglés) es una designación de la American Food and Drug Administration (FDA) de que un producto químico o sustancia añadida al alimento se considera segura por los expertos, y por lo tanto está exenta de los requisitos de tolerancia a aditivos alimentarios habituales de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA).

En una realización, la presente invención se refiere a una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla para uso en la reducción de la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero.

30 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero.

En aún una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla para la fabricación de un producto alimentario, un suplemento dietético o una formulación farmacéuticamente aceptable para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero.

35 La bacteria puede usarse en cualquier forma capaz de ejercer los efectos descritos aquí. Por ejemplo, las bacterias pueden ser bacterias viables, latentes, inactivadas o muertas. Preferiblemente, las bacterias son bacterias viables.

Las bacterias pueden comprender bacterias completas, o pueden comprender componentes bacterianos. Los ejemplos de tales componentes incluyen componentes de la pared celular bacteriana tales como peptidoglicano, ácidos nucleicos bacterianos tales como ADN y ARN, componentes de la membrana bacteriana, y componentes 40 estructurales bacterianos tales como proteínas, hidratos de carbono, lípidos, y combinaciones de estos tales como lipoproteínas, glicolípidos, y glicoproteínas.

Las bacterias pueden comprender también o alternativamente metabolitos bacterianos. En la presente memoria descriptiva, la expresión "metabolitos bacterianos" incluye todas las moléculas producidas o modificadas por las bacterias (probióticas) como resultado del metabolismo bacteriano durante el crecimiento, supervivencia, 45 persistencia, tránsito o existencia de bacterias durante la fabricación del producto probiótico y almacenamiento, y durante el tránsito gastrointestinal en un mamífero. Los ejemplos incluyen todos los ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, bases, proteínas y péptidos, enzimas y coenzimas, aminoácidos y ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos, glicoproteínas, lipoproteínas, glicolípidos, vitaminas, todos los compuestos bioactivos, metabolitos que contienen un componente inorgánico, y todas las moléculas pequeñas, por ejemplo moléculas nitrosas o 50 moléculas que contienen un ácido sulfuroso.

Preferiblemente, las bacterias comprenden bacterias completas, más preferiblemente bacterias viables completas.

Preferiblemente, la *Bifidobacterium* usada según la presente invención es aquel que es adecuado para consumo humano y/o animal. Un experto conocerá fácilmente especies y o cepas específicas de *Bifidobacterium* de entre los géneros descritos aquí que se usan en las industrias alimentaria y/o agrícola y que se consideran generalmente adecuadas para el consumo humano y/o animal.

- 5 En la presente invención, la *Bifidobacterium* usada puede ser el mismo tipo (especie y cepa), o puede comprender una mezcla de especies y/o cepas.

Las bacterias adecuadas se seleccionan de las especies *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium adolescentis*, y *Bifidobacterium angulatum*, y combinaciones de cualquiera de las mismas.

Preferiblemente, la *Bifidobacterium* usada en la presente invención es de la especie *Bifidobacterium animalis*. Más preferiblemente, la *Bifidobacterium* usada en la presente invención es de la *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*.

En una realización particularmente preferida, las bacterias usadas en la presente invención son *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* cepa 420 (B420). Esta cepa está disponible comercialmente en DuPont Nutrition Biosciences ApS.

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

En una realización, la bacteria usada en la presente invención es una bacteria probiótica. En esta memoria descriptiva, la expresión "bacteria probiótica" se define como que cubre cualquier bacteria no patógena que, cuando se administra viva en cantidades adecuadas, confiere un beneficio para la salud al hospedante. Estas cepas probióticas generalmente tienen la capacidad de sobrevivir al paso a través de la parte superior del tubo digestivo. Son no patógenas, no tóxicas, y ejercen su efecto beneficioso sobre la salud, por una parte, por interacciones ecológicas con la flora residente en el tubo digestivo, y por otra parte, por su capacidad para influir en el sistema inmunitario de manera positiva por el "GALT" (tejido linfóide asociado al intestino). Dependiendo de la definición de probióticos, estas bacterias, cuando se administran en un número suficiente, tienen la capacidad de progresar vivas a través del intestino; sin embargo, no cruzan la barrera intestinal, y sus efectos primarios se inducen por lo tanto en la luz y/o la pared del tubo digestivo. Forman entonces parte de la flora residente durante el período de administración. Esta colonización (o colonización transitoria) permite que las bacterias probióticas ejerzan un efecto beneficioso, tal como la represión de microorganismos potencialmente patógenos presentes en la flora, e interacciones con el sistema inmunitario de las células.

35 En realizaciones preferidas, la bacteria usada en la presente invención es una *Bifidobacterium* probiótica.

Dosificación

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

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

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

55 En una realización, preferiblemente la *Bifidobacterium*, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420), puede administrarse en una dosis de alrededor

de 10^6 hasta alrededor de 10^{12} UFC de microorganismo/día, preferiblemente alrededor de 10^8 hasta alrededor de 10^{12} UFC de microorganismo/día. Por lo tanto, la cantidad eficaz en esta realización puede ser de alrededor de 10^6 hasta alrededor de 10^{12} UFC de microorganismo/día, preferiblemente alrededor de 10^8 hasta alrededor de 10^{12} UFC de microorganismo/día.

- 5 UFC significa "unidades formadoras de colonias". Por "soporte" se entiende el producto alimentario, suplemento dietético o la formulación farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención se refiere a una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla, tal como una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, por ejemplo la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420), en forma de un producto alimentario, de un suplemento dietético o de una formulación farmacéuticamente aceptable.

Efectos/Sujetos/Indicaciones médicas

Las *Bifidobacteria* a las que se refiere la presente invención se administran a un mamífero, incluyendo por ejemplo ganado (incluyendo ganado vacuno, caballos, cerdos y ovejas), y seres humanos. En algunos aspectos de la presente invención, el mamífero es un animal de compañía (incluyendo mascotas), tal como por ejemplo un perro o un gato. En algunos aspectos de la presente invención, el sujeto puede ser adecuadamente un ser humano.

Las *Bifidobacteria* a las que se refiere la presente invención pueden ser adecuadas para reducir la ingesta de alimentos y energía en mamíferos.

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

20 Las *Bifidobacteria* a las que se refiere la presente invención también son adecuadas para reducir la ingesta de grasas en mamíferos.

Las *Bifidobacteria* a las que se refiere la presente invención pueden ser adecuadas para reducir simultáneamente la ingesta de alimentos, energía y grasas en mamíferos.

25 En esta memoria descriptiva, la expresión "reducir la ingesta de alimentos y/o la ingesta de grasas" se refiere a cualquier administración de las *Bifidobacteria* según la presente invención, e incluye la reducción del número de calorías absorbidas por el mamífero, aves o aves de corral.

En particular, las *Bifidobacteria* según la presente invención son adecuadas para mamíferos, aves y aves de corral que ingieren una dieta rica en grasas. Este aspecto se analiza con más detalle a continuación.

Dieta

30 Como se ha indicado anteriormente, los mamíferos, aves o aves de corral en cuestión tratados con bacterias según la presente invención pueden ingerir una dieta rica en grasas mientras mitigan las consecuencias metabólicas de su o sus afecciones. En esta memoria descriptiva, la expresión "dieta rica en grasas" significa una dieta que contiene generalmente al menos 20 %, preferiblemente al menos 25 %, tal como al menos 30 %, por ejemplo al menos 35 %, tal como al menos 40 %, por ejemplo al menos 45 %, tal como al menos 50 %, por ejemplo al menos 55 %, tal como al menos 60 %, por ejemplo al menos 65 %, tal como al menos 70 %, por ejemplo al menos 75 %, tal como al menos 80 %, por ejemplo al menos 85 %, tal como al menos 90 % de las calorías de la grasa.

40 En algunas realizaciones, los mamíferos, aves o aves de corral tratados con bacterias según la presente invención pueden ingerir una dieta baja en hidratos de carbono durante el curso del tratamiento. En esta memoria descriptiva, la expresión "dieta baja en hidratos de carbono" significa una dieta que contiene generalmente no más de 50 %, tal como no más de 45 %, por ejemplo no más de 40 %, tal como no más de 35 %, por ejemplo no más de 30 %, tal como no más de 25 %, por ejemplo no más de 20 %, tal como no más de 15 %, por ejemplo no más de 10 %, tal como no más de 5 %, por ejemplo no más de 2 %, tal como no más de 1 %, por ejemplo no más de 0,5 %, tal como no más de 0,2 % de calorías de hidratos de carbono.

Composiciones

45 Aunque es posible administrar *Bifidobacteria* solas según la presente invención (es decir, sin soporte, diluyente o excipiente), las *Bifidobacteria* se administran típica y preferiblemente sobre o en un soporte como parte de un producto, en particular como componente de un producto alimentario, un suplemento dietético o una formulación farmacéutica. Estos productos contienen típicamente componentes adicionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

50 En la presente invención se puede usar cualquier producto que pueda beneficiarse de la composición. Estos incluyen, pero no se limitan a, alimentos, particularmente conservas de frutas y productos lácteos y productos derivados de productos lácteos, y productos farmacéuticos. Las *Bifidobacteria* pueden denominarse aquí "la composición de la presente invención" o "la composición".

Alimentos

En una realización, las *Bifidobacteria* se emplean según la invención en un producto alimentario, tal como un suplemento alimentario, una bebida o un polvo a base de leche. En este caso, el término "alimento" se usa en un sentido amplio y cubre alimentos para seres humanos, así como alimentos para animales (es decir, un pienso). En un aspecto preferido, el alimento es para consumo humano.

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

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

A modo de ejemplo, la composición de la presente invención puede usarse como ingrediente para refrescos, un zumo de fruta, o una bebida que comprende proteína de suero de leche, téis saludables, bebidas de cacao, bebidas lácteas y bebidas de bacterias de ácido láctico, yogur y yogur para beber, queso, helado, helados y postres acuosos, confitería, galletas, pasteles y mezclas de pasteles, aperitivos, alimentos y bebidas equilibrados, rellenos de fruta, glaseados, rellenos de panadería de chocolate, relleno de pastel saborizado a queso, relleno de pastel saborizado a fruta, formación de glaseado de tarta y donuts, natas de relleno de panadería instantánea, rellenos para galletas, rellenos de panadería listo para usar, rellenos bajos en calorías, bebida nutricional para adultos, bebida de soja/zumo acidificada, bebida de chocolate aséptica/esterilizada, mezclas de barras, polvos de bebida, leche de soja/entera y con chocolate reforzada con calcio, bebida de café reforzada con calcio.

La composición puede usarse además como un ingrediente en productos alimentarios tales como salsa de queso americana, agente antiapelmazante para queso rallado y picado, baño de patatas fritas, queso crema, nata agria libre de grasa de cobertura batida mezclada seca, nata batida láctea congelada/descongelada, cobertura batida estable congelada/descongelada, queso cheddar natural bajo en grasa y ligero, yogur de estilo suizo bajo en grasa, postres congelados aireados, helado de envase duro, helado fácil de etiquetar, de economía mejorada y tolerante de envase duro, helado bajo en grasa: porción blanda, salsa de barbacoa, salsa de baño de queso, aderezo de requesón, salsa Alfredo de mezcla seca, salsa de queso mixto, salsa de tomate mixta seca, y otros.

La expresión "producto lácteo", como se usa aquí, pretende incluir un medio que comprende leche de origen animal y/o vegetal. Como leche de origen animal, se puede mencionar leche de vaca, oveja, cabra o búfala. Como leche de origen vegetal, se puede mencionar cualquier sustancia fermentable de origen vegetal utilizable según la invención, en particular procedente de soja, arroz o cereales.

Todavía más preferiblemente, el producto alimentario empleado según la invención es una leche fermentada o leche humanizada.

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

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

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

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

Como se usa aquí, la expresión "puesto en contacto" se refiere a la aplicación indirecta o directa de la composición de la presente invención al producto. Los ejemplos de los métodos de aplicación que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, tratar el producto en un material que comprende la composición, aplicar directamente mezclando la composición con el producto, pulverizar la composición sobre la superficie del producto, o sumergir el producto en una preparación de la composición.

Cuando el producto de la invención es un producto alimentario, la composición de la presente invención se mezcla preferiblemente con el producto. Alternativamente, la composición puede incluirse en la emulsión o en los ingredientes brutos de un producto alimentario. En una alternativa adicional, la composición puede aplicarse como un condimento, glaseado, mezcla colorante, y similares.

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

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

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

Para algunos aspectos, los microorganismos según la presente invención se usan como, o en la preparación de, piensos para animales, tales como piensos para ganado, en particular pienso para aves de corral (tales como pollos), o alimentos para mascotas.

15 Ventajosamente, cuando el producto es un producto alimentario, las *Bifidobacteria* deberían permanecer efectivas a través de la fecha normal de "fecha límite de venta" o de "caducidad" durante la cual el producto alimentario es ofrecido para su venta por el comerciante. Preferiblemente, el tiempo efectivo debería prolongarse pasado dichas fechas hasta el final del periodo de frescura normal cuando el deterioro de los alimentos se vuelve evidente. Los periodos de tiempo y la vida útil normal deseados variarán de un producto alimentario a otro, y los expertos en la técnica reconocerán que los tiempos de vida útil variarán en función del tipo de producto alimentario, el tamaño del producto alimentario, las temperaturas de almacenamiento, las condiciones de procesamiento, el material de envasado, y el equipo de envasado.

Ingrediente alimentario

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

Como se usa aquí, la expresión "ingrediente alimentario" o "ingrediente para piensos" incluye una formulación que se añade o puede añadirse a alimentos funcionales o productos alimentarios como suplemento nutricional.

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

30 Suplementos alimentarios

La composición de la presente invención puede ser - o puede añadirse a - suplementos dietéticos, también denominados aquí suplementos alimentarios.

35 En este caso, la expresión "suplemento dietético" es un producto destinado a la ingestión que contiene un "ingrediente dietético" destinado a añadir un valor nutricional adicional a la dieta (complementarla). Un "ingrediente dietético" puede ser uno, o cualquier combinación, de las siguientes sustancias: una vitamina, un mineral, una hierba u otro producto botánico, un aminoácido, una sustancia dietética para uso por personas para complementar la dieta aumentando la ingesta dietética total, un concentrado, un metabolito, un constituyente, o un extracto.

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

Alimentos funcionales

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

45 Como se usa aquí, la expresión "alimento funcional" significa alimento que es capaz de proporcionar no sólo un efecto nutricional, sino que también es capaz de proporcionar un efecto beneficioso adicional al consumidor.

Por consiguiente, los alimentos funcionales son alimentos corrientes que tienen componentes o ingredientes (tales como los descritos aquí) incorporados en ellos que imparten al alimento un efecto funcional específico - por ejemplo un beneficio médico o fisiológico - distinto de un efecto puramente nutricional.

50 Aunque no existe definición legal de un alimento funcional, la mayoría de las partes con interés en esta área concuerdan que son alimentos comercializados por tener efectos específicos de salud más allá de los efectos nutricionales básicos.

Algunos alimentos funcionales son nutraceuticos. En este caso, el término “nutraceutico” significa un alimento que es capaz de proporcionar no sólo un efecto nutricional y/o una satisfacción del sabor, sino que también es capaz de suministrar un efecto terapéutico (u otro efecto beneficioso) al consumidor. Los nutraceuticos cruzan las líneas de división tradicionales entre los alimentos y la medicina.

5 Producto farmacéutico

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

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

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

El producto farmacéutico puede estar en forma de una disolución o como un sólido - dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

- 20 Las *Bifidobacteria* de la presente invención se puede usar como ingredientes farmacéuticos. En este caso, la composición puede ser el único componente activo, o puede ser al menos uno de varios (es decir, 2 o más) componentes activos.

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

- 25 Las *Bifidobacteria* se pueden usar según la presente invención en cualquier forma adecuada - ya sea cuando están solas o cuando están presentes en una combinación con otros componentes o ingredientes. Las *Bifidobacteria* usadas en la presente invención se pueden denominar aquí como “la composición”. Asimismo, las combinaciones que comprenden la composición de la presente invención y otros componentes y/o ingredientes (es decir, ingredientes, tales como ingredientes alimentarios, ingredientes alimentarios funcionales o ingredientes farmacéuticos) pueden usarse en cualquier forma adecuada.

- 30 Las *Bifidobacteria* se pueden usar según la presente invención en forma de preparaciones sólidas o líquidas o alternativas de las mismas. Los ejemplos de preparaciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, y polvos que pueden ser humectables, secados por pulverización, o liofilizados. Los ejemplos de preparaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, orgánicas o acuoso-orgánicas.

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

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

- 45 Los ejemplos de vehículos nutricionalmente aceptables para uso en la preparación de las formas incluyen, por ejemplo, agua, disoluciones salinas, alcohol, silicona, ceras, vaselina, aceites vegetales, polietilenglicoles, propilenglicol, liposomas, azúcares, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos del petróleo, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares.

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

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

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

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

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

Prebióticos

En una realización, la bacteria de la presente invención puede contener una o más fibras y/o prebióticos.

Los prebióticos son una categoría de alimento funcional, definida como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al hospedante estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias (particularmente, aunque no exclusivamente, probióticos, *Bifidobacteria* y/o bacterias de ácido láctico) en el colon, y así mejoran la salud del hospedante. Típicamente, los prebióticos son hidratos de carbono (tales como oligosacáridos), pero la definición no excluye los no hidratos de carbono. Las formas más frecuentes de prebióticos se clasifican nutricionalmente como fibras solubles. En cierta medida, muchas formas de fibras dietéticas exhiben algún nivel de efecto prebiótico.

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

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

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

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

Un ejemplo particularmente preferido de un prebiótico es la polidextrosa.

En algunas realizaciones, una combinación de *Bifidobacterium* y una o más fibras y/o prebióticos según la presente invención presenta un efecto sinérgico en ciertas aplicaciones (es decir, un efecto que es mayor que el efecto aditivo de las bacterias cuando se usan por separado). Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que tal combinación es capaz de estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de las *Bifidobacteria* en el colon, y mejorar así su efecto y la salud del hospedante.

En una realización, la *Bifidobacterium* o su mezcla usada en combinación con una o más fibras y/o prebiótico es de la especie *Bifidobacterium animalis*. Más preferiblemente, la *Bifidobacterium* o su mezcla usada en la combinación con una o más fibras y/o prebiótico es de la *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*.

En una realización particularmente preferida, la *Bifidobacterium* o su mezcla usada en la combinación con una o más fibras y/o prebiótico es de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420).

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

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

En un aspecto adicional, la invención comprende un producto alimentario que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla y una o más fibras y/o un prebiótico.

En otro aspecto adicional, la invención comprende un producto alimentario que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la especie *Bifidobacterium animalis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

En otro aspecto adicional, la invención comprende un producto alimentario que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

En otro aspecto adicional, la invención comprende un producto alimentario que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420) y una o más fibras y/o un prebiótico.

En un aspecto adicional, la invención comprende un suplemento dietético que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla y una o más fibras y/o un prebiótico.

- 5 En aún otro aspecto, la invención comprende un suplemento dietético que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la especie *Bifidobacterium animalis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

En aún otro aspecto, la invención comprende un suplemento dietético que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

- 10 En aún otro aspecto, la invención comprende un suplemento dietético que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420) y una o más fibras y/o un prebiótico.

En un aspecto adicional, la invención comprende una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla y una o más fibras y/o un prebiótico.

En aún otro aspecto, la invención comprende una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la especie *Bifidobacterium animalis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

- 15 En aún otro aspecto, la invención comprende una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y una o más fibras y/o un prebiótico.

En aún otro aspecto, la invención comprende una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende *Bifidobacterium* o su mezcla de la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (B420) y una o más fibras y/o un prebiótico.

20 Ejemplos

Materiales y métodos

Diseño del estudio clínico y criterios de cribado

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

- 25 Se seleccionó una cohorte de 225 adultos de 263 adultos con sobrepeso y obesos en cuatro centros de investigación en el sur de Finlandia, y se aleatorizaron según una asignación 1:1:1:1 a uno de cuatro grupos:

- 1) Placebo (celulosa microcristalina), 12 g/día;
- 2) Polidextrosa, 12 g/día;
- 3) Probiótico B420 (*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420), 10^{10} UFC/día; o
- 30 4) B420 y polidextrosa, 10^{10} UFC/día + 12 g/día.

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

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

40 Reclutamiento y poblaciones de estudio

Antes de desenmascarar el estudio, se seleccionaron 209 participantes de los 225 participantes, y se colocaron en una población de Intención de Tratar (ITT). La población de ITT contenía los 209 participantes que se evaluaron para cualquier parámetro después de la visita inicial.

- 45 De los 209 participantes en el grupo de Intención de Tratar (ITT), 134 participantes completaron el período de intervención con al menos 80 % de cumplimiento del producto del estudio, y no usaron antimicrobianos sistémicos o suplementos vitamínicos de alta dosis durante la intervención (población Por Protocolo (PP)). Por lo tanto, la población de PP representa mejor la eficacia del producto usado en el estudio (Figura 1).

La Figura 1 muestra que antes de desenmascarar el estudio, los participantes se dividieron en una población de Intención de Tratar (ITT) y una población Por Protocolo (PP) según el cumplimiento del protocolo del estudio. Pueden aplicarse varias razones a un único individuo excluido (n representa el número de personas implicadas en cada etapa del proceso).

5 Evaluación de la ingesta dietética

Los participantes rellenaron un diario de alimentos de 5 días antes de las visitas clínicas iniciales, de 2 meses, y al final de la intervención (6 meses). Los nutricionistas cualificados analizaron los datos del diario de alimentos con el software AivoDiet (Aivo Finland Oy, Finlandia) usando una base de datos nacional de ingredientes alimentarios y sus composiciones (Fineli, National Institute of Health and Welfare, Finlandia). Debido a que no todos los participantes del estudio registraron el batido de frutas en el diario de alimentos, los datos se registraron sin el batido de frutas. El contenido energético (130 kcal/día) del batido de frutas se añadió posteriormente a los datos de consumo energético de todos los grupos y todas las visitas después de la línea base. Los datos de participantes para el peso corporal, la altura y la edad basales se usaron para calcular la tasa metabólica basal (BMR), como se muestra a continuación:

Mujeres: $BMR = 655,0955 + (9,5634 * \text{Peso corporal (kg)}) + (1,8496 * \text{Altura corporal (cm)}) - (4,6756 * \text{Edad en años})$ kcal/día

15 Hombres: $BMR = 66,4730 + (13,7516 * \text{Peso corporal (kg)}) + (5,0033 * \text{Altura corporal (cm)}) - (6,755 * \text{Edad en años})$ kcal/día

La tasa metabólica basal es la cantidad de energía gastada mientras está en reposo en un ambiente templado de manera neutra, en el estado post-absorbente. Los diarios alimentarios con ingesta de energía por debajo de 80 % de la tasa metabólica basal para mujeres y 85 % para hombres se consideraron infrainformados y, en consecuencia se excluyeron de los análisis (Figura 1).

20 Análisis estadístico

El cambio medio desde el valor inicial en los tres grupos activos (grupos que tomaron B420, B420 y polidextrosa juntas, y polidextrosa sola) se comparó con placebo como efecto global (análisis de covarianza de una vía, usando valores iniciales como covariable). Los tres grupos activos se compararon entonces con placebo por separado usando la prueba de Dunnett, que corrige las comparaciones múltiples. Todos los análisis se realizaron con el programa informático de análisis SAS, versión 9.3. En la población de ITT, las observaciones ausentes se manejaron con el método de Última Observación Realizada. En estadística, la prueba de Dunnett es un procedimiento de comparaciones múltiples desarrollado por el estadístico canadiense Charles Dunnett para comparar cada uno de varios tratamientos con un único control. Las comparaciones múltiples frente a un control también se denominan comparaciones muchas a una. El método de Última Observación Realizada significa que, para los valores ausentes, se usó en el análisis el último valor medido de un punto de tiempo previo. Un valor P por debajo de 0,05 se consideró estadísticamente significativo, lo que significa que la hipótesis de que las observaciones comparadas son diferentes es verdadera con una probabilidad de 95 %. Un valor P por encima de 0,05 no prueba que no hubo diferencia, sino que no hay suficiente potencia estadística para sacar conclusiones con confianza.

Resultados

35 Hubo un efecto global estadísticamente significativo de los productos del estudio sobre la ingesta de energía en la población de PP ($P = 0,0054$, grupos activos frente a placebo) (Tabla 2), pero no en la población de ITT ($P = 0,23$, grupos activos frente a placebo) (Tabla 1). Sin embargo, las diferencias en la población de ITT mostraron un patrón muy similar al de la población de PP.

40 En la población de PP, la ingesta de energía se redujo estadísticamente de manera significativa por B420 sola ($-318,9$ kcal/día, $P=0,037$, B420 frente a placebo) y por la combinación de B420 con polidextrosa (-227 kcal/día, $P=0,041$), en comparación con placebo ($-23,1$ kcal/día) durante la intervención de 6 meses. La polidextrosa parecía disminuir la ingesta de energía ($-200,6$ kcal/día), pero no era estadísticamente de forma significativa diferente del placebo ($P=0,16$, polidextrosa frente a placebo) (Tabla 2).

45 La ingesta absoluta de grasas también fue estadísticamente de forma significativa diferente en los grupos activos en comparación con el grupo de placebo en la población de PP ($P=0,008$, grupos activos frente a placebo) (Tabla 4), pero no en la población de ITT ($P=0,21$, grupos activos frente a placebo), aunque los cambios en la población de ITT reflejaron los observados en la población de PP (Tabla 3). Esta diferencia en la ingesta de grasas fue estadísticamente significativa en el grupo que tomaba B420 sola ($-21,6$ g/día, $P=0,03$), con una tendencia similar en los grupos de la combinación de B420 con polidextrosa ($-10,1$ g/día, $P=0,11$) y polidextrosa sola ($-11,6$ g/día, $P=0,17$) en comparación con placebo ($-2,2$ g/día) (Tabla 4).

55 Hubo una tendencia no significativa límite hacia una disminución de la proporción dietética de grasa en los grupos activos en la población de PP ($P=0,058$, grupos activos frente a placebo) (Tabla 6). Una "tendencia" significa un valor P entre 0,05-0,10, o a veces hasta 0,15. No hubo diferencia global estadísticamente significativa en la población de ITT ($P=0,47$, grupos activos frente a placebo) (Tabla 5), lo que da como resultado que la población de ITT parecía reflejar los cambios observados en la población de PP.

La disminución de la proporción de grasa en la dieta fue evidente en su mayor parte en la población de PP en el grupo que tomaba B420 solamente (-4,0 %, $P=0,11$) en comparación con placebo (-0,6 %) (Tabla 6). Los otros grupos mostraron una diferencia menor y estadísticamente no significativa en comparación con placebo (polidextrosa: -2,0 %, $P=0,39$; B420 y polidextrosa: -1,7 %, $P=0,52$). La disminución de la ingesta de grasa dietética está vinculada a un estilo de vida más saludable y puede ayudar a reducir el riesgo de trastornos metabólicos.

El hecho de que las diferencias fueran mucho mayores en la población de PP que en la población de ITT indica que el efecto positivo se debía al producto usado en el estudio. Esto se debe a que la población de PP incluía sólo aquellos que cumplieron con el protocolo y usaron al menos 80 % del producto del estudio, mientras que la población de ITT también incluye aquellos que cumplieron mal y no usaron el producto del estudio en absoluto o en cantidades adecuadas.

Tabla 1: Consumo de energía (kcal) en la población de Intención de Tratar

Producto	Visita	Energía (kcal)								Cambio desde la línea base (kcal)							
		n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
B420	Línea base	45	2169,4	442,2	1415,6	1958,9	2084,0	2369,0	2989,5	0							
	mes 2	41	2253,2	479,3	1270,1	2042,2	2179,1	2478,7	3750,9	40	62,0	467,2	-615,0	-254,2	-29,3	290,6	1681,2
	mes 6	36	2039,5	550,9	1297,0	1601,2	2065,3	2324,7	3737,8	35	-190,0	473,3	-952,0	-543,9	-255,3	34,1	1051,1
	Línea base y polidextrosa	50	2077,6	625,8	1142,1	1692,0	1982,4	2141,4	4033,5	0							
Polidextrosa	mes 2	47	1980,0	438,2	1261,6	1633,8	1959,6	2322,7	2771,0	46	-113,7	523,7	-1736	-457,3	-4,4	208,1	810,5
	mes 6	41	1998,9	474,0	1159,2	1613,4	1873,4	2083,5	3599,1	39	-123,9	634,6	-2160	-269,0	-51,0	220,6	1122,2
	Línea base	50	2211,4	593,4	1280,9	1753,2	2149,7	2515,3	4545,2	0							
	mes 2	50	2197,3	588,4	1345,9	1799,1	2097,9	2470,2	4606,1	48	2,9	461,3	-704,9	-438,8	28,3	292,1	1436,8
Placebo	mes 6	49	2050,3	519,8	1259,7	1730,3	2027,7	2299,1	3537,6	48	-160,5	466,4	-1142	-515,5	-191,7	139,6	1093,5
	Línea base	53	2144,9	571,9	1293,7	1767,0	2010,6	2418,0	4005,5	0							
	mes 2	51	2241,8	526,6	1356,7	1954,5	2115,6	2461,4	3948,6	48	87,8	576,2	-1988	-171,6	129,1	449,1	1162,0
	mes 6	49	2115,6	448,4	1384,3	1822,9	2065,4	2353,9	3542,8	46	-4,4	539,2	-1861	-189,5	13,2	180,9	1813,0

Sin diferencias estadísticamente significativas. Solo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6. n: número de observaciones. Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita". SD: desviación estándar. Min: valor mínimo. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. Max: valor máximo.

Sin diferencias estadísticamente significativas. Solo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6; n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita"; SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Tabla 2: Consumo de energía (kcal) en la población For Protocolo

		Energía (kcal)							Cambio desde la línea base (kcal)								
		n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Producto	Visita																
B420	Línea base	24	2203,7	380,6	1451,6	1997,1	2168,7	2453,9	2980,5	0							
	mes 2	22	2133,7	383,7	1270,1	1812,0	2121,5	2478,7	2699,5	22	-115,3	253,6	-443,6	-326,5	-208,7	42,4	486,5
	mes 6	22	1904,7	371,4	1257,0	1597,7	1930,0	2210,1	2528,7	22	-318,9*	303,1	-787,0	-543,9	-319,5	-147,2	519,0
B420 y polidextrosa	Línea base	35	2092,3	643,2	1142,1	1661,9	1985,8	2141,4	4033,5	0							
	mes 2	34	1986,7	435,5	1261,6	1643,6	1932,6	2297,0	2771,0	33	-110,1	534,8	-1736	-395,3	-17,3	208,1	828,4
	mes 6	31	1866,3	489,7	1243,6	1489,0	1870,8	2000,4	3599,1	28	-227,0*	640,5	-2160	-324,1	-98,8	62,4	1122,2
Polidextrosa	Línea base	33	2214,6	653,5	1280,9	1766,6	2234,3	2526,1	4545,2	0							
	mes 2	35	2165,9	637,4	1367,2	1747,0	2092,8	2289,4	4606,1	33	-15,1	425,3	-704,9	-455,4	26,1	249,2	1059,7
	mes 6	34	2004,0	521,2	1259,7	1667,2	2018,1	2260,6	3537,6	33	-200,6	508,8	-1142	-682,3	-191,0	105,9	1093,5
Placebo	Línea base	33	2237,7	512,1	1357,5	1868,5	2159,1	2492,7	3838,8	0							
	mes 2	34	2274,6	569,2	1455,9	1946,9	2246,3	2613,6	3948,6	31	56,8	508,0	-1534	-182,1	60,1	364,4	1162,0
	mes 6	36	2182,1	463,6	1394,3	1881,4	2096,5	2540,5	3542,8	33	-23,1	599,9	-1961	-189,5	2,5	148,3	1813,0

* = diferencia significativa con placebo (prueba de Dunnett, corregida para comparaciones múltiples). Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6.
n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita"; SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

* = diferencia significativa con placebo (prueba de Dunnett, corregida para comparaciones múltiples). Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6.
n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita"; SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Tabla 3: Ingesta de grasa (g) en la población de Intención de Tratar

Producto	Visita	Grasa (g)						Cambio desde la línea base (g)									
		n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
B420	Línea base	45	92,8	24,1	43,4	80,7	88,7	105,8	151,1	0							
	mes 2	41	91,6	27,0	45,2	72,9	88,4	108,3	169,9	40	-2,6	24,9	-48,2	-18,0	-5,6	15,8	59,6
	mes 6	36	79,1	25,5	43,3	57,6	69,0	98,6	126,2	35	-16,8	23,5	-62,2	-32,1	-18,0	-7,1	38,9
	y Línea base	50	86,4	31,7	33,8	66,6	78,5	98,2	178,7	0							
Polidextrosa	mes 2	47	79,2	24,9	42,5	59,6	78,9	104,3	127,7	46	-7,9	28,5	-90,1	-20,6	1,1	11,7	41,2
	mes 6	41	76,9	30,1	32,9	55,8	74,4	90,6	158,6	39	-4,0	29,7	-80,4	-17,9	-5,7	6,1	58,0
	Línea base	50	91,8	27,8	46,1	73,4	90,7	104,0	195,8	0							
	mes 2	50	92,4	29,4	47,9	72,6	90,5	99,4	215,3	48	1,4	27,6	-43,6	-18,0	-3,0	23,7	94,1
Placebo	mes 6	49	81,5	25,7	42,3	62,2	79,5	91,0	168,3	48	-10,0	25,1	-53,1	-28,4	-7,1	4,9	62,8
	Línea base	53	90,0	32,7	40,4	68,6	86,9	103,4	194,6	0							
	mes 2	51	87,8	28,6	43,7	69,0	82,2	94,7	176,4	48	-2,6	32,9	-110,1	-17,4	1,7	16,4	58,4
	mes 6	49	86,5	29,3	41,4	70,3	81,2	96,5	210,2	46	-1,9	37,2	-114,8	-19,8	-5,2	13,8	152,6

Sin diferencias estadísticamente significativas. Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6. n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita". SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Sin diferencias estadísticamente significativas. Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6; n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita". SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Tabla 4: Ingesta de grasa (g) en la población Por Protocolo

Producto	Visita	Grasa (g)							Cambio desde la línea base (g)								
		n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
B420	Línea base	24	93,5	21,6	45,1	81,9	91,0	105,7	148,1	0							
	mes 2	22	86,9	26,3	45,2	64,9	84,0	105,8	136,6	22	-9,7	18,4	-45,1	-20,2	-12,1	-0,9	37,5
	mes 6	22	73,6	21,7	43,3	57,0	67,5	88,8	116,5	22	-21,6*	18,8	-62,2	-33,7	-21,1	-9,5	14,9
B420 y polidextrosa	Línea base	35	87,3	31,9	33,8	66,3	81,0	110,4	162,7	0							
	mes 2	34	78,6	25,6	42,5	59,6	72,5	99,1	127,7	33	-8,6	28,7	-90,1	-19,7	0,9	10,2	27,5
	mes 6	31	74,1	30,9	32,9	52,3	69,1	80,6	158,6	29	-10,1	28,5	-90,4	-20,6	-7,4	3,3	58,0
Polidextrosa	Línea base	33	92,2	29,0	46,1	73,4	91,9	103,3	135,8	0							
	mes 2	35	92,9	30,8	47,9	71,7	89,3	99,8	215,3	33	2,2	23,3	-42,6	-14,3	-2,7	23,3	48,3
	mes 6	34	80,0	27,3	42,3	57,8	75,9	90,1	168,3	33	-11,6	24,4	-51,8	-28,0	-12,2	3,2	62,8
Placebo	Línea base	33	96,1	32,0	44,7	76,4	94,0	110,5	134,6	0							
	mes 2	34	89,9	32,3	44,5	68,9	82,5	94,7	176,4	31	-4,9	31,9	-108,0	-22,6	-6,2	13,8	58,4
	mes 6	36	91,8	31,3	41,4	73,9	83,9	107,6	210,2	33	-2,2	42,8	-114,8	-24,9	-2,6	16,8	152,6

* = diferencia significativa con placebo (prueba de Dunnett, corregida para comparaciones múltiples)

* - diferencia significativa con placebo (prueba de Dunnett corregida para comparaciones múltiples)

Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6. n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita". SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Tabla 5: Ingesta de grasa (% Kcal) en la población de Intención de Tratar

		Ingesta de grasa (% de kcal)								Cambio desde la línea base (% de kcal)							
Producto	Visita	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
B420	Línea base	45	38,3%	5,0%	26,0%	35,0%	38,4%	41,5%	47,2%	0							
	mes 2	41	36,3%	5,9%	22,9%	32,3%	36,1%	40,8%	50,0%	40	-2,2%	6,2%	-14,3%	-6,3%	-2,2%	1,4%	11,0%
	mes 6	36	34,8%	6,1%	24,5%	30,3%	34,1%	37,9%	48,7%	35	-3,8%	6,2%	-15,5%	-7,9%	-4,1%	0,2%	14,1%
	Línea base y Polidextrosa	50	37,1%	6,2%	25,5%	32,5%	36,9%	41,1%	55,3%	0							
Polidextrosa	mes 2	47	35,7%	6,2%	19,4%	31,2%	35,3%	40,5%	50,1%	46	-1,4%	7,0%	-21,5%	-5,2%	-1,2%	2,4%	13,9%
	mes 6	41	35,6%	6,7%	19,9%	31,5%	35,8%	38,4%	50,9%	39	-0,3%	5,7%	-7,9%	-5,5%	-0,9%	2,1%	16,3%
	Línea base	50	37,3%	5,0%	25,3%	34,4%	37,5%	40,5%	47,7%	0							
	mes 2	50	37,7%	4,7%	29,4%	34,0%	38,1%	41,2%	49,1%	48	0,4%	6,4%	-12,9%	-5,1%	-0,6%	5,4%	13,2%
Placebo	mes 6	49	35,5%	4,0%	27,3%	32,7%	36,1%	37,3%	43,8%	48	-1,7%	6,2%	-14,7%	-5,6%	-2,0%	1,5%	17,4%
	Línea base	53	37,2%	6,3%	23,3%	33,9%	36,8%	41,7%	56,7%	0							
	mes 2	51	35,0%	5,9%	26,9%	31,6%	34,2%	37,2%	54,9%	48	-2,2%	5,5%	-14,1%	-6,0%	-2,8%	1,5%	10,7%
	mes 6	49	36,3%	6,6%	26,1%	31,4%	35,2%	40,0%	57,1%	46	-0,8%	7,5%	-16,5%	-4,7%	-1,5%	2,4%	23,4%
Sin diferencias estadísticamente significativas. Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6. n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas 'Producto' y 'Visita'; SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.																	

Sin diferencias estadísticamente significativas. Solo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6; n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio a el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas "Producto" y "Visita"; SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

Tabla 6: Ingesta de grasa (% Kcal) en la población Por Protocolo

Producto		Visita	Ingesta de grasa (% de kcal)							Cambio desde la línea base (% de kcal)								
			n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	n	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
B420	Polidextrosa	Línea base	24	38,0%	4,8%	27,9%	34,8%	37,6%	41,4%	47,2%	0							
		mes 2	22	36,3%	6,6%	22,9%	31,7%	36,9%	41,5%	50,0%	22	-2,4%	5,6%	-14,0%	-6,3%	-2,1%	0,1%	10,2%
		mes 5	22	34,5%	6,0%	24,5%	30,1%	33,9%	38,4%	46,2%	22	-4,0%	5,9%	-15,5%	-8,1%	-3,2%	1,4%	3,9%
		Línea base y polidextrosa	35	37,2%	6,4%	25,6%	32,5%	37,3%	40,7%	55,3%	0							
Polidextrosa	Polidextrosa	mes 2	34	35,2%	6,5%	19,4%	30,9%	33,8%	39,5%	50,1%	33	-1,7%	6,5%	-17,6%	-6,2%	-2,1%	1,1%	13,9%
		mes 6	31	34,7%	6,3%	19,9%	30,4%	34,7%	37,1%	53,9%	29	-1,2%	5,4%	-7,9%	-5,5%	-2,0%	1,4%	16,3%
		Línea base	33	37,5%	4,7%	26,6%	34,5%	37,4%	40,9%	45,5%	0							
		mes 2	35	38,6%	4,7%	30,8%	34,7%	38,6%	41,6%	49,1%	33	0,9%	6,1%	-12,9%	-5,1%	0,6%	5,1%	12,3%
Placebo	Placebo	mes 5	34	35,4%	4,0%	27,3%	32,7%	36,1%	37,3%	43,8%	33	-2,0%	5,6%	-11,3%	-5,7%	-3,2%	1,4%	13,0%
		Línea base	33	38,2%	7,0%	23,3%	34,6%	38,4%	42,0%	56,7%	0							
		mes 2	34	35,2%	6,8%	26,9%	30,8%	33,9%	39,1%	54,9%	31	-2,7%	6,2%	-14,1%	-7,6%	-2,9%	0,6%	10,7%
		mes 6	36	37,3%	6,8%	26,9%	32,3%	36,3%	40,3%	57,1%	33	-0,6%	8,3%	-16,5%	-4,7%	-1,0%	3,4%	23,4%

Sin diferencias estadísticamente significativas. Sólo se compararon estadísticamente los cambios desde el inicio hasta el mes 6. n: número de observaciones; Media: el consumo de energía promedio o el cambio en el consumo de energía calculado basándose en el número de participantes en el grupo correspondiente y la visita correspondiente mostrada en las columnas “Producto” y “Visita”. SD: desviación estándar; Min: valor mínimo; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; Max: valor máximo.

5

REIVINDICACIONES

1. Un uso no terapéutico de una bacteria del género *Bifidobacterium* o su mezcla para reducir la ingesta de alimentos, energía y/o grasas en un mamífero, en el que la bacteria del género *Bifidobacterium* es la cepa 420 de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (B420).

5 2. El uso según una cualquiera de la reivindicación 1, en el que la bacteria se usa en combinación con una o más fibras y/o prebióticos.

3. El uso según la reivindicación 2, en el que las fibras y/o prebiótico es polidextrosa.

4. El uso según las reivindicaciones 1-3, en el que la bacteria está en forma de un producto alimentario, un suplemento dietético, o una formulación farmacéuticamente aceptable.

10

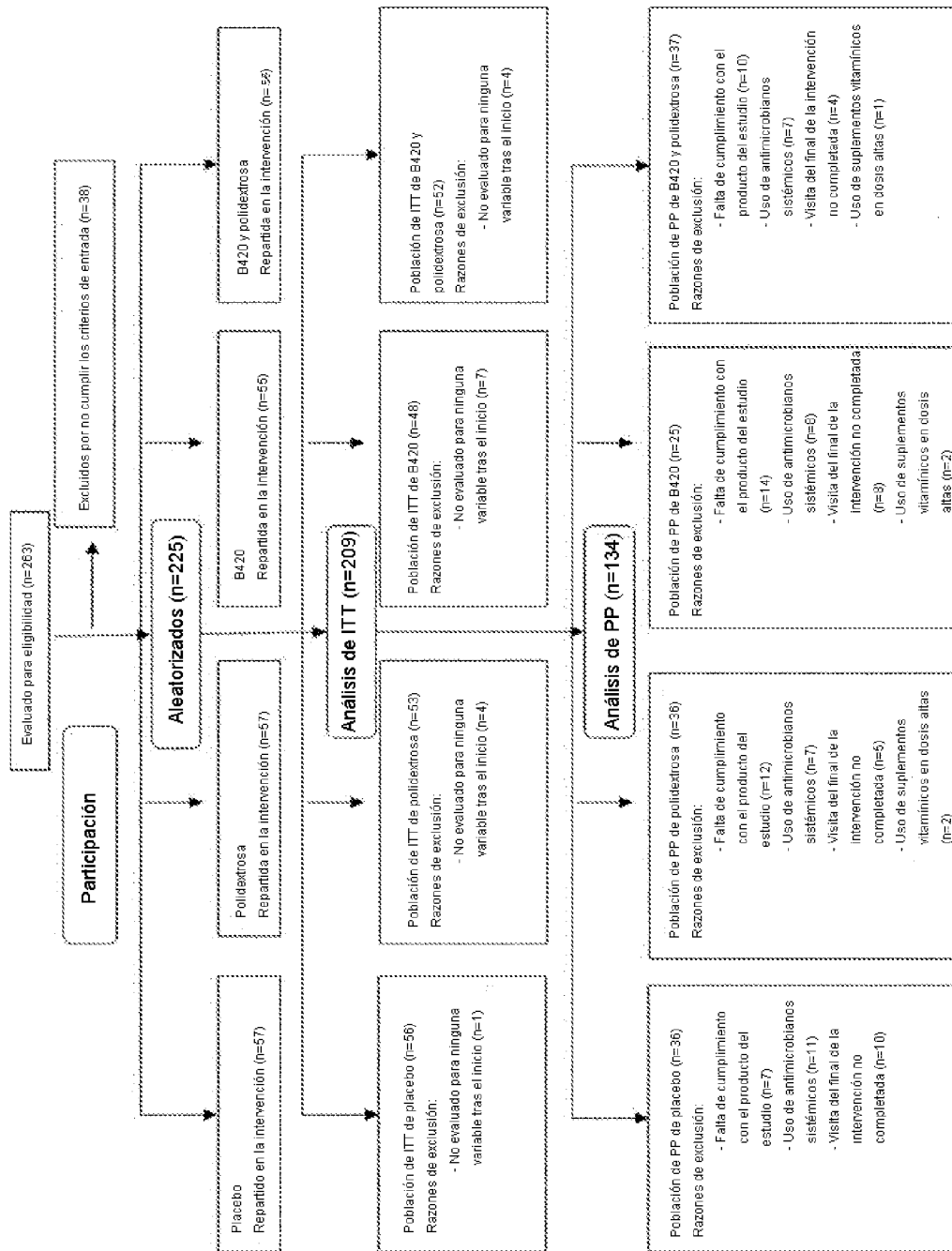


Figura 1