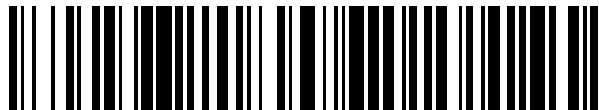


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 873 889**

51 Int. Cl.:

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A23L 33/135 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2017 PCT/EP2017/056719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017 WO17162683**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2017 E 17722689 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3432899**

54 Título: **Uso de probióticos en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de la psoriasis**

30 Prioridad:

21.03.2016 EP 16382122

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

04.11.2021

73 Titular/es:

BIONOU RESEARCH, S.L. (50.0%)

Avda. Capiscol, N° 3

03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante), ES y

BIOPOLIS, S.L. (50.0%)

72 Inventor/es:

NAVARRO LÓPEZ, VICENTE MANUEL;

RAMÍREZ BOSCA, ANA ADELA;

PÉREZ ORQUÍN, JOSÉ MANUEL;

RAMÓN VIDAL, DANIEL;

GENOVÉS MARTÍNEZ, SALVADOR;

CHENOLL CUADROS, MARÍA EMPAR y

CODOÑER CORTÉS, FRANCISCO MANUEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 873 889 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

Uso de probióticos en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de la psoriasis

- 5 La presente invención se refiere a una composición probiótica que comprende *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* para su uso en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis, donde *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361.
- 10 La presente invención además se refiere a una composición probiótica que comprende microorganismos de *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus*, donde la concentración de *B. longum* con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la composición es de al menos 30%, preferiblemente al menos 35%, y *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361. Por tanto, la presente invención se engloba en el campo de la medicina, en particular, en el tratamiento de las enfermedades cutáneas.
- 15

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 20 La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria y proliferativa caracterizada por la aparición de lesiones típicas en la piel en forma de múltiples placas de bordes bien delimitados, eritematosas y cubiertas por lesiones escamosas, principalmente localizadas, aunque no exclusivamente, en zonas extensoras de las extremidades y cuero cabelludo. Existe por lo tanto un componente hiperproliferativo que afecta a la epidermis, asociado a un componente inflamatorio que afecta a la dermis. El diagnóstico de la psoriasis es clínico, no precisando de confirmación histológica en la mayoría de casos. No hay ningún dato de laboratorio que sea característico de la enfermedad. La patogénesis de la psoriasis no es bien conocida y la mayoría de autores consideran que se trata de un trastorno de la piel genéticamente determinado que se desencadenaría por factores externos diversos provocando, al final, un infiltrado linfocitario y, en último término, las lesiones cutáneas características de la enfermedad.
- 25
- 30 En general se considera que, en países desarrollados, la psoriasis afecta a entre un uno por ciento (1%) y un tres por ciento (3%) de la población, aunque existe variabilidad entre los distintos países europeos. En cualquier caso, el impacto tanto social como psicológico y económico sobre la población es considerable y equiparable a otros trastornos crónicos más conocidos, como la broncopatía crónica, la diabetes mellitus o los cuadros depresivos.
- 35 Debido al origen inmune que se le supone a la psoriasis, el tratamiento se basa desde hace años en el uso de inmunosupresores, bien tópicos o sistémicos, para intentar frenar el componente inmunológico de la enfermedad y con ello atenuar los síntomas. En esta enfermedad es característica la elevación de marcadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas IL-12 e IL-23. En los últimos años se ha avanzado de manera ostensible en el tratamiento de la misma mediante el desarrollo de fármacos inmunomoduladores como son los anti-TNF y anticuerpos monoclonales anti IL-23. Estos medicamentos tienen, por lo general, mayor eficacia que los tratamientos tópicos o los sistémicos clásicos como la ciclosporina o los corticoides, pero a su vez provocan unos altos costes económicos y pueden generar efectos secundarios en estos pacientes, entre otros, la aparición de enfermedades infecciosas latentes como la tuberculosis o la hepatitis por virus de la hepatitis B, lo que ha condicionado la indicación y uso de estos fármacos a determinados casos de psoriasis grave. Además, con el paso del tiempo se produce en muchos casos un fenómeno de anticuerpos frente a estos fármacos, lo que provoca que dejen de ser eficaces en el control de la psoriasis.
- 40
- 45
- 50 Por lo tanto, existe en el estado de la técnica la necesidad de desarrollar nuevas composiciones útiles en el tratamiento de la psoriasis, que demuestren ser efectivas y que no ocasionen en el individuo los efectos secundarios típicos de los fármacos clásicos en el tratamiento de la psoriasis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 55 La presente invención está definida por las reivindicaciones.
- Los autores de la presente invención han observado que individuos que padecen brotes de psoriasis presentan, sorprendentemente, una microbiota intestinal de una diversidad muy diferente a la que presentan individuos sanos. En base a esta observación, los inventores descubrieron que la administración a un individuo que padece psoriasis de una composición probiótica que modifica la microbiota intestinal permite, sorprendentemente, la remisión y/o la mejora de la evolución de los brotes de psoriasis en el individuo. Tal y como se muestra en los ejemplos que acompañan a la presente descripción, cuando la composición probiótica (que comprende microorganismos de *Bifidobacterium* sp. y *Lactobacillus* sp.) fue administrada junto al tratamiento habitual a pacientes con brotes de psoriasis, se observó un treinta por ciento (30%) más de casos con mejoría completa que con respecto a lo
- 60

observado en los casos con pacientes de psoriasis (o pacientes psoriáticos) que recibían el tratamiento crónico habitual pero sin la composición probiótica mencionada aquí arriba.

Además de este efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad en pacientes con un brote de psoriasis en actividad, también se observó que en los meses posteriores a la suspensión del tratamiento con la composición probiótica anteriormente referida, los individuos que habían recibido el tratamiento con dicha composición tenían un menor número de brotes y, por lo tanto, un tiempo libre de enfermedad mayor que aquellos pacientes que no habían recibido el tratamiento.

De este modo queda demostrada la utilidad de la composición probiótica descrita en la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis o la psoriasis.

En base a este descubrimiento, se han desarrollado una serie de aspectos inventivos que serán descritos en detalle a continuación.

Uso de la primera composición probiótica de la invención en el tratamiento de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis.

En un aspecto, la invención se relaciona con una composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis, en la que la composición probiótica comprende los microorganismos *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (de aquí en adelante *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus*, donde *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361.

En la presente invención se entiende por "composición probiótica" a aquella composición que comprende, al menos, un microorganismo que, cuando es ingerido, interacciona con el metabolismo del individuo y produce un efecto beneficioso en él. En la presente invención, la composición probiótica comprende los microorganismos *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* CECT 8361, de aquí en adelante, "primera composición probiótica de la invención".

B. lactis es una bacteria usada habitualmente como probiótico, que se encuentra mayoritariamente en el yogur y otros productos lácteos, incluidas las leches infantiles. La clasificación científica de *B. longum* es: Reino: *Bacteria*, División: *Firmicutes*, Clase: *Actinobacteria*, Orden: *Bifidobacteriales*, Familia: *Bifidobacteriaceae*, Género: *Bifidobacterium*, Especie: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*.

La cepa *B. lactis* CECT 8145 fue aislada a partir de heces de un niño de menos de tres (3) meses de vida, sano y alimentado con lactancia materna. Esta cepa fue depositada el 14 de mayo de 2012 bajo el Tratado de Budapest en la Colección Española de Cultivos Tipo como Autoridad Internacional de Depósito (con sede en el Edificio 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) ESPAÑA). El número de depósito asignado fue CECT 8145.

L. rhamnosus es una bacteria usada habitualmente como probiótico, que se encuentra mayoritariamente en el yogur y otros productos lácteos, incluidas las leches infantiles. La clasificación científica de *L. rhamnosus* es: Reino: *Bacteria*, División: *Firmicutes*, Clase: *Bacilli*, Orden: *Lactobacillales*, Familia: *Lactobacillaceae*, Género: *Lactobacillus*, Especie: *Lactobacillus rhamnosus*.

La cepa *L. rhamnosus* CECT 8361 fue aislada a partir de heces de un niño de menos de tres (3) meses de vida, sano y alimentado con lactancia materna. Esta cepa fue depositada el 27 de mayo de 2013 bajo el Tratado de Budapest en la Colección Española de Cultivos Tipo como Autoridad Internacional de Depósito (con sede en el Edificio 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) ESPAÑA). El número de depósito asignado fue CECT 8361.

Por otro lado, *B. longum* es una bacteria Gram negativa, catalasa-negativa, con forma redondeada, que se encuentra en el tracto gastrointestinal, donde produce ácido láctico. La clasificación científica de *B. longum* es: Reino: *Bacteria*, División: *Firmicutes*, Clase: *Actinobacteria*, Orden: *Bifidobacteriales*, Familia: *Bifidobacteriaceae*, Género: *Bifidobacterium*, Especie: *Bifidobacterium longum*.

La cepa *B. longum* CECT 7347 fue aislada a partir de heces de un niño sano de menos de tres (3) meses de edad sometido a lactancia materna y depositada el 20 de diciembre de 2007 bajo el Tratado de Budapest en la Colección Española de Cultivos Tipo como Autoridad Internacional de Depósito (con sede en el Edificio 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, C/ Catedrático Agustín Escardino, 9, 46980 Paterna (Valencia) ESPAÑA). El número de depósito asignado fue CECT 7347.

Dentro de la presente descripción están contemplados aquellos microorganismos o bacterias que derivan de los microorganismos *B. lactis*, *B. longum* y *L. rhamnosus* (o de sus correspondientes cepas *B. lactis* CECT 8145, *L.*

rhamnosus CECT 8361 y *B. longum* CECT 7347) y que pueden formar parte de una composición probiótica pues conservan la capacidad de remitir y/o mejorar la evolución de los brotes de psoriasis o la psoriasis en el individuo. Ejemplos de cepas o microorganismos derivados de las cepas comprendidas dentro de esta composición probiótica pueden ser mutantes y organismos modificados genéticamente que presentan variaciones en su genoma respecto al genoma de las cepas de la invención, pero que no afectan a la capacidad de las cepas de remitir y/o mejorar la evolución de los brotes de psoriasis en el individuo. Las cepas derivadas de *B. lactis*, *B. longum* y *L. rhamnosus* o de las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y *B. longum* CECT 7347 pueden producirse de forma natural o bien de forma intencionada por métodos de mutagénesis conocidos en el estado de la técnica como, por ejemplo, pero sin limitarse a, el crecimiento de la cepa original en presencia de agentes mutagénicos o causantes de estrés o mediante ingeniería genética dirigida a la modificación, delección y/o inclusión de genes específicos. Así, como se indicó anteriormente, dentro de la presente descripción también se contemplan organismos genéticamente modificados derivados de *B. lactis*, *B. longum* y *L. rhamnosus* o de las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y *B. longum* CECT 7347, que conservan su capacidad de remitir y/o de mejorar la evolución de los brotes de psoriasis en un individuo y, por lo tanto, de ser usados en el tratamiento de la psoriasis. Ejemplo de un ensayo para comprobar si un organismo tiene capacidad de remitir y/o de mejorar la evolución de los brotes de psoriasis en un individuo se describe en los ejemplos que acompañan la presente descripción.

Por otro lado, dentro de la presente descripción, también se contemplan los componentes celulares, los metabolitos y las moléculas secretadas por *B. lactis*, *B. longum* y *L. rhamnosus* o sus correspondientes cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347, así como las composiciones que comprenden dichos componentes y los usos de los mismos para el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis. Entre los componentes celulares de la bacteria se podrían incluir los componentes de la pared celular (como, por ejemplo, pero sin limitarse a, el peptidoglicano), los ácidos nucleicos, los componentes de la membrana u otros, como proteínas, lípidos e hidratos de carbono y sus combinaciones (como lipoproteínas, glicolípidos o glicoproteínas). Los metabolitos incluyen cualquier molécula producida o modificada por la bacteria como consecuencia de su actividad metabólica, durante su crecimiento, su uso en procesos tecnológicos o durante el almacenamiento del producto (primera composición probiótica de la invención). Ejemplos de estos metabolitos son, pero sin limitarse a, los ácidos orgánicos e inorgánicos, las proteínas, los péptidos, los aminoácidos, las enzimas, los lípidos, los hidratos de carbono, las lipoproteínas, los glicolípidos, las glicoproteínas, las vitaminas, las sales, los minerales o los ácidos nucleicos. Las moléculas secretadas incluyen cualquier molécula secretada o liberada al exterior por la bacteria durante su crecimiento, su uso en procesos tecnológicos (por ejemplo, de elaboración de alimentos o fármacos) o durante el almacenamiento del producto. Ejemplos de estas moléculas son, pero sin limitarse a, los ácidos orgánicos e inorgánicos, las proteínas, los péptidos, los aminoácidos, las enzimas, los lípidos, los hidratos de carbono, las lipoproteínas, los glicolípidos, las glicoproteínas, las vitaminas, las sales, los minerales o los ácidos nucleicos.

Como entiende el experto en la materia, la primera composición probiótica de la invención puede ir formulada para su administración farmacéutica, es decir, formando parte de productos farmacológicos que serán administrados al sujeto (bien sea vía oral, vía tópica, etc.), y/o para su administración alimentaria, es decir, formando parte de los alimentos que son consumidos en la dieta por un sujeto. Por lo tanto, en una realización particular, la primera composición probiótica de la invención es una composición farmacéutica y/o una composición nutricional.

La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis es un conjunto de componentes que está formada, al menos, por los microorganismos *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y *B. longum* CECT 7347 en cualquier concentración y que, adicionalmente, puede comprender uno o más componentes o compuestos que posean alguna actividad biológica, farmacológica y/o veterinaria útil en la prevención y/o tratamiento de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis; y/o puede comprender uno o más componentes que, tras su administración a un sujeto, pueden ulteriormente aumentar, reforzar y/o impulsar la actividad de las cepas comprendidas en la primera composición probiótica de la invención. Como entiende el experto en la materia, los componentes o compuestos adicionales deben ser compatibles con las cepas de la primera composición probiótica de la invención. En el contexto de la presente invención, dentro del término "composición farmacéutica" también se engloban las composiciones veterinarias.

Ejemplos de componentes o compuestos útiles en el tratamiento de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis que pueden formar parte de la composición farmacéutica incluyen, sin limitar a, compuestos reguladores de la respuesta inmune, tales como metotrexato o ciclosporina, componentes o compuestos retinoides, tales como la vitamina D o A, fármacos biológicos anti-TNF, interleuquinas recombinantes o coadyuvantes útiles en el tratamiento de la psoriasis con fototerapia.

Adicionalmente, en una realización particular, la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes o compuestos de la primera composición probiótica de la invención, es decir, de las cepas de la invención, o que

estabiliza dichos componentes o compuestos y/o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia o de aportar sabores que la hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función, con carácter enunciativo pero no limitativo, de mantener los componentes unidos (por ejemplo, almidones, azúcares o celulosas), de endulzar, de aportar un colorante, de proteger el principio activo (por ejemplo, para aislarlo del aire y/o la humedad), de rellenar una pastilla, una cápsula o cualquier otra forma de presentación o de desintegrar para facilitar la disolución de los componentes, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término "excipiente" se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente "farmacéuticamente aceptable" debe permitir la actividad de los componentes o compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con las cepas de la invención.

La "forma galénica" o "forma farmacéutica" es la disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir una composición farmacéutica o un fármaco. Se define por la combinación de la forma en la que la composición farmacéutica es presentada por el fabricante y la forma en la que es administrada.

El "vehículo" o "portador" es, preferiblemente, una sustancia inerte. Las funciones del vehículo son facilitar la incorporación de otros componentes o compuestos, permitir una mejor dosificación y administración y/o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Por tanto, el vehículo es una sustancia que se emplea en el fármaco para diluir cualquiera de los componentes o compuestos de la composición farmacéutica de la presente invención hasta un volumen o peso determinado; o bien que, aun sin diluir dichos componentes o compuestos, es capaz de permitir una mejor dosificación y administración y/o dar consistencia y forma al fármaco. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente. El vehículo puede ser natural o no natural. Ejemplo de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitar a, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón, amilosa, estearato de magnesio, talco, tensioactivos, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumante, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Además, el excipiente y el vehículo deben ser farmacológicamente aceptables, es decir, que el excipiente y el vehículo estén permitidos y evaluados para que no causen daño al sujeto al que se les administra.

En cada caso la forma de presentación de la composición farmacéutica se adaptará al tipo de administración utilizada. Por ello, la composición se puede presentar bajo la forma de soluciones o bajo cualquier otra forma de administración clínicamente permitida y en una cantidad terapéuticamente efectiva. La composición farmacéutica se puede formular en formas sólidas, semisólidas o líquidas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, supositorios, geles o microesferas. En una realización particular, la composición farmacéutica está formulada para su administración en forma líquida o en forma sólida.

En otra realización particular, la formulación sólida se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos para chupar, caramelos, comprimidos masticables, chicles, cápsulas, sobres, polvo, granulados, partículas recubiertas o comprimidos recubiertos, tableta, pastillas, trocisco, comprimidos y cápsulas gastroresistentes y tiras y películas dispersables.

En otra realización particular, la formulación líquida se selecciona del grupo que consiste en soluciones orales, suspensiones, emulsiones y jarabes.

Asimismo, se conocen diversos sistemas que pueden usarse para administrar de forma sostenida la primera composición probiótica de la invención, incluyendo, por ejemplo, la encapsulación en liposomas, las microburbujas, las micropartículas o las microcápsulas y similares. Las formas de liberación sostenida adecuadas así como los materiales y métodos para su preparación son ampliamente conocidos en el estado de la técnica. Así, la forma administrable por vía oral de la primera composición probiótica de la invención está en una forma de liberación sostenida que comprende adicionalmente, al menos, un recubrimiento o matriz. El recubrimiento o matriz de liberación sostenida incluye, pero sin limitación, polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos, insolubles en agua o modificados, ceras, grasas, alcoholes grasos, ácidos grasos, plastificantes naturales semisintéticos o sintéticos o una combinación de dos o más de los mismos. Los recubrimientos entéricos pueden aplicarse usando procesos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Adicionalmente a lo descrito en párrafos anteriores, en la presente invención también se contempla la posibilidad de que la primera composición probiótica de la invención se pueda administrar a un sujeto de forma conjunta con otros componentes o compuestos, aunque éstos no formen parte de la primera composición probiótica de la invención. Ejemplos de dichos componentes o compuestos han sido mencionados en párrafos anteriores.

En el caso de que la primera composición probiótica de la invención esté formulada como una composición nutricional, dicha composición nutricional puede ser un alimento o ir incorporada en un alimento o producto

alimenticio destinado tanto a la alimentación humana como a la alimentación animal. Así, en una realización particular, la composición nutricional es seleccionada de entre un alimento (que puede ser un alimento para fines nutricionales específicos o un alimento medicinal) y un suplemento nutricional.

5 En la presente invención el término "composición nutritiva" se refiere a aquel alimento que, con independencia de aportar nutrientes al sujeto que lo toma, afecta beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporciona un mejor estado de salud y bienestar. En la presente invención, dicha composición nutricional está destinada a remitir, reducir, tratar y/o prevenir los brotes de psoriasis y/o la psoriasis.

10 El término "suplemento", sinónimo de cualquiera de los términos "suplemento dietético", "suplemento nutricional", "suplemento alimentario", "suplemento alimenticio" o "complemento alimenticio" hace referencia a aquellos productos o preparados cuyo fin es complementar la dieta normal, consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico. En la presente invención, la "sustancia" que tiene un efecto nutricional o fisiológico sobre el individuo cuando el complemento alimenticio es ingerido son los
15 microorganismos *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y *B. longum* CECT 7347, que forman parte de la primera composición probiótica de la invención. El complemento alimenticio puede encontrarse en forma simple o combinada y ser comercializado en forma dosificada, es decir, en cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido y botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en cantidad unitaria.

20 Existe una amplia gama de nutrientes y otros elementos que puede estar presente en los complementos alimenticios incluyendo, entre otros, vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibra, enzimas, plantas y extractos vegetales. Puesto que su función es complementar el aporte de nutrientes de una dieta, no deben utilizarse como sustituto de una dieta equilibrada ni su ingesta debe superar la dosis diaria expresamente
25 recomendada por el médico o nutricionista. La primera composición probiótica también puede formar parte de los denominados "alimentos para grupos especiales", es decir, alimentos que satisfacen necesidades nutricionales particulares.

Ejemplos de alimentos que pueden comprender la primera composición probiótica de la invención (cepas *B. lactis*
30 CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347) incluyen, pero sin limitarse a, piensos, productos lácteos, productos vegetales, productos cárnicos, aperitivos, chocolates, bebidas, alimentos infantiles, cereales, fritos, bollería industrial y galletas. Ejemplos de productos lácteos incluyen, pero sin limitarse a, productos derivados de leche fermentada (por ejemplo, pero sin limitarse a, yogur o queso) o no fermentada (por ejemplo, pero sin limitarse a, helado, mantequilla, margarina o suero lácteo). El producto vegetal es, por ejemplo, pero sin limitarse a,
35 un cereal en cualquier forma de presentación, fermentado (por ejemplo, yogur de soja, yogur de avena, etc.) o no fermentado, y un aperitivo. La bebida puede ser, pero sin limitarse a leche no fermentada. En una realización particular, el producto alimentario o alimento se selecciona del grupo que consiste en zumos de frutas o vegetales, helados, formulaciones infantiles, leche, yogur, queso, leche fermentada, leche en polvo, cereales, productos de repostería, productos en base de leche, producto cárnico y bebidas.

40 Adicionalmente, la primera composición probiótica de la invención puede comprender otros microorganismos adicionales a las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347. Así, en una realización particular, la primera composición probiótica de la invención comprende, además, un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en *Lactobacillus* sp., *Streptococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Saccharomyces*
45 sp., *Kluyveromyces* sp. y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de *Lactobacillus* sp. son *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. kefir*, *L. parakefir*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. paraplantarum* o *L. reuteri*; Un ejemplo de *Streptococcus* sp. es *St. thermophilus*; Ejemplos de *Bifidobacterium* sp. son *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. adolescentis* o *B. pseudocatenulatum*; Ejemplos de *Saccharomyces* son *S. cerevisiae* o *S. boulardii*;
50 o Ejemplos de *Kluyveromyces* sp. son *K. lactis* o *K. marxianus*.

En otra realización particular, la composición de la invención es administrada a un sujeto a través de la dieta.

55 Como entiende el experto en la materia, las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347, tienen que estar presentes en la composición probiótica de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para que puedan ejercer su efecto de remitir, reducir, tratar y/o prevenir los brotes de psoriasis o la psoriasis.

60 En la presente invención se entiende por "cantidad terapéuticamente eficaz" aquella cantidad del componente o compuesto de la composición farmacéutica que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para producirle el efecto deseado. Dicho componente o compuesto de la composición farmacéutica se refiere a las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347. La cantidad terapéuticamente efectiva variará en función de, por ejemplo, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, al igual

que en función del modo y del tiempo de administración, de la velocidad de excreción o de la combinación de fármacos, entre otros factores.

Así, en una realización particular, la concentración total de las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347, en la composición es de entre 10^3 y 10^{12} ufc, preferiblemente, 10^9 ufc. En otra realización particular, la dosis de administración de las cepas *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347, en la composición es de entre 10^6 y 10^{12} ufc/día, preferiblemente, 10^9 ufc/día. En la presente descripción, el régimen de administración es de, al menos, una vez al día, en particular, dos veces al día, y más en particular, tres veces al día, una con cada ingesta de comida (desayuno, almuerzo y cena).

En la presente descripción, la concentración de *B. longum* en la composición probiótica, en particular de la cepa *B. longum* CECT 7347, es de, al menos, un treinta por ciento (30%) con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la composición, preferiblemente, de, al menos, un 31%, 32%, 33%, 34% o 35% con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la primera composición probiótica de la invención.

En particular, la concentración de *B. longum* es de, al menos, un 35% con respecto del total de microorganismos presentes en la composición probiótica, la concentración de *B. lactis* es de, al menos, un 35% con respecto del total de microorganismos presentes en la composición probiótica, y la concentración de *L. rhamnosus* es de, al menos, un 30% con respecto del total de microorganismos presentes en la composición probiótica.

Debido a la capacidad de la primera composición probiótica de la invención de remitir y/o mejorar la evolución de los brotes de psoriasis en el individuo, así como de mejorar la evolución de la psoriasis una vez suspendida la ingesta de la composición probiótica, la presente invención contempla el uso de la composición probiótica de la invención en la prevención y/o tratamiento de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis.

En la presente invención el término "sujeto" es equivalente al término "individuo"; por lo que ambos términos pueden emplearse indistintamente en la presente invención. Se entiende por "sujeto", además de cualquier individuo, cualquier animal perteneciente a cualquier especie. Ejemplos de sujetos incluyen, sin limitar a, animales de interés comercial tales como aves (gallinas, avestruces, pollos, ocas, perdices, etc.), conejos, liebres, animales domésticos (perros, gatos, etc.), ganado ovino, ganado caprino (cabras, etc.), ganado porcino (jabalíes, cerdos, etc.), ganado equino (caballos, ponis, etc.), ganado vacuno o bovino (toros, vacas, bueyes, etc.); animales de interés cinegético, tales como ciervos, venados, renos, etc.; y los seres humanos. No obstante, en una realización particular, el sujeto es un mamífero, preferiblemente, el mamífero es un ser humano de cualquier raza, sexo o edad.

En la presente invención se entiende por "prevención" a evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un individuo, en particular, cuando dicho individuo tiene predisposición por la condición patológica, pero aún no se ha diagnosticado que la padezca. En la presente invención, la enfermedad o condición patológica es un brote de psoriasis o la psoriasis.

En la presente invención, el término "tratar" o "tratamiento" comprende inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo; aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica; y/o estabilizar la enfermedad o la condición patológica en un individuo. En la presente invención, la enfermedad o condición patológica es un brote de psoriasis o la psoriasis.

En la presente invención se entiende por "psoriasis" o "soriasis" a una dermatosis crónica inflamatoria que cursa con brotes y cuya lesión elemental es el eritema como manifestación del proceso inflamatorio subyacente y una hiperproliferación epidérmica como consecuencia de un fallo en la replicación de células epidérmicas que trae como consecuencia la aparición sobre la piel de hiperqueratosis o cúmulo de escamas a nivel del estrato cutáneo.

La psoriasis puede manifestarse en muchas formas y lugares distintos de la piel. Así, en una realización particular, la psoriasis se selecciona del grupo que consiste en psoriasis en placas, psoriasis palmo-plantar, psoriasis de cuello cabelludo, psoriasis inversa con afectación de pliegues, psoriasis en forma de gotas o gutata, psoriasis ungueal y psoriasis artropática.

El sujeto puede sufrir simultáneamente una o varias de estas manifestaciones de la psoriasis.

En la presente invención se entiende por "brotes de psoriasis" a la reaparición de las lesiones eritemato-escamosas típicas de la psoriasis tras un periodo de ausencia de signos clínicos de psoriasis.

Segunda composición prebiótica de la invención

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición probiótica que comprende microorganismos de *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (de aquí en adelante *B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y

Lactobacillus rhamnosus, en la que la concentración de *B. longum* con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la composición es de, al menos, un 30%, y *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361.

5 El término "composición probiótica" ha sido definido previamente y es aplicable al presente aspecto inventivo. De aquí en adelante, se denomina "segunda composición probiótica de la invención" a la composición probiótica que comprende los microorganismos *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 y *L. rhamnosus* CECT 8361, en donde la concentración de *B. longum* CECT 7347 con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la
10 segunda composición de la invención es de al menos un 30%, preferiblemente al menos un 35%. En una realización particular, cada uno de ellos se encuentra en una proporción de, al menos, un 30% con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la segunda composición probiótica de la invención.

En la presente descripción, la concentración de *B. longum* con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la composición es de, al menos, un 31%, 32%, 33%, 34% o un 35%.

15 En la presente descripción, la concentración de *B. longum* es de, al menos, un 35% con respecto al total de microorganismos presentes en la segunda composición probiótica de la invención, la concentración de *B. lactis* es de, al menos, un 35% con respecto al total de microorganismos presentes en la segunda composición probiótica de la invención, y la concentración de *L. rhamnosus* es de, al menos, un 30% con respecto al total de microorganismos
20 presentes en la segunda composición probiótica de la invención.

Tal y como se ha explicado en el anterior aspecto inventivo, *B. lactis* CECT 8145 y *L. rhamnosus* CECT 8361 son bacterias usadas habitualmente como probióticos, que se encuentran mayoritariamente en el yogur y en otros productos lácteos, incluidas las leches infantiles. Por otro lado, *B. longum* CECT 7347 es una bacteria Gram
25 negativa, catalasa-negativa, con forma redondeada, que se encuentra en el tracto gastrointestinal, donde produce ácido láctico. Más referencias sobre estas cepas pueden encontrarse en el anterior aspecto inventivo.

Asimismo, la presente descripción engloba la siguiente materia:

30

- Que la composición probiótica sea una composición farmacéutica o una composición nutricional, en donde la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable, está formulada para su administración en forma líquida o en forma sólida y en donde la composición nutricional es un alimento o un suplemento nutricional.

35

- Que la composición probiótica comprenda microorganismos adicionales tales como *Lactobacillus* sp., *Streptococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Saccharomyces* sp., *Kluyveromyces* sp. o combinaciones de los mismos.

40

- Que la concentración total de microorganismos de las cepas *B. lactis*, *L. rhamnosus* y *B. longum* en la composición sea de entre 10^3 y 10^{12} ufc, preferiblemente, 10^9 ufc.

40

- Que la dosis de administración de microorganismos de *B. lactis*, *L. rhamnosus* y *B. longum*, en particular, *B. lactis* CECT 8145, *L. rhamnosus* CECT 8361 y/o *B. longum* CECT 7347, en la composición es de entre 10^6 y 10^{12} ufc/día, preferiblemente, 10^9 ufc/día.

45

- Que el régimen de administración sea de, al menos, una vez al día, en particular, dos veces al día, y más en particular, tres veces al día, una con cada ingesta de comida (desayuno, almuerzo y cena).

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la segunda composición probiótica de la invención para usarla como medicamento.

50 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la segunda composición probiótica de la invención para usarla en el tratamiento y/o prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis.

55 Todos los términos, definiciones y realizaciones particulares de anteriores aspectos inventivos son aplicables al método de tratamiento de la invención.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la
60 invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un diagrama que muestra el análisis de los componente principales de los perfiles microbiológicos de muestras de pacientes psoriáticos que translocan ("x" y en gris) y que no translocan ("o" y en negro).

5 La Figura 2 es un diagrama que muestra el análisis de los componente principales de los perfiles microbiológicos de muestras de pacientes psoriáticos que translocan ("x" y en gris) y que no translocan ("o" y en gris oscuro) versus sanos.

10 La Figura 3 es un diagrama que muestra el análisis de variabilidad de las muestras de pacientes psoriáticos que translocan y que no translocan, comparándola con la de la población sana. Las significatividades estadísticas después de aplicar un Wilcoxon test están indicadas en la figura.

15 La Figura 4 es un diagrama que muestra el análisis de componentes principales de pacientes psoriáticos que translocan y que no translocan, pertenecientes o catalogados como enterotipo 1. Los géneros más representados en las muestras localizadas en la parte derecha y superior de la figura se muestran en negro y los que están menos representados en esta misma situación se muestran en gris. Las muestras que se encuentran en el extremo inferior izquierdo muestran un comportamiento opuesto: son menos abundantes los géneros que están marcados en negro y más abundantes los géneros que están marcados en gris.

20 La Figura 5 es un diagrama que muestra el análisis de componentes principales de pacientes psoriáticos que translocan y que no translocan, pertenecientes o catalogados como enterotipo 2. Los géneros más representados en las muestras localizadas en la parte derecha y superior de la figura se muestran en negro y los que están menos representados en esta misma situación se muestran en gris. Las muestras que se encuentran en el extremo inferior izquierdo muestran un comportamiento opuesto: son menos abundantes los géneros que están marcados en negro y más abundantes los géneros que están marcados en gris.

25 La Figura 6 es un diagrama que muestra el análisis de componentes principales de pacientes psoriáticos que translocan y que no translocan, pertenecientes o catalogados como enterotipo 3. Los géneros más representados en las muestras localizadas en la parte derecha y superior de la figura se muestran en negro y los que están menos representados en esta misma situación se muestran en gris. Las muestras que se encuentran en el extremo inferior izquierdo muestran un comportamiento opuesto: son menos abundantes los géneros que están marcados en negro y más abundantes los géneros que están marcados en gris.

30 La Figura 7 es una gráfica que muestra el porcentaje de pacientes con respuesta parcial al tratamiento en los dos grupos: grupo a tratamiento con la composición probiótica; grupo b, tratamiento con el placebo.

35 La Figura 8 es una gráfica que muestra el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento en los dos grupos; grupo a, tratamiento con la composición probiótica; grupo b, tratamiento con el placebo.

40 La Figura 9 es una gráfica que muestra el porcentaje de pacientes con fracaso al tratamiento en los dos grupos; grupo a, tratamiento con la composición probiótica; grupo b, tratamiento con el placebo.

45 La Figura 10 es una gráfica que muestra el número de pacientes con nuevo brote de psoriasis tras seguimiento medio de seis (6) meses; grupo a, tratamiento con la composición probiótica; grupo b, tratamiento con el placebo.

50 La Figura 11 es una gráfica que muestra el porcentaje de casos de recidiva tras haber recibido el tratamiento durante tres (3) meses con la composición probiótica vs. el placebo: grupo a, tratamiento con la composición probiótica; grupo b, tratamiento con el placebo.

EJEMPLOS

50 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto las propiedades de la composición probiótica de la invención.

Ejemplo 1 – Determinación de la microbiota bacteriana en pacientes con psoriasis.**55 1.1 MATERIAL Y MÉTODOS**

60 A partir de las muestras de las heces de pacientes psoriáticos que translocan y que no translocan, se realizó una extracción del material genético (ADN) mediante una combinación de rotura mecánica y enzimática de paredes y membranas celulares para poder incrementar el rendimiento de la extracción y no sesgar la presencia de bacterias con pared celular (Gram +), que puede ver disminuida su presencia debido a una falta de rotura de la pared por métodos de extracción ordinaria. Este material genético obtenido en la extracción fue medido en calidad y cantidad usando un Nanodrop 2000 de ThermoScientific para inspeccionar los ratios 260 nm / 280 nm y 260 nm / 230 nm que marcan la calidad de la extracción (presencia de inhibidores de PCR, pigmentos, etc.). Posteriormente, y una vez

comprobada la calidad del material genético de las muestras, se procedió a la realización de librerías de secuenciación masiva capturando la región hipervariable v3-v4 del gen 16s rRNA bacteriano (basado en Klindworth A, et al. (2013) Nucleic Acids Res 41: e1) según el protocolo descrito por Illumina para el análisis de la composición microbiana basado en la captura del 16s rRNA. Cada librería fue cuantificada con Quant-iT PicoGreen de Invitrogen y se mezclaron entre ellas de manera equimolar para su posterior secuenciación.

Las muestras fueron secuenciadas en la plataforma MiSeq en combinación de 300 ciclos "Paired-End". Los ficheros fastq resultantes fueron tratados para asegurar el análisis de secuencias de alta calidad. Para ello se realizó un control de calidad que consistió en:

1. Unión de los extremos para reconstruir secuencias únicas usando el programa 'pear' v0.9.6. (Zhang J, et al. (2014) Bioinformatics 30(5):614-20).
2. Eliminación de adaptadores de secuenciación y cebadores de captura de las regiones hipervariables V3 y V4 con el programa cutadapt versión 1.9.1. (Martin M (2011). EMBnet.journal, [S.I.], 17(1): 10-12. ISSN 2226-6089).
3. Eliminación de secuencias de baja calidad usando las FASTx-ToolKit versión 0.91.
4. Eliminación de quimeras resultantes de la PCR mediante el programa UCHIME (Dec 2015) (Edgar RC, et al. (2011) Aug 15;27(16):2194-200.) y la última base de datos de quimeras.

Las muestras resultantes fueron comparadas contra una base de datos del 16s rRNA (del NCBI) usando un alineamiento local tipo BLAST (Altschul SF, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410).

Cada una de las secuencias en las que se obtuvo una anotación al 95% de identidad, fue inspeccionada a distintos niveles taxonómicos de Phylum, Familia, Género y Especie.

Se utilizó el paquete estadístico R para la construcción de estadísticas y gráficas de análisis de componentes principales (PCA).

1.2 RESULTADOS

A partir de heces de enfermos afectados por la psoriasis, se realizó un estudio de la composición microbiana del intestino, con el objetivo de determinar:

1. Si la composición microbiana intestinal de pacientes con psoriasis que presentan translocación de ADN bacteriano de origen intestinal en muestras de sangre periférica es la misma o hay diferencias con respecto a la de pacientes con psoriasis pero sin translocación de ADN bacteriano de origen intestinal.
2. Si la composición del microbioma intestinal de pacientes con psoriasis es distinta a la composición de población sana.

Este estudio se basó en la captura de la región hipervariable v3-v4 del gen 16s rRNA bacteriano, como se ha indicado anteriormente, y su posterior secuenciación en una plataforma MiSeq de Illumina (Metagenomic Sequencing Library Preparation Protocol. (ILLUMINA)).

Los perfiles microbiológicos de las muestras de pacientes que translocan y que no translocan parecen no tener diferencias significativas de manera global, como se puede apreciar en la Figura 1, donde los pacientes que translocan ("x" y en color gris) y los que no translocan ("o" y en color negro) se distribuyen de manera homogénea.

En la Figura 1 se aprecia que las muestras que se distribuyen más hacia la derecha de la gráfica tienen mayor presencia de los géneros *Ruminococcus* y *Gemmiger* y una disminución de *Akkermansia*, *Bacteroides* y *Prevotella*, mientras que las que están en la parte superior de la gráfica presentan un aumento en *Bacteroides* y *Faecalibacterium* y una disminución en *Akkermansia* y *Prevotella*; con lo que se podría afirmar la existencia de un microbioma propio de los pacientes con psoriasis.

Cuando estos pacientes con psoriasis fueron comparados contra datos de composición microbiana de población sana, se detectó que había una diferencia entre la población sana y los pacientes psoriáticos, como se puede apreciar en la Figura 2. En principio, se aprecian diferencias entre los datos de población sana y los de pacientes con psoriasis, a pesar de que hay datos de población sana que son compartidos o están cerca de algunos pacientes con psoriasis, pero en general hay diferencias en la composición de bacterias presentes en el tracto digestivo.

Esto se puede apreciar con más detalle cuando se analiza la variabilidad de poblaciones bacterianas entre población sana y pacientes psoriáticos basándonos en la variabilidad detectada con el índice de Shannon (Figura 3). Si comparamos en general la población sana con los pacientes con psoriasis que translocan, estos últimos poseen mayor variabilidad (p-valor = 0,003). Del mismo modo, los pacientes con psoriasis que no translocan tienen también

mayor variabilidad que comparado con la población sana (p-valor = 0,0000002), siendo en este caso algo mayor la diversidad entre los pacientes que translocan. Cuando comparamos la diversidad entre los pacientes que translocan y los que no lo hacen, ésta no es significativa aunque está rozando el límite de significatividad (p-valor = 0,054).

5 Aunque existe una gran variación en las poblaciones microbianas del tracto digestivo de cada individuo, los estudios epidemiológicos sugieren que la microbiota de casi todos ellos se puede clasificar como perteneciente a tres categorías distintas conocidas con el nombre de enterotipos (Arumugam et al., (2011) Nature 473:174-180). Esta clasificación se basa en la predominancia en cada uno de estos tres enterotipos de miembros de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*. Se habla de enterotipo 1 cuando predomina *Bacteroides*, enterotipo 2 si lo hace *Prevotella* y enterotipo 3 cuando lo hace *Ruminococcus* (Dave et al., (2012). Trans. Res. 160, 246-257).

15 Siguiendo esta forma de estratificar los datos, se clasificaron los pacientes con psoriasis según la predominancia de *Bacteroides* (ent1), *Prevotella* (ent2) y *Ruminococcus* (ent3) para poder ver si había diferencias entre los pacientes que translocan ADN bacteriano en sangre de aquellos que no lo hacen. En la Figura 4 se muestran las diferencias a nivel de pacientes clasificados como pertenecientes al enterotipo 1. Como se puede apreciar no existen diferencias claras entre pacientes que translocan y pacientes que no lo hacen.

20 La Figura 5 muestra lo mismo que la Figura 4 pero a nivel de clasificación de pacientes en enterotipo 2. En este caso, sí se muestra una clara tendencia de pacientes con psoriasis que translocan, ya que de los seis individuos con psoriasis clasificados como enterotipo 2, todos excepto uno sufren de translocación del ADN bacteriano.

25 Al igual que ocurre con el enterotipo 1, en el caso de pacientes clasificados como enterotipo 3 (Figura 6), no se ven diferencias de prevalencia de pacientes que translocan ADN bacteriano en sangre de los que no lo hacen, aunque se aprecia que los pacientes que translocan poseen una mayor variabilidad que los que no translocan.

1.3 CONCLUSIÓN

- Los pacientes con psoriasis poseen una composición microbiana intestinal parecida, independientemente de que transloquen o no ADN bacteriano en sangre.
- Esta composición microbiana intestinal es, a su vez, distinta a la composición microbiana intestinal encontrada en población sana.
- Clasificando los pacientes psoriáticos en los mismos enterotipos / grupos que los de la población sana, se puede ver que los pacientes clasificados en el enterotipo 2 (mayor cantidad del género *Prevotella*) son mayoritariamente pacientes que translocan.
- En general la variabilidad de la composición microbiana en heces de pacientes psoriáticos que translocan es mayor que aquella proveniente de pacientes psoriáticos en los que no se detecta la presencia de ADN bacteriano en sangre (pacientes que no translocan).

Ejemplo 2 – Estudio del efecto de la ingesta de la composición probiótica en pacientes con psoriasis.

2.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Finalidad del estudio clínico

Objetivo principal:

- Estudiar la evolución en un grupo de pacientes con psoriasis mediante la administración de la composición probiótica a estudio junto al tratamiento crónico habitual de estos pacientes, valorando el porcentaje de mejora de estos pacientes comparado con el que obtuvimos según la literatura descrita y la experiencia propia. Para ello se utilizó un grupo de pacientes, que no tomó la composición probiótica de la invención, para estimar diferencias en el porcentaje de pacientes que se curaban al final de un periodo de observación.

Objetivos secundarios:

- Evaluar los niveles de biomarcadores de inflamación sistémica en sangre TNF- α IF- γ e interleuquina 1B.
- Evaluar el grado de severidad de la psoriasis mediante el test PASI en ambos grupos de pacientes con y sin presencia de translocación bacteriana de origen intestinal.

Composición probiótica

En el estudio se empleó la composición probiótica (Formulado 004023) que comprende las cepas *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* ES1 CECT 7347 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361. La

concentración de dichas cepas respecto a la cantidad de microorganismos presentes en la composición es del 35% para *B. longum* ES1, del 35% para *B. lactis* y del 30% para *L. rhamnosus*.

Metodología del ensayo clínico

- 5 Tipo de estudio: intervención con suplemento dietético
- Diseño del estudio: observacional de intervención
- Objetivo final, clasificación: seguridad / eficacia
- Modelo de intervención: de dos brazos
- 10 Objetivo primario: tratamiento

Brazos en el estudio	Intervención asignada
Comparador activo: composición probiótica de la invención. La dosis diaria fue administrada mediante dosis única en comprimido diario que contiene aproximadamente 300 mg de la composición probiótica.	Dos brazos: con la composición probiótica vs con placebo

15 El objetivo primario del estudio fue comprobar si el porcentaje de pacientes con respuesta clínica al tratamiento (disminución de, al menos, un 75% en el valor del PASI en la semana 12 respecto a la situación basal al inicio del estudio) era mayor en el grupo tratado con la composición probiótica que en el grupo de pacientes sin ingesta de la composición probiótica.

20 La medición del PASI y PGA se realizó en cada una de las visitas programadas en el estudio para cuantificar la variación que pudiera existir en el valor medio de estos índices entre cada una de las visitas (comparación intragrupo).

25 Como objetivo secundario, se llevó a cabo la comparación analítica de la respuesta al tratamiento. Ésta se realizó cuantificando los valores de los marcadores de inflamación: TNF- α , IFN- γ , IL-1b, IL-16, IL-12 y comparando la media de estos valores en el momento de la inclusión en el estudio con la misma medición en la última visita (comparación intragrupo).

30 Como medida para establecer la seguridad de la composición probiótica en estudio, se registraron todos los efectos secundarios que aparecieron durante el estudio, tanto aquellos debidos a la propia composición probiótica como los no debidos, y se compararon los resultados entre los dos grupos de estudio.

Elegibilidad para participar en el ensayo

35 Para ser susceptible de evaluación e inclusión en el estudio, los sujetos debieron cumplir todos los criterios de inclusión enumerados a continuación así como no cumplir con ningún criterio de exclusión de los que también se enumeran a continuación:

Criterios de inclusión:

- 40 • Hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 70 años.
- Diagnóstico de psoriasis en placa al menos un año antes del inicio del estudio.
- Psoriasis leve o moderada con PASI mayor de 6 sin nuevo brote de psoriasis (sin cambios en el grado de severidad de la psoriasis) en las últimas cuatro semanas.
- Pacientes habilitados para dar el consentimiento informado a participar en el estudio.
- En caso de mujeres en edad fértil, test de embarazo previo negativo y uso de medidas de barrera en sus relaciones sexuales durante la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- 50 • Enfermedad de Crohn, cirrosis hepática, obesidad mórbida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otra infección activa.
- Uso de esteroides orales u cualquier otro tipo de tratamiento sistémico, oral o parenteral utilizado como tratamiento de la psoriasis en los tres meses previos a la inclusión en el estudio.
- Uso de antibióticos, probióticos y/o prebióticos en las dos semanas previas al inicio del estudio.
- Uso de productos naturales con eficacia probada para la salud, en las dos semanas previas al estudio (salvo multiminerales y multivitaminas).
- 55 • Enfermedad hepática con índice de Child Pugh C, insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min y patología crónica endocrina, respiratoria neurológica o cardiovascular de gravedad moderada a severa según consideración de los investigadores en el estudio así como enfermedad cutánea concomitante previo al inicio del estudio.
- Embarazo y lactancia.

- No estar habilitado para dar el consentimiento informado a participar en el estudio o cumplir las condiciones del mismo por cualquier razón.

Variables a evaluar en el ensayo

5

Variables primarias de estudio:

- Porcentaje de pacientes que mostraron un cambio mayor del 75% en el PASI en el grupo del estudio en las visitas de control durante el estudio y/o en la visita de fin de estudio.
- Porcentaje de pacientes que mostraron una mejoría según el índice PGA (entendida como mejoría en la puntuación del PGA que motiva un cambio en la categoría de este índice de gravedad en la de fin de estudio).

10

Variables secundarios del estudio:

- Porcentaje de pacientes que estuvieran en remisión (blanqueamiento de la psoriasis) en las visitas de control durante el estudio y/o en la visita de fin de estudio.
- Diferencias en los valores de los índices PASI y PGA desde la visita de inclusión hasta la visita final del estudio (diferencias intragrupo).
- Porcentaje de pacientes que mostraron un cambio mayor del 50% (PASI50) en el grupo de estudio en la visita de fin de estudio.
- Porcentaje de pacientes que se mantuvieron en remisión analítica al final del estudio (valores normales de los marcadores de inflamación).
- Diferencias en la media de los marcadores de inflamación estudiados: TNF- α , IF- γ , IL12, IL1b, IL6 e IL23 al comparar este valor en la visita basal y la visita final del estudio (diferencias intragrupo).
- Porcentaje de pacientes con efectos secundarios leves, moderados o graves atribuidos al medicamento en estudio y no atribuidos a este medicamento.

15

20

25

Tratamiento en estudio y número de pacientes estudiados

El tratamiento del estudio se realizó con la composición probiótica (Formulado 004023) (*Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* ES1 CECT 7347 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361) presentada en forma de cápsulas de 300 mg. Junto al tratamiento habitual de la psoriasis, se administró una cápsula diaria por vía oral antes de la comida del medio día, todos los días del estudio, tal como viene indicado en la ficha técnica de la composición probiótica. El tratamiento de referencia fue el administrado de manera habitual a los pacientes con psoriasis.

30

Al tratarse de un estudio piloto, el estudio se realizó con 47 casos de psoriasis, interpretando que una mejoría en alcanzar los valores del PASI75 en más de un 20% en el grupo de pacientes que recibió la composición probiótica, sobre el porcentaje observado en los pacientes con tratamiento habitual a 12 semanas de seguimiento ya se consideraría una diferencia desde el punto de vista clínico significativa. Los resultados obtenidos se compararon con los datos que los investigadores tuvieron según práctica clínica habitual en el tratamiento de los brotes de psoriasis con las mismas características.

35

40

2.2 RESULTADOS

Se consiguieron 47 individuos que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Todos ellos fueron incluidos en este estudio piloto. Los datos demográficos y el grado de severidad de la psoriasis de los pacientes en los dos grupos de tratamiento fueron similares en el momento de incluirse en el estudio. Los pacientes recibieron tratamiento durante un total de doce (12) semanas, con visitas mensuales en las que se recogía información de adherencia al tratamiento y resultados en los valores del PASI de cada paciente.

45

Tras un periodo de tratamiento de doce (12) semanas, se observó que desde la semana 8 existían diferencias significativas con un porcentaje mayor de pacientes con respuesta parcial (PASI mayor del 50%) en el grupo tratado con la composición probiótica tanto en la semana 8 de seguimiento como en la semana 12 (Figura 7). En cuanto a la respuesta completa al tratamiento valorada como mejoría del PASI mayor del 75% respecto al valor basal, también se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento a favor del grupo tratado con la composición probiótica; estas diferencias fueron especialmente relevantes a partir de la semana 8 y se mantuvieron también en la semana 12 final de tratamiento (Figura 8). Finalmente en el grupo tratado con la composición probiótica no hubo ningún caso con ausencia de respuesta al tratamiento entendido como mejoría menor del 50% en el PASI en semana 12 respecto al PASI basal, mientras que en el grupo tratado con el placebo el 28,6% presentó ausencia de respuesta al tratamiento.

50

Tras finalizar el tratamiento en el estudio piloto de doce (12) semanas, un total de 38 pacientes del total de 47 pacientes incluidos en el estudio de intervención aceptaron llevar un seguimiento con periodicidad mensual durante un total de seis (6) meses. Durante este seguimiento se registró el valor del PASI de cada paciente y si estos habían sufrido un nuevo brote de psoriasis. Los pacientes que recibieron durante tres (3) meses la composición probiótica tras suspender el tratamiento tuvieron un menor número de nuevos brotes tras una media de seguimiento de seis (6)

60

meses, con diferencias significativas cuando se comparó con el grupo de pacientes que recibieron placebo (3/19, 15,8% en grupo de ingesta de la composición probiótica frente a 7/19, 36,8% en el grupo placebo) (Figura 10).

5 El porcentaje de casos que presentaron un nuevo brote precozmente (en los dos primeros meses de seguimiento) fue cuatro (4) veces superior en el grupo de tratamiento con el placebo cuando se comparó con el grupo tratado con la composición probiótica. Ocurrieron cuatro recaídas (un 21%) en el grupo placebo frente a una recaída (un 5,2%) en el grupo tratado con la composición probiótica en el mes 2 de seguimiento y estas diferencias entre los dos grupos se mantuvieron al finalizar el periodo de seis (6) meses de seguimiento (Figura 11).

10 2.3 CONCLUSIÓN

15 Se concluyó que se obtuvo un efecto beneficioso de la composición probiótica de la invención sobre la evolución de la psoriasis incrementando de manera significativa el porcentaje de pacientes con respuesta en PASI 50, PASI 75 y con un menor número de pacientes sin respuesta (PASI menor de 50%) comparado con los pacientes que no fueron tratados con la composición probiótica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición probiótica que comprende *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis, donde *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361.
- 10 2. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 1, en donde el brote de psoriasis o la psoriasis se selecciona del grupo que consiste en psoriasis en placas, psoriasis en las palmas de las manos y las plantas de los pies, psoriasis en cuero cabelludo, psoriasis en las uñas, psoriasis en la cara, psoriasis en los pliegues, psoriasis en gotas, psoriasis eritrodérmica y psoriasis pustulosa.
- 15 3. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición probiótica es una composición farmacéutica o una composición nutricional.
- 20 4. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 3 o 4, en donde la composición farmacéutica está formulada para su administración en forma líquida o en forma sólida.
- 30 6. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 5, en donde la formulación sólida se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos para chupar, caramelos, comprimidos masticables, chicles, cápsulas, sobres, polvo, granulados, partículas recubiertas o comprimidos recubiertos, comprimidos y cápsulas gastroresistentes y tiras y películas dispersables.
- 35 7. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 5, en donde la formulación líquida se selecciona del grupo que consiste en soluciones orales, suspensiones, emulsiones y jarabes.
- 40 8. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 3, en donde la composición nutricional es un alimento o un suplemento nutricional.
- 45 9. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según la reivindicación 8, en donde el alimento se selecciona del grupo que consiste en zumos de frutas o vegetales, helados, formulaciones infantiles, leche, yogur, queso, leche fermentada, leche en polvo, cereales, productos de repostería, productos en base de leche, producto cárnico y bebidas.
- 50 10. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición comprende, además, un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en *Lactobacillus* sp., *Streptococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Saccharomyces* sp., *Kluyveromyces* sp. y combinaciones de los mismos.
- 55 11. Composición probiótica para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la concentración total de microorganismos de las cepas *B. lactis*, *L. rhamnosus* y *B. longum* en la composición es de entre 10^3 y 10^{12} ufc, preferiblemente, 10^9 ufc.
- 60 12. Composición probiótica que comprende microorganismos de *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus*, en donde la concentración de *B. longum* con respecto a la concentración total de microorganismos presentes en la composición es de, al menos, el 30%, preferiblemente, al menos, el 35% y *B. lactis* es *B. lactis* CECT 8145, *B. longum* es *B. longum* ES1 CECT 7347 y *L. rhamnosus* es *L. rhamnosus* CECT 8361.
13. Composición probiótica según la reivindicación 12 para usarla como medicamento.
14. Composición probiótica según la reivindicación 12 para usarla en el tratamiento y/o la prevención de los brotes de psoriasis y/o la psoriasis.

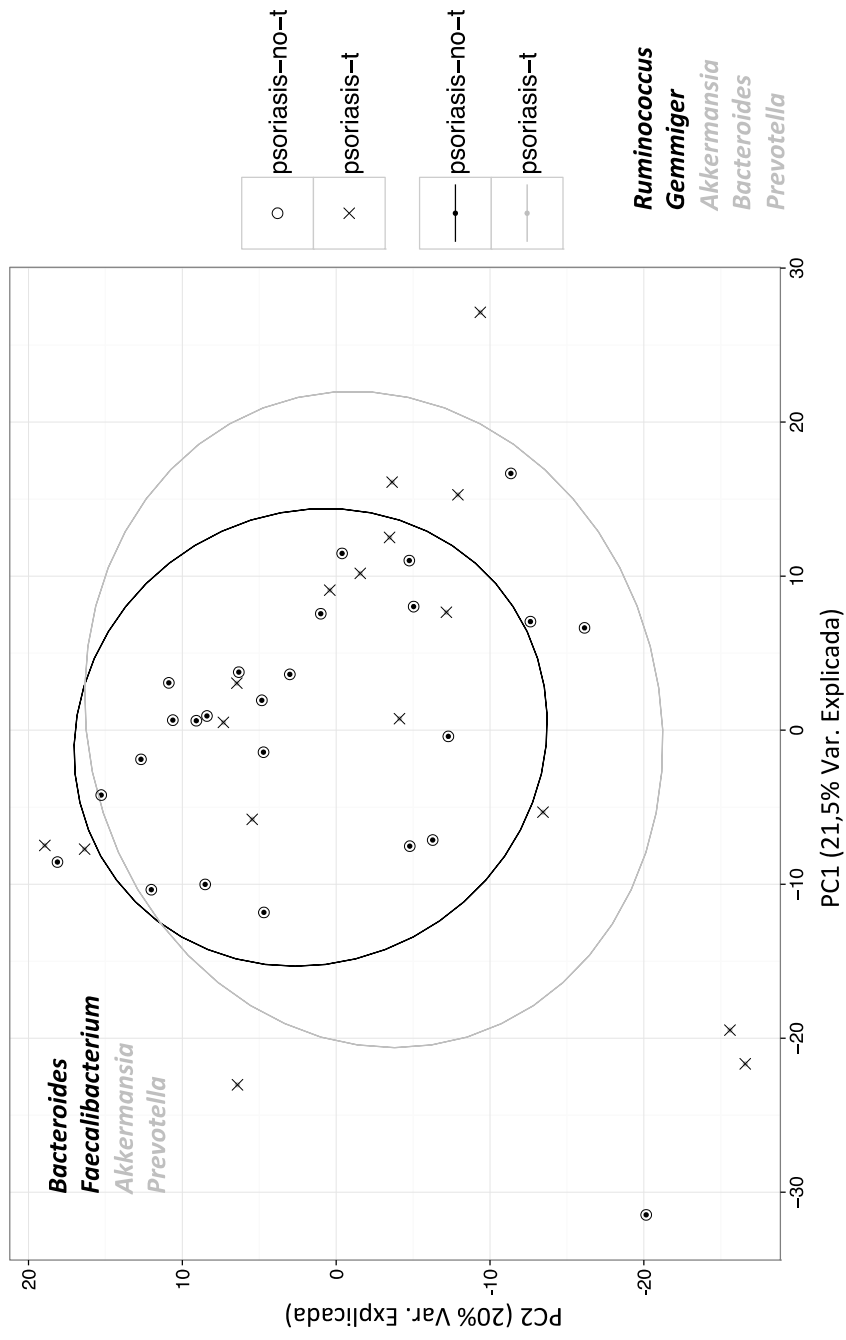


FIG. 1

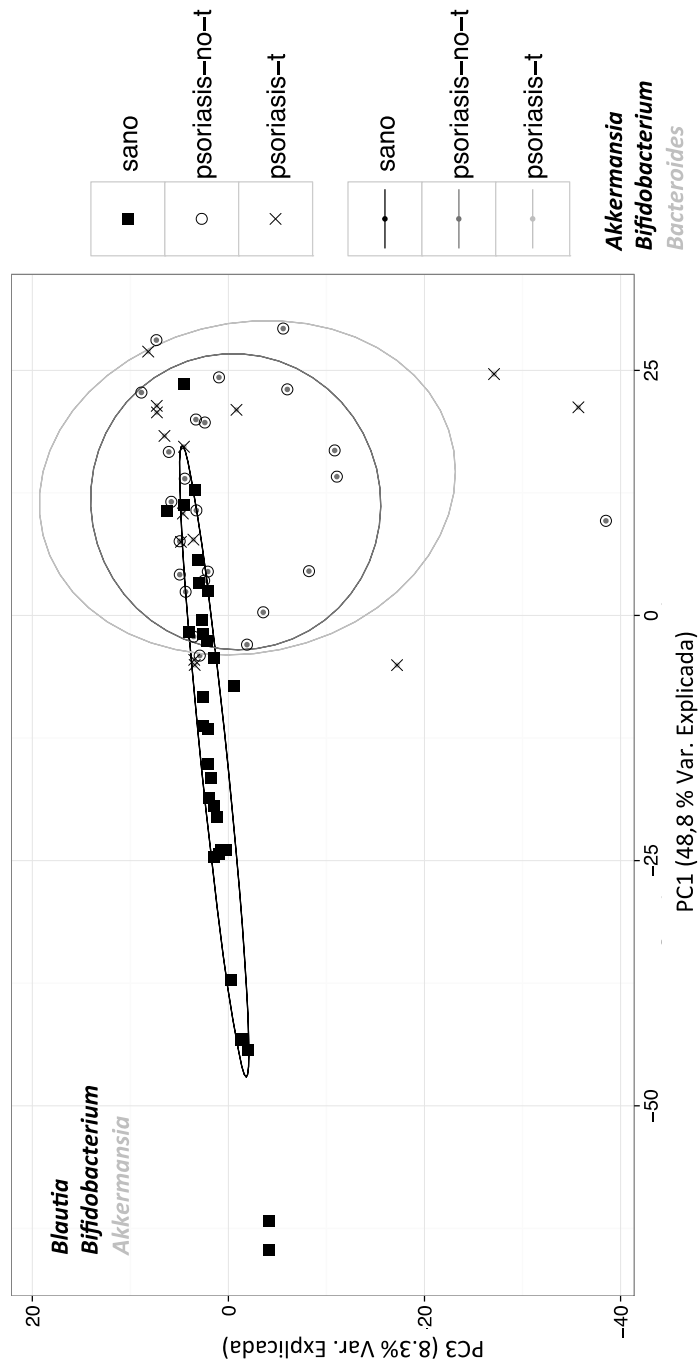


FIG. 2

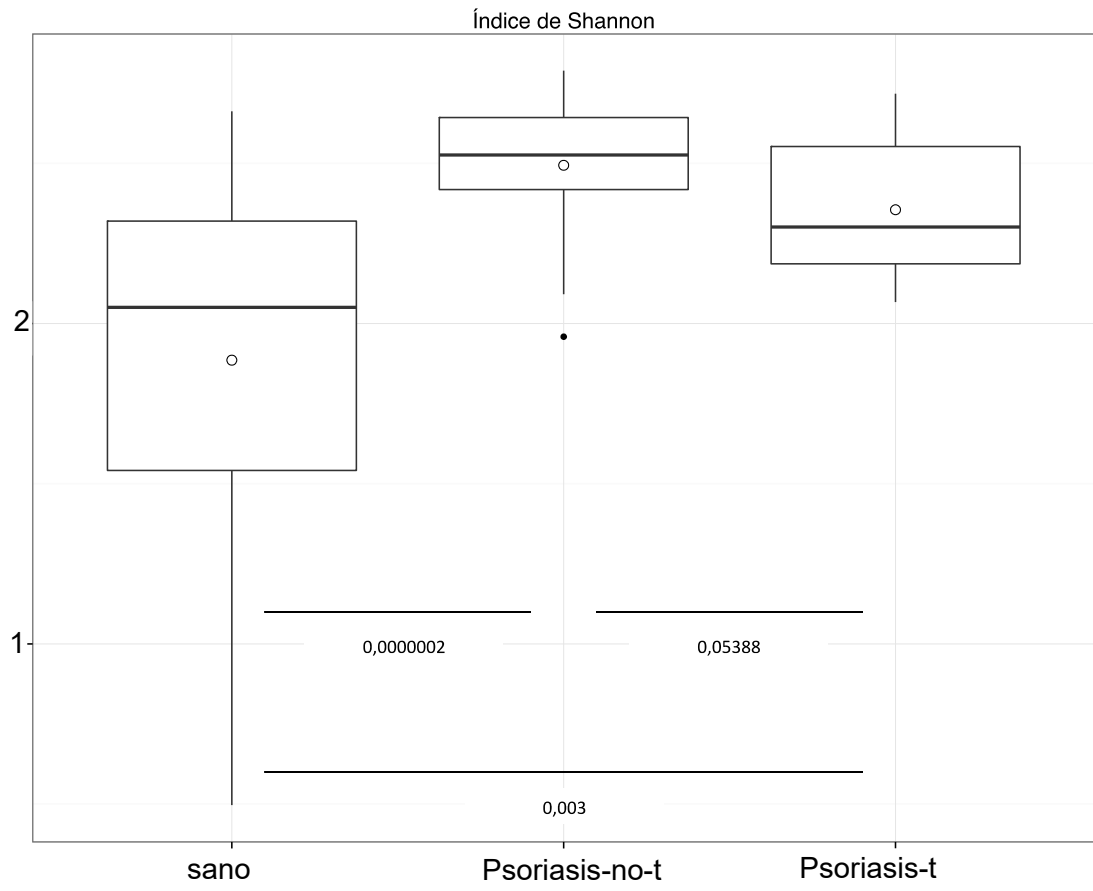


FIG. 3

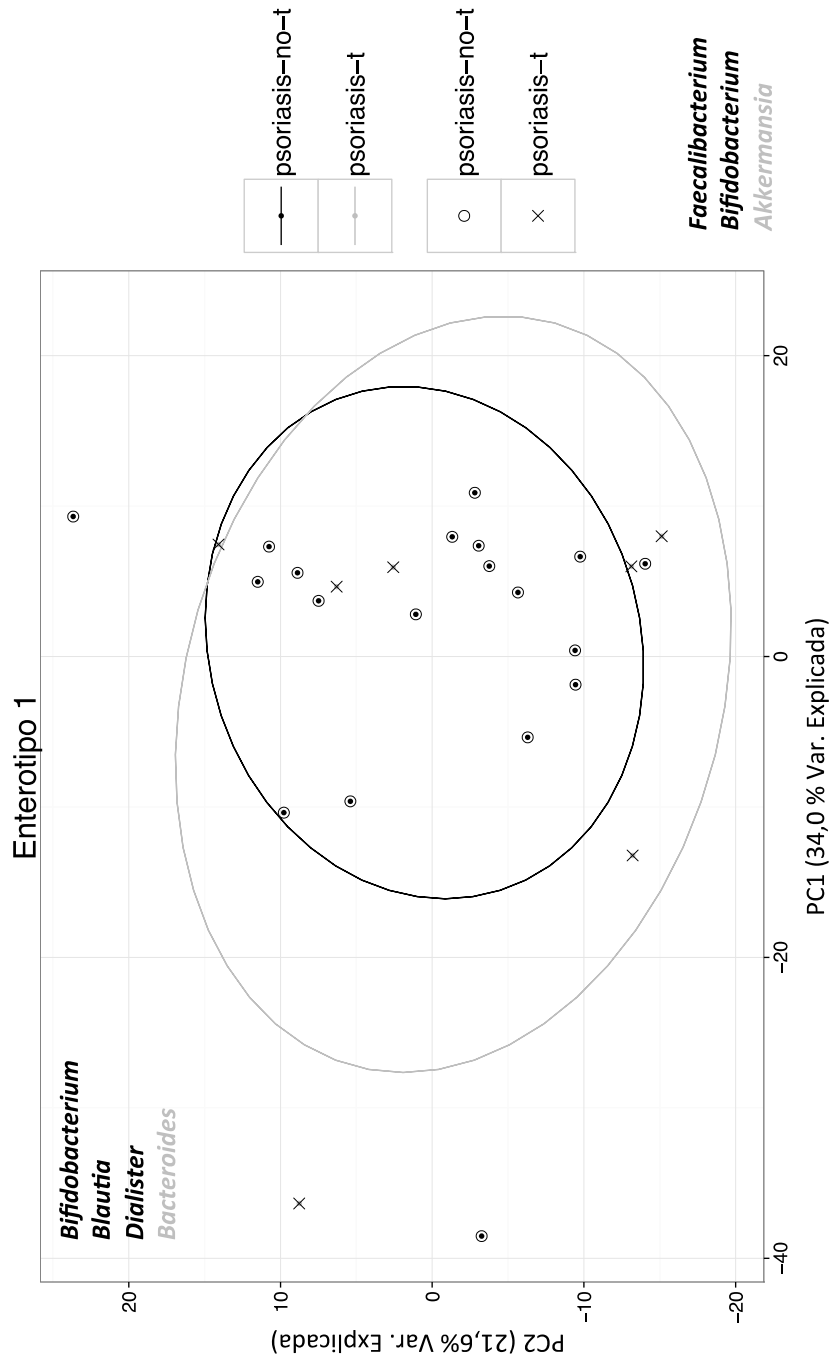


FIG. 4

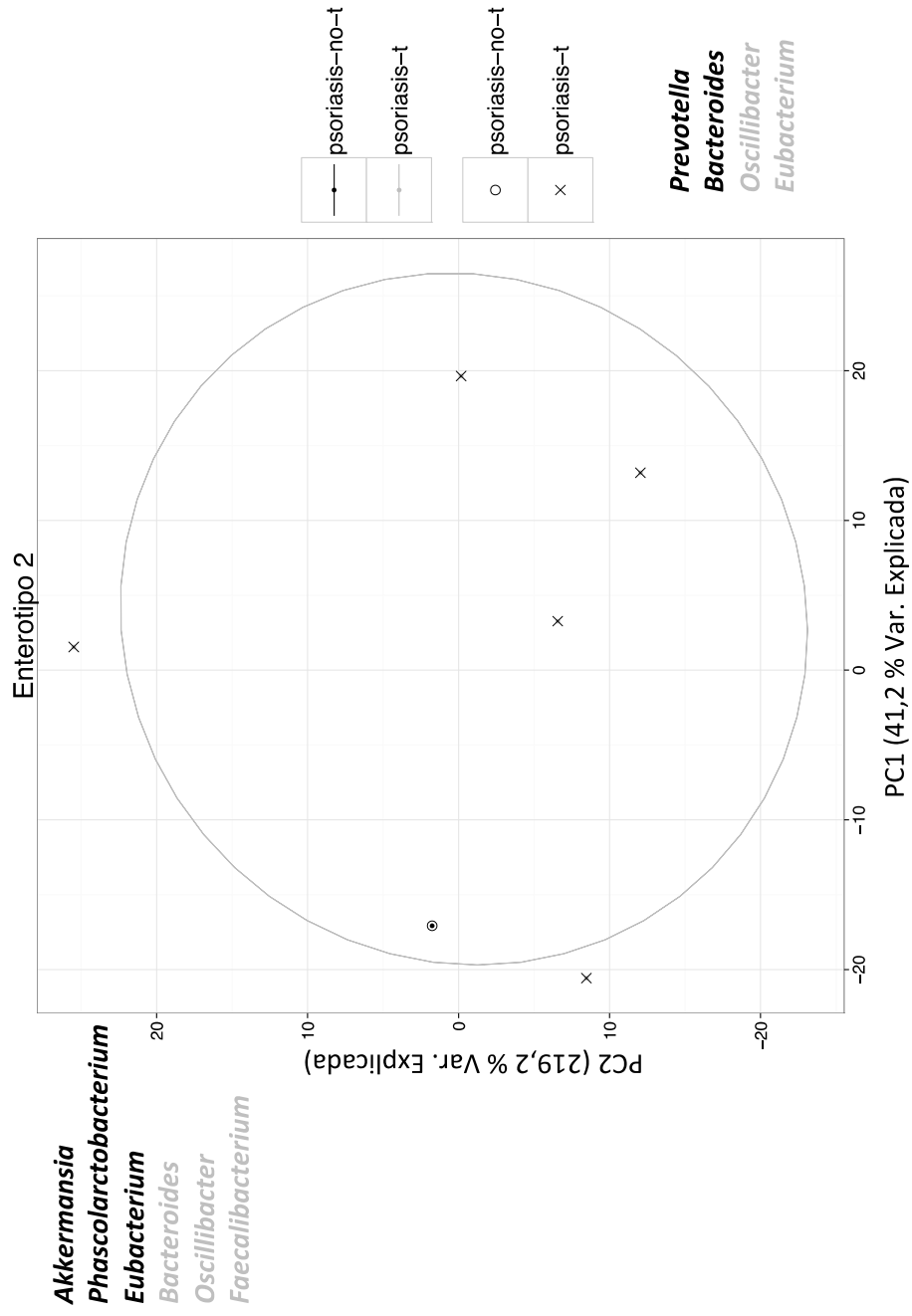


FIG. 5

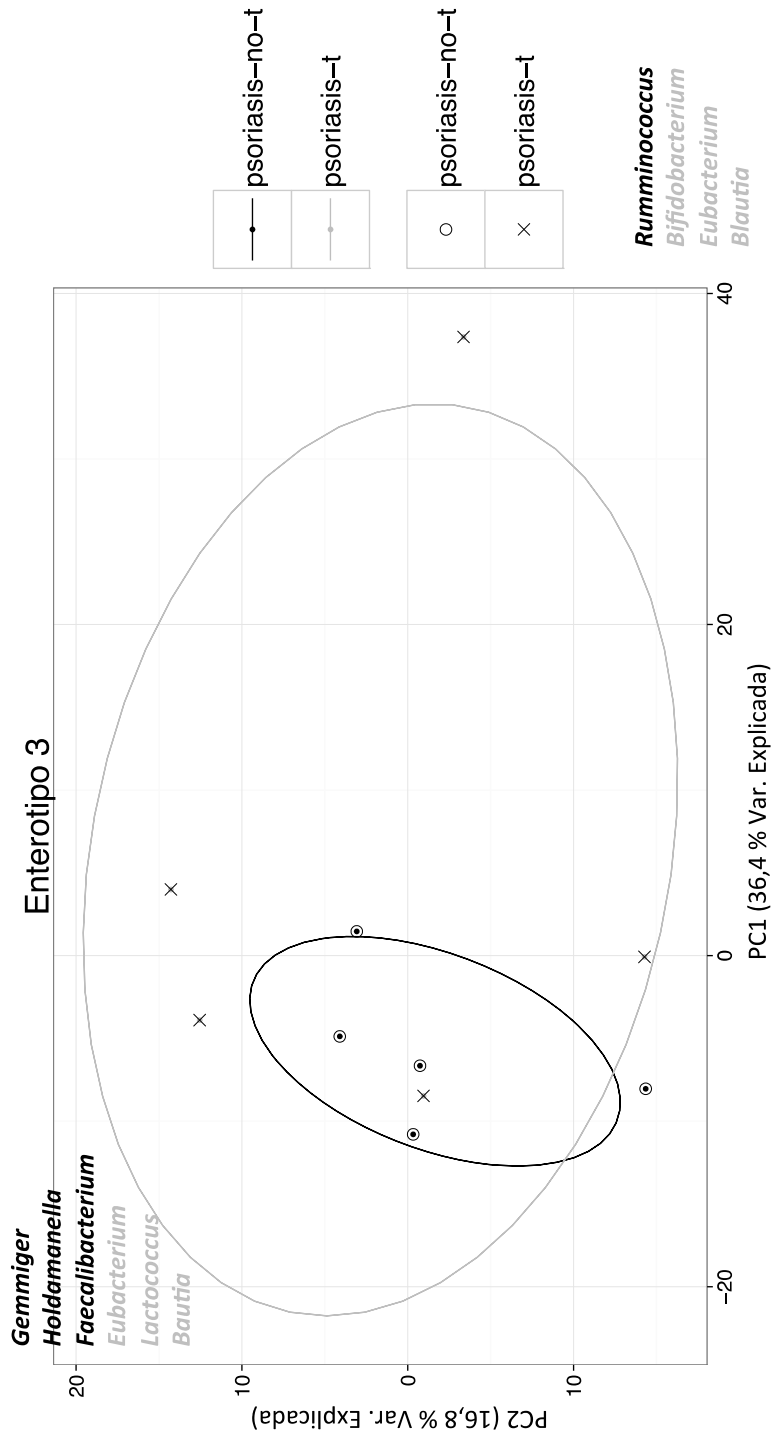


FIG. 6

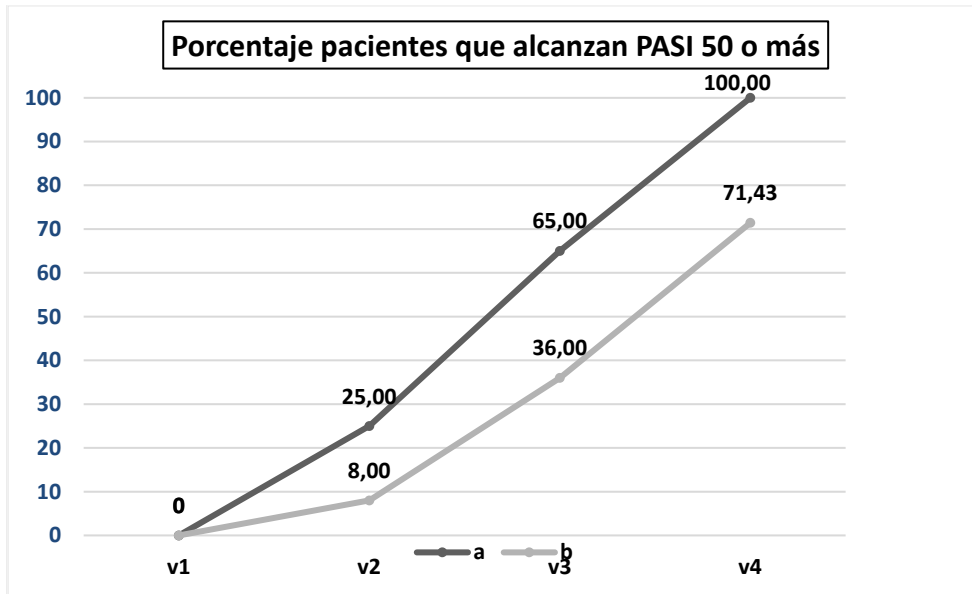


FIG. 7

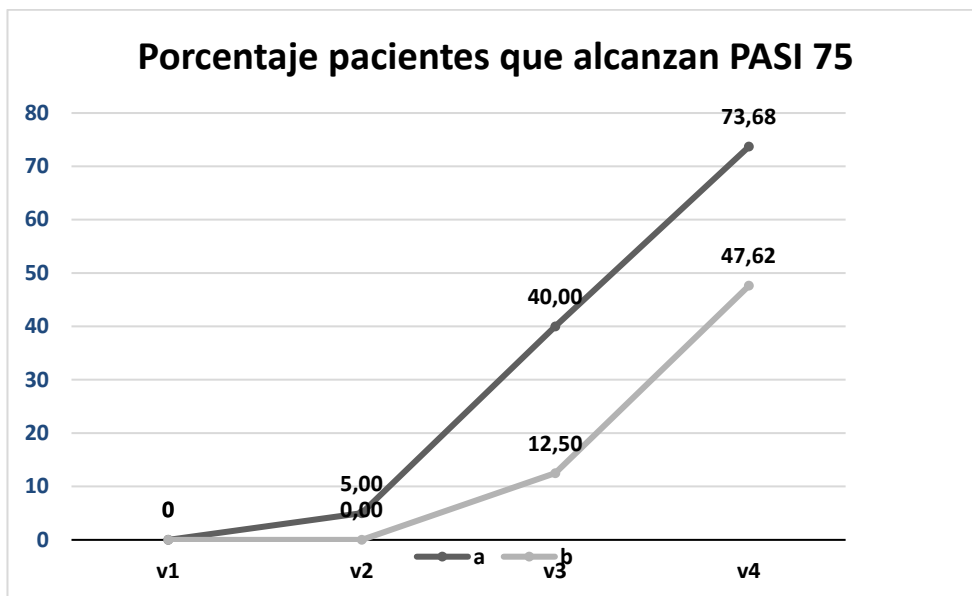


FIG. 8

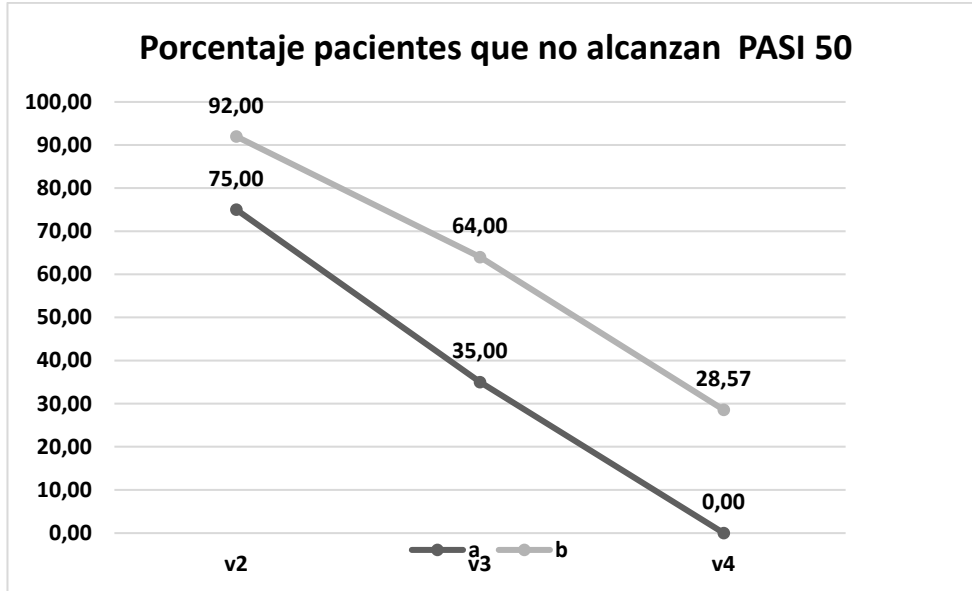


FIG. 9

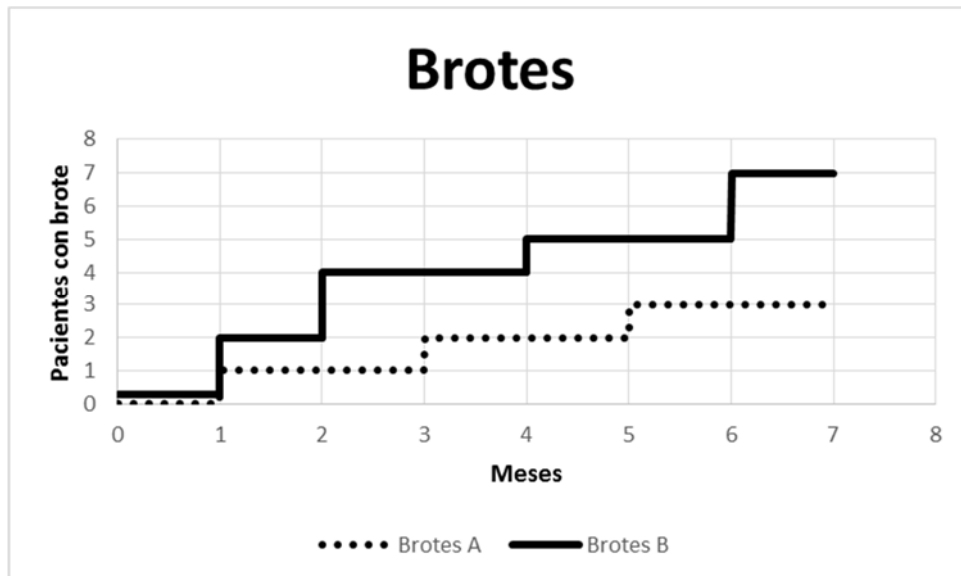


FIG. 10

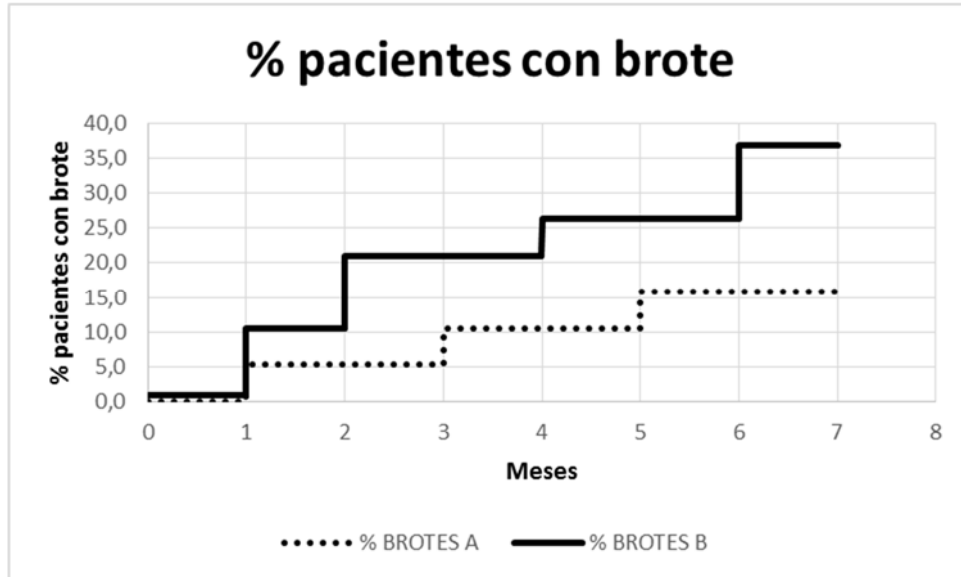


FIG. 11