

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290606** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.06.23**

(51) Int. Cl. *A61K 35/745* (2015.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2020.09.21**

---

(54) **ШТАММЫ БАКТЕРИЙ, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

---

(31) **102019000016811**

(32) **2019.09.20**

(33) **IT**

(86) **PCT/IB2020/058769**

(87) **WO 2021/053636 2021.03.25**

(71) Заявитель:  
**СОФАР С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Биффи Андреа, Фьоре Вальтер (IT)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим смесь, содержащую или альтернативно состоящую из штамма бактерий *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg или BbfIBS01 (DSM 32708), по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, содержащей штаммы группы *V. breve* VbIBS01 (DSM 33231), *V. breve* VbIBS02 (DSM 33232), *V. animalis* подвид *lactis* VbIBS01 (DSM 33233) и *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234), и возможно по меньшей мере одного дополнительного штамма бактерий, выбранного из штамма бактерий *L. casei* DG® (CNCM I-1572) и штамма бактерий *L. paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760). Наконец, настоящее изобретение относится к указанным композициям для применения в способе лечения заболеваний, расстройств или симптомов желудочно-кишечного тракта, в частности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как, например, синдром раздраженного кишечника (СРК).

**A1**

**202290606**

**202290606**

**A1**

## ШТАММЫ БАКТЕРИЙ, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Настоящее изобретение относится к новым штаммам бактерий, таким как: штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium breve*, идентифицированный как *Bifidobacterium breve* BbIBS01 (DSM 33231), штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium breve*, идентифицированный как *Bifidobacterium breve* BbIBS02 (DSM 33232), штамм, относящийся к виду *Bifidobacterium animalis*, идентифицированный как *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233), и штамм, относящийся к виду *Lactobacillus plantarum*, идентифицированный как *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 (DSM 33234).

Кроме того, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим смесь, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg или BbIBS01 (DSM 32708), по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы, содержащей или альтернативно состоящей из указанных штаммов *Bifidobacterium breve* BbIBS01 (DSM 33231), *Bifidobacterium breve* BbIBS02 (DSM 33232), *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 (DSM 33234), и возможно по меньшей мере одного дополнительного штамма бактерий, выбранного из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: *Lactobacillus casei* DG® (CNCM I-1572) и *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760).

Наконец, настоящее изобретение относится к указанным штаммам бактерий, либо их смесям, либо их композициям для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения желудочно-кишечных заболеваний, расстройств или симптомов конкретных функциональных желудочно-кишечных расстройствах, таких как, например, синдром раздраженного кишечника (СРК), и/или воспалительных расстройствах, таких как, например, хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

Синдром раздраженного кишечника (сокращенно СРК) относится к группе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ), диагностическая категория которой может быть определена только на основании

наличия симптоматической картины и характеризуется отсутствием очевидного патогенетического субстрата. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ), также называемые расстройствами кишечно-мозговой оси, представляют собой группу расстройств, классифицируемых на основании желудочно-кишечных симптомов, относящихся к любой комбинации: расстройств перистальтики кишечника, висцеральной гиперчувствительности, измененной функции слизистой оболочки и иммунитета, изменения микробиоты кишечника, изменения восприятия стимулов в центральной нервной системе. СРК является одним из наиболее частых расстройств желудочно-кишечного тракта, которым страдает около 15–20% населения, где дискомфорт или боль в животе связаны с изменением естественной среды кишечника. При СРК очевидные изменения просвета или слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на тканевом, клеточном или молекулярном уровне, хотя они описаны в литературе, являются изменчивыми событиями и не могут быть неоспоримо идентифицированы. По-видимому, в них задействованы иммунные ответы, но они не могут полностью объяснить симптомы. Подобным образом, изменение кишечной микробиоты (т. е. дисбиоз) вносит вклад в патофизиологию, но специфический патоген или патобионт, для которого надежно доказана связь с СРК, пока отсутствует.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой расстройство функции кишечника, характеризующееся болью в животе, связанной с изменениями в желудочно-кишечном тракте (либо по типу запора, либо по типу диареи), и проявлениями измененной дефекации и тимпанита. СРК не следует путать со спастическим колитом, учитывая, что спастический колит является органическим заболеванием, возникающим вследствие воспаления, которое вызывает спазмы и боль в животе. Согласно Римским критериям IV, СРК характеризуется болью в животе, рецидивирующей в среднем по меньшей мере 1 день в неделю за последние 3 месяца, при наличии двух или более сопутствующих критериев: относящихся к дефекации, связанных с изменением периодичности стула, связанных с изменением формы (внешнего вида) стула. Эти критерии должны быть соблюдены в течение по меньшей мере 3 месяцев, при этом симптомы появляются по меньшей мере за 6 месяцев до постановки диагноза.

В зависимости от характеристик стула различают четыре группы, по которым могут быть стратифицированы пациенты: СРК с преобладанием запора (запор), СРК с

преобладанием диареи (диарея), СРК с чередованием запора и диареи, неклассифицированный СРК.

В настоящее время доступные для лечения СРК виды терапии нацелены на разрешение патогенетических событий, лежащих в основе СРК. У лиц с диареей частоту дефекации можно снизить путем сокращения употребления в пищу короткоцепочечных углеводов, которые плохо всасываются в тонком кишечнике (диета Fodmap), таких как фруктоза, сорбит и маннит. Комбинирование этого решения с препаратами на основе каолина, такими как диосмектит, может быть полезным. Лицам с преобладанием кишечного запора при наличии тимпанита доступны препараты с низкими концентрациями полиэтиленгликолей/минеральных солей для ежедневного приема. Кроме того, для этих лиц, страдающих запором умеренной степени тяжести, также доступно применение линаклотид, представляющего собой агонист рецептора гуанилатциклазы С. Применение анксиолитиков (таких как бензодиазепины) в течение коротких периодов времени, когда пациент осознает, что испытывает тревогу, полезно при уменьшении психологической составляющей боли. Аналогичным образом, применение антидепрессантов, таких как трициклические соединения и СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), помимо непосредственного модулирования боли без изменения функции психики, способно улучшить качество сна и уменьшить частоту приступов. Другие виды терапии вместо этого нацелены на купирование боли; в этой связи особенно полезны некоторые спазмолитики. Для снижения желудочной секреции и перистальтики кишечника применяют антихолинергические/спазмолитические лекарственные препараты (антимускариновые лекарственные препараты), такие как, например, атропин, скополамин, мебеверин. Как и при терапии дивертикулеза, тимпанический синдром можно уменьшить путем применения слабо всасывающихся антибиотиков, таких как, например, рифаксимин, и пробиотиков, которые регулируют кишечную флору.

Тем не менее указанные выше виды терапии часто не дают возможности для полного и продолжительного разрешения заболевания и его симптомов.

Таким образом, сохраняется высокая потребность в обеспечении эффективного решения для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, в частности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, более конкретно синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, диареи, чередования запора и диареи и неклассифицированного СРК.

Кроме того, существует потребность в обеспечении эффективного решения для лечения воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как, например, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

В результате интенсивной деятельности по исследованию и разработке заявитель подошел к этому решению и решил указанные выше потребности путем разработки: новых штаммов изолированных бактерий, таких как (I.i) *Bifidobacterium breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *Bifidobacterium breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) (сокращенно новых штаммов бактерий (I.i–I.iv) по изобретению или (I.i–I.iv)); смесей (M), содержащих штамм бактерий *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg или BbfIBS01 (DSM 32708), по меньшей мере один или более из указанных штаммов бактерий (I.i–I.iv) и возможно по меньшей мере один штамм бактерий, выбранный из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760) (сокращенно смеси (M) по изобретению); композиций, содержащих указанные смеси (M) (сокращенно композиции по изобретению); применения указанных штаммов, смесей или композиций для превентивного или излечивающего лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, предпочтительно функциональных или воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно синдрома раздраженного кишечника (СРК) (диареи, запора, чередования запора и диареи, неклассифицированного СРК), и/или воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), как описано в настоящем описании и в формуле изобретения.

*Lactobacillus plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) был выделен из желудочно-кишечного тракта человека. Рассматриваемые бифидобактерии, такие как *Bifidobacterium breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *Bifidobacterium breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233), имеют человеческое происхождение и естественным образом обнаруживаются в кишечнике человека.

В частности, указанные новые штаммы бактерий по изобретению (I.i–I.iv) или их производные, смеси (M) штаммов бактерий по настоящему изобретению и композиции, содержащие указанные смеси (M) по настоящему изобретению, эффективны при превентивном и/или излечивающем лечении расстройств желудочно-

кишечного тракта, в частности в отношении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как, например, СРК, с учетом того, что они определяют:

- на уровне кишечной микробиоты, положительную модуляцию присутствующих популяций микроорганизмов, такую как, например, увеличение численности популяции бактерий рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium*, в то же время, значимое снижение численности популяции бактерий, относящихся к роду *Ruminococcus*, которые являются патобионтом, обычно связанным с СРК;

- повышение концентрации в кишечнике короткоцепочечных жирных кислот, в частности масляной и/или уксусной кислоты;

- положительную модуляцию на уровне продуктов метаболизма бактерий (метаболомитов), таких как, например, свободные аминокислоты и биогенные амины;

- положительную модуляцию воспалительного пути, например, со снижением содержания провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и/или ИЛ-15, или других;

- улучшение кишечной проницаемости, оцениваемой, например, на основании сывороточных уровней зонулина, цитруллина и PV-1;

- положительную модуляцию на уровне серотонинергического пути.

Кроме того, штаммы бактерий, содержащиеся в смесях и композициях по настоящему изобретению, такие как штаммы, относящиеся к роду *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, производят ряд полезных эффектов с учетом того, что каждый вид оказывает отдельное действие на желудочно-кишечный тракт посредством разных механизмов, таких как, например, секреция бактериоцинов, модулирование иммунной системы организма-хозяина и т. д. Такие действия могут быть комплементарными или синергетическими.

В дополнение к этому указанные новые штаммы бактерий (I.i–I.iv), смеси (M) штаммов бактерий и композиции, содержащие указанные смеси (M) по настоящему изобретению, влияют на экспрессию различных генов, вовлеченных в иммунные ответы в кишечнике, в частности в подвздошной кишке, что доказывает их противовоспалительную/регуляторную активность в кишечнике. Таким образом, штаммы бактерий, смеси и композиции по изобретению пригодны и эффективны при превентивном и/или излечивающем лечении воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Хотя штаммы-пробиотики бактерий используются на уровне техники для улучшения симптомов СРК, точная эффективность пробиотиков при СРК большей частью остается неизвестной. Такие штаммы-пробиотики бактерий относятся к различным штаммам и видам, в литературе отсутствует определенное заключение о том, какой штамм и вид наиболее эффективен.

Кроме того, новые штаммы бактерий, смеси и композиции по изобретению не обладают значимыми нежелательными эффектами, и их можно вводить всем людям, в частности лицам педиатрической категории и беременным женщинам.

Наконец, смеси или композиции по изобретению эффективны, просты в получении и экономически эффективны.

Эти и другие цели, которые станут ясны на основании последующего подробного описания, достигаются посредством штаммов бактерий, смесей и композиций по настоящему изобретению благодаря их техническим характеристикам, представленным в описании и заявленным в прилагаемой формуле изобретения.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: дизайн клинического исследования с вводной фазой, фазами лечения, перехода, лечения и последующего наблюдения.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объект настоящего изобретения образует штамм бактерий, относящийся к виду *Bifidobacterium breve*, идентифицированный как (I.i) *Bifidobacterium breve* BbIBS01, или его производное, где указанный штамм бактерий депонирован согласно условиям Будапештского договора в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)) под номером депонирования DSM 33231 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A. (сокращенно BbIBS01, или *B. breve* BbIBS01 DSM 33231, или (I.i)).

Объект настоящего изобретения образует штамм бактерий, относящийся к виду *Bifidobacterium breve*, идентифицированный как (I.ii) *Bifidobacterium breve* BbIBS02, или его производное, где указанный штамм бактерий депонирован согласно условиям Будапештского договора в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33232 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A. (сокращенно BbIBS02, или *B. breve* BbIBS02 DSM 33232, или (I.ii)).

Объект настоящего изобретения образует штамм бактерий, относящийся к виду *Bifidobacterium animalis*, идентифицированный как (I.iii) *Bifidobacterium animalis* подвид

*lactis* B1BS01, или его производное, где указанный штамм бактерий депонирован согласно условиям Будапештского договора в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33233 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A. (сокращенно B1BS01, или *B. animalis* подвид *lactis* B1BS01 DSM 33233, или (I.iii)).

Объект настоящего изобретения образует штамм бактерий, относящийся к виду *Lactobacillus plantarum*, идентифицированный как (I.iv) *Lactobacillus plantarum* LpIBS01, или его производное, где указанный штамм бактерий депонирован согласно условиям Будапештского договора в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33234 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A. (сокращенно LpIBS01, или *L. plantarum* LpIBS01 DSM 33234, или (I.iv)).

Предпочтительно штаммы бактерий по настоящему изобретению (т. е. (I.i), (I.ii), (I.iii), (I.iv), (II.i), (II.ii), (III)) представляют собой жизнеспособные (живые и жизнеспособные) штаммы бактерий, такие как, например, жизнеспособные штаммы бактерий, присутствующие в препаратах пробиотиков или в *живых биотерапевтических препаратах* (сокращенно LBP, таких как фармацевтические препараты, содержащие жизнеспособные штаммы бактерий).

«Пробиотики» представляют собой живые и жизнеспособные микроорганизмы (например, штаммы бактерий), которые при введении в надлежащем количестве обеспечивают пользу для здоровья организма-хозяина; термин «пробиотики» относится к микроорганизмам, присутствующим в пище или добавленным к ней (определение Организации ООН по продовольствию и сельскому хозяйству (FAO) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)).

В контексте настоящего изобретения термин «производное» или «производные» штамма бактерий по настоящему изобретению (т. е. (I.i), (I.ii), (I.iii), (I.iv), (II.i), (II.ii), (III)) используют для указания тиндализированного или инактивированного (например, гамма-облучением или обработкой ультразвуком) штамма бактерий, либо лизатов или экстрактов штамма бактерий (парапробиотиков), либо любого производного и/или компонента штамма бактерий, предпочтительно экзополисахарида, пристеночной фракции, метаболитов или продуктов метаболизма, образуемых штаммом бактерий (постбиотиков) и/или любого другого продукта, полученного из штамма бактерий. Предпочтительно термин «производное» штаммов бактерий по настоящему

изобретению используют для указания тиндализованного или инактивированного штамма бактерий.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения в смесях (М) по изобретению или в композициях по изобретению часть штаммов бактерий может быть жизнеспособной, а часть штаммов бактерий может иметь форму производных, как определено выше (например, тиндализованную).

Объект настоящего изобретения образует смесь (М) штаммов бактерий (сокращенно смесь (М) по изобретению), содержащая или альтернативно состоящая из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) или его производного и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий или их производных, выбранных из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* *подвид lactis* BbIBS01 (DSM 33233), (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и их смесей.

Штамм бактерий, идентифицированный как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (альтернативно называемый заявителем *Bifidobacterium bifidum* BbfIBS01 или *Bifidobacterium bifidum* BbfIBLPC-S01), был депонирован в соответствии с Будапештским договором в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 32708 4 декабря 2017 г. компанией Sofar S.p.A. (сокращенно MIMBb23sg, либо BbfIBS01, либо BbfIBLPC-S01, либо *B. bifidum* MIMBb23sg DSM 32708, либо (III)). Должно быть понятно, что этот штамм тем не менее представляет собой исключительно один и тот же штамм бактерий независимо от внутреннего наименования MIMBb23sg, либо BbfIBS01, либо BbfIBLPC-S01, используемого заявителем. Штамм бактерий *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg DSM 32708 представляет собой штамм, выделенный из кала здоровой взрослой женщины.

В контексте настоящего изобретения определены следующие группы/смеси штаммов бактерий:

смесь, содержащая единственный штамм бактерий, выбранный из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i), (I.ii), (I.iii) и (I.iv); сокращенно смесь М.1;

смесь, содержащая два штамма бактерий, выбранных из группы М.2, состоящей из: (I.i) и (I.ii), (I.i) и (I.iii), (I.i) и (I.iv), (I.ii) и (I.iii), (I.ii) и (I.iv), (I.iii) и (I.iv);

сокращенно смесь М.2;

смесь, содержащая три штамма бактерий, выбранных из группы М.3, состоящей из: (I.i) и (I.ii) и (I.iii), (I.i) и (I.ii) и (I.iv), (I.i) и (I.iii) и (I.iv), (I.ii) и (I.iii) и (I.iv); сокращенно смесь М.3;

смесь, содержащая четыре штамма бактерий, выбранных из группы М.4, состоящей из: (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BlIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234); сокращенно смесь М.4.

Кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению может содержать единственный штамм бактерий, выбранный из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i), (I.ii), (I.iii) и (I.iv); сокращенно смесь (III)+М.1.

Кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению может содержать два штамма бактерий, выбранные из группы М.2, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i) и (I.ii), (I.i) и (I.iii), (I.i) и (I.iv), (I.ii) и (I.iii), (I.ii) и (I.iv), (I.iii) и (I.iv); сокращенно смесь (III) + М.2;

Кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению может содержать три штамма бактерий, выбранных из группы М.3, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i) и (I.ii) и (I.iii), (I.i) и (I.ii) и (I.iv), (I.i) и (I.iii) и (I.iv), (I.ii) и (I.iii) и (I.iv); сокращенно смесь (III) + М.3.

Кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению может содержать четыре штамма бактерий, выбранных из группы М.4, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BlIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234); сокращенно смесь (III) + М.4.

Кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) или его производного и кроме по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, или их производных, в одном воплощении настоящего изобретения смесь (М) по изобретению содержит по меньшей мере один дополнительный штамм бактерий, выбранный из группы В, содержащей или

альтернативно состоящей из: штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572), штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760) и их смеси.

Штамм бактерий, идентифицированный как *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (зарегистрированный товарный знак компании SOFAR S.p.A.) был депонирован SOFAR S.p.A. в Национальной коллекции культур микроорганизмов института Пастера в Париже под номером доступа CNCM I-1572 5 мая 1995 г. компанией SOFAR S.p.A. (сокращенно DG<sup>®</sup> или *L. casei* DG<sup>®</sup> CNCM I-1572 или (II.i)); первоначально этот штамм был назван *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> подвид *casei*; впоследствии его классификация была изменена на *Lactobacillus paracasei* DG<sup>®</sup> CNCM I-1572. Должно быть понятно, что этот штамм тем не менее представляет собой исключительно один и тот же штамм бактерий независимо от наименования *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> CNCM I-1572 или *Lactobacillus paracasei* DG<sup>®</sup> CNCM I-1572.

Штамм бактерий, идентифицированный как *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup>, альтернативно называемый *Lactobacillus paracasei* S01, был депонирован в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером доступа DSM 26760 15 мая 2017 г. компанией SOFAR S.p.A. (дата подачи заявления на перевод депонирования в депонирование согласно Будапештскому договору, дата первоначального депонирования: 11 января 2013 г.) (сокращенно LPC-S01, или *L. paracasei* LPC-S01 DSM 26760, или (II.ii)). Должно быть понятно, что этот штамм тем не менее представляет собой исключительно один и тот же штамм бактерий независимо от наименования, используемого заявителем, *Lactobacillus paracasei* S01 DSM 26760 или *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> DSM 26760.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, смесь (М) по изобретению дополнительно содержит штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) или его производные (т. е. смесь (III)+(М)+(II.i), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, смесь (М) по изобретению дополнительно содержит штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760) или

его производные (т. е. смесь (III)+(M)+(II.ii), где M может представлять собой M.1, M.2, M.3 или M.4).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, смесь (M) по изобретению дополнительно содержит штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760), или их производные (т. е. смесь (III)+(M)+(II.i)(II.ii), где M может представлять собой M.1, M.2, M.3 или M.4).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит штамм бактерий, выбранный из группы А (или группы смесей M.1), как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572), или их производные (т. е.: (III) и (I.i) и (II.i), (III) и (I.ii) и (II.i), (III) и (I.iii) и (II.i), (III) и (I.iv) и (II.i); сокращенно смесь (III)+ M.1+(II.i)).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит два штамма бактерий, выбранных из группы смесей M.2, как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) или их производные (т. е.: (III) и (I.i) и (I.ii) и (II.i), (III) и (I.i) и (I.iii) и (II.i), (III) и (I.i) и (I.iv) и (II.i), (III) и (I.ii) и (I.iii) и (II.i), (III) и (I.ii) и (I.iv) и (II.i), (III) и (I.iii) и (I.iv) и (II.i); сокращенно смесь (III)+M.2+(II.i)).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит три штамма бактерий, выбранных из группы смесей M.3, как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) или их производные (т. е.: (III) и (I.i) и (I.ii) и (I.iii) и (II.i), (III) и (I.i) и (I.ii) и (I.iv) и (II.i), (III) и (I.i) и (I.iii) и (I.iv) и (II.i), (III) и (I.ii) и (I.iii) и (I.iv) и (II.i); сокращенно смесь (III)+M.3+(II.i)).

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит четыре штамма бактерий (I.i) *B. breve* VbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* VbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* B1IBS01 (DSM

33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) или их производные (сокращенно смесь (III)+M.4+(II.i)).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит четыре штамма бактерий (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* B1IBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760) или их производные (сокращенно смесь (III)+M.4+(II.ii)).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (M) по изобретению содержит четыре штамма бактерий (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* B1IBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и штамм бактерий ((II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760) или их производные (сокращенно смесь (III)+M.4+(II.i)+(II.ii)).

В контексте настоящего изобретения выражение «смесь/смеси (M) по изобретению» используется для указания на смеси (III)+M.1, (III)+M.2, (III)+M.3, (III)+M.4, (III)+M.1+(II.i), (III)+M.1+(II.ii), (III)+M.1+(II.i)+(II.ii), (III)+M.2+(II.i), (III)+M.2+(II.ii), (III)+M.2+(II.i)+(II.ii), (III)+M.3+(II.i), (III)+M.3+(II.ii), (III)+M.3+(II.i)+(II.ii), (III)+M.4+(II.i), (III)+M.4+(II.ii) и (III)+M.4+(II.i)+(II.ii), как определено в контексте настоящего изобретения.

Объект настоящего изобретения образует композиция (сокращенно композиция по изобретению), включающая смесь (M), которая содержит или альтернативно состоит из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий (т. е. два, три или четыре штамма) или их производных, выбранных из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* B1IBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234), и возможно указанная композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического качества.

В контексте настоящего изобретения выражение «композиция/композиции по изобретению» используется для указания на композиции, содержащие смеси (III)+M.1, (III)+M.2, (III)+M.3, (III)+M.4, (III)+M.1+(II.i), (III)+M.1+(II.ii), (III)+M.1+(II.i)+(II.ii),

(III)+M.2+(II.i), (III)+M.2+(II.ii), (III)+M.2+(II.i)+(II.ii), (III)+M.3+(II.i), (III)+M.3+(II.ii), (III)+M.3+(II.i)+(II.ii), (III)+M.4+(II.i), (III)+M.4+(II.ii) и (III)+M.4+(II.i)+(II.ii), как определено в контексте настоящего изобретения.

В одном воплощении композиция по изобретению включает смесь ((III)+M.1), содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и штамма бактерий, выбранного из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из: (I.i), (I.ii), (I.iii) и (I.iv).

В одном воплощении композиция по изобретению включает смесь ((III)+M.2), содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и двух штаммов бактерий, выбранных из группы смесей М.2, как определено в настоящем изобретении.

В одном воплощении композиция по изобретению включает смесь ((III)+M.3), содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и трех штаммов бактерий, выбранных из группы смесей М.3, как определено в настоящем изобретении.

В предпочтительном воплощении композиция по изобретению включает смесь ((III)+M.4), содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и четырех штаммов бактерий, таких как: (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) (сокращенно (III), (I.i), (I.ii), (I.iii) и (I.iv)).

В одном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению содержит смесь (М) по изобретению, которая, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и кроме по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, содержит по меньшей мере один дополнительный штамм бактерий, выбранный из группы В, содержащей или альтернативно состоящей из: штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и штамма бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* S01 (DSM 26760), такую как смесь (III)+М+(II.i), либо смесь (III)+М+(II.ii), либо смесь (III)+М+(II.i)+(II.ii), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4, как определено в контексте настоящего изобретения.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению содержит смесь (М) по изобретению, которая, кроме штамма бактерий

(III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и кроме по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, дополнительно содержит штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) или его производные (т. е. смесь (III)+(M)+(II.i), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4).

В одном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению содержит смесь (M) по изобретению, которая, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и кроме по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, дополнительно содержит штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 (DSM 26760) или его производные (т. е. смесь (III)+(M)+(II.ii), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4).

В одном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению содержит смесь (M) по изобретению, которая, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и кроме по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, дополнительно содержит штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 (DSM 26760) или их производные (т. е. смесь (III)+(M)+(II.i)(II.ii), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4).

В соответствии с одним аспектом изобретения композиция по изобретению содержит указанную смесь ((III)+M.1+(II.i)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и штамма бактерий, выбранного из группы А (или группы смесей М.1), как определено в настоящем изобретении, и штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572).

В соответствии с одним аспектом изобретения композиция по изобретению содержит указанную смесь ((III)+M.2+(II.i)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и двух штаммов бактерий, выбранных из группы смесей М.2, как определено в настоящем изобретении, и штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572).

В соответствии с одним аспектом изобретения композиция по изобретению содержит указанную смесь ((III)+M.3+(II.i)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и трех штаммов бактерий, выбранных из группы смесей М.3,

как определено в настоящем изобретении, и штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572).

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению включает указанную смесь ((III)+(M.4)+(II.i)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и четырех штаммов бактерий (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572).

В одном воплощении настоящего изобретения композиция по изобретению включает указанную смесь ((III)+(M.4)+(II.ii)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и четырех штаммов бактерий (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамма бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760).

В соответствии с одним аспектом изобретения композиция по изобретению содержит указанную смесь ((III)+(M.4)+(II.i)+(II.ii)) по изобретению, содержащую или альтернативно состоящую из: штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708) и четырех штаммов бактерий (I.i), (I.ii), (I.iii) и (I.iv) и штаммов бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572) и (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> (DSM 26760).

Предпочтительно указанные штаммы бактерий (т. е. (III), (I.i), (I.ii), (I.iii), (I.iv), (II.i) и/или (II.ii)) содержатся независимо друг от друга в смесях (M) по изобретению в концентрации, находящейся в диапазоне от  $1 \times 10^6$  КОЕ до  $1 \times 10^{12}$  КОЕ, предпочтительно от  $1 \times 10^7$  КОЕ до  $1 \times 10^{11}$  КОЕ, более предпочтительно от  $1 \times 10^8$  КОЕ до  $1 \times 10^{10}$  КОЕ, например  $1 \times 10^9$  КОЕ, по отношению к суточному приему (КОЕ: колониеобразующая единица).

В предпочтительном воплощении смесь (III)+M.4, или (III)+M.4+(II.i), или (III)+M.4+(II.ii) (III)+M.4+(II.i)+(II.ii), или родственные композиции по изобретению содержат независимо друг от друга каждый из штаммов бактерий (III), (I.i), (I.ii), (I.iii), (I.iv) и возможно (II.i) и/или (II.ii) в концентрации, находящейся в диапазоне от  $1 \times 10^6$  КОЕ до  $1 \times 10^{12}$  КОЕ, предпочтительно от  $1 \times 10^7$  КОЕ до  $1 \times 10^{11}$  КОЕ, более

предпочтительно от  $1 \times 10^8$  КОЕ до  $1 \times 10^{10}$  КОЕ, например  $1 \times 10^9$  КОЕ, по отношению к суточному приему.

Предпочтительно в смеси (Ш)+М.2 о (Ш)+М.1+(II.i) или (Ш)+М.1+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1, в смеси (Ш)+М.3, или (Ш)+М.2+(II.i), или (Ш)+М.2+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1, в смеси (Ш)+М.4, или (Ш)+М.3+(II.i), или (Ш)+М.3+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1:1, в смеси (Ш)+М.4+(II.i) или (Ш)+М.4+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1:1:1, в смеси (Ш)+М.4+(II.i)+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1:1:1:1; где указанные соотношения приведены в отношении КОЕ.

В одном воплощении, кроме одной из указанных смесей (М) по изобретению (предпочтительно (Ш)+М4, либо (Ш)+М.4+(II.i), либо (Ш)+М.4+(II.ii)), композиция по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере один дополнительный активный компонент, выбранный из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: других жизнеспособных штаммов бактерий и/или парабактериотиков, и/или постбиотиков, и/или лизированных и/или тиндализированных и/или инактивированных штаммов бактерий, ферментов, веществ с прямым или непрямым антацидным действием, веществ-пребиотиков, веществ-пробиотиков, относящихся к семействам дрожжей и бактерий, иммуностимулирующих веществ, антидиарейных веществ, питательных веществ, витаминов группы В, С, D, Е, органических и/или неорганических солей магния, селена, цинка, мелатонина, валерианы, пассифлоры, ароматизатора мяты лимонной, боярышника, ромашки аптечной, хмеля, антиоксидантов, противорадикальных агентов.

Композиция по изобретению может находиться в твердой форме, такой как таблетка, жевательная таблетка, таблетка для растворения в полости рта или растворимая в полости рта, капсула, лепешка, гранулы, хлопья или порошок (гранулы или порошок для растворения в жидкости или гранулы или порошок, растворимые в полости рта, например растворимая во рту палочка), мягкой форме, такой как гелевая капсула, крем, или жидкой форме, такой как раствор, суспензия, дисперсия, эмульсия или сироп.

Композицию по изобретению можно изготовить в виде лекарственной формы для перорального (или желудочно-кишечную), подъязычного (или трансбуккального), трансмукозального, трансдермального и/или местного применения (или введения),

такого как ректальное, кожное, вагинальное; предпочтительно ее изготавливают в виде лекарственной формы для перорального применения.

Композиция по изобретению, содержащая или альтернативно состоящая из одной из указанных смесей (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)), возможно дополнительно содержит по меньшей мере одну указанную добавку и/или эксципиент фармацевтического или пищевого качества, т. е. вещество, не обладающее терапевтической активностью, подходящее для фармацевтического или пищевого применения. В контексте настоящего изобретения добавки и/или эксципиенты, приемлемые для фармацевтического или пищевого применения, включают все вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники для приготовления композиций в твердой, мягкой или жидкой форме, такие как, например, разбавители, растворители (включая воду, глицерин, этиловый спирт), солюбилизаторы, подкислители, загустители, подсластители, усилители вкуса, красящие вещества, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, консерванты, рН-стабилизирующие буферные растворы и их смеси.

Композиция по изобретению, содержащая или альтернативно состоящая из одной из указанных смесей (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)), может представлять собой фармацевтическую композицию или *живые биофармацевтические препараты*), композицию медицинского изделия, пищевую добавку, пищевой продукт или новый пищевой продукт, или продукт-пробиотик, косметическую композицию, композицию пищевого продукта для специальных медицинских целей (FSMP).

В контексте настоящего изобретения выражение «медицинское изделие» используется в значении, соответствующем Итальянскому законодательному декрету № 46 от 24 февраля 1997 г. или соответствующем новому Регламенту о медицинских изделиях (ЕС) 2017/745 (MDR).

Следующий объект настоящего изобретения образуют указанные смеси (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или указанные композиции по изобретению, содержащие одну из указанных смесей (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)), для применения в качестве лекарственного средства.

Указанные смеси (М) или указанные композиции по изобретению могут быть также предназначены для применения в качестве лекарственного средства в виде

адьювантной терапии для дополнительных терапевтических подходов, предпочтительно фармакологического или диетического типа.

В одном воплощении штаммы бактерий по изобретению, смеси (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или композиции по изобретению предназначены для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения заболеваний, расстройств или симптомов желудочно-кишечного тракта у нуждающегося в этом субъекта, предпочтительно функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), диспепсия, изжога, эзофагит, расстройства желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, расстройства при слабовыраженных воспалительных состояниях, предпочтительно где слабовыраженные воспалительные состояния присутствуют у пожилых людей или у субъекта с дивертикулезом.

В предпочтительном воплощении штаммы бактерий по изобретению, смеси (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или композиции по изобретению предназначены для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения расстройств или симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, диареи, чередования запора и диареи и неклассифицированного СРК. Конкретными примерами расстройств или симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК), которые можно лечить бактериальными штаммами по изобретению, смесями (М) по изобретению или композициями по изобретению, являются: периодическая боль в области живота в форме спазмов, с варьирующей интенсивностью и локализацией; метеоризм; тимпанит; ощущение вздутия.

В предпочтительном воплощении изобретения смесь (III)+M.4+(II.i) или композиция, содержащая смесь (III)+M.4+(II.i), где указанная смесь (III)+M.4+(II.i) содержит или альтернативно состоит из штаммы бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* *nodvud lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и (II.i) *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> (CNCM I-1572), предназначена для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения расстройств или симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, диареи, чередования запора и диареи и неклассифицированного СРК.

В альтернативном воплощении изобретения смесь (III)+M.4+(II.ii) или композиция, содержащая смесь (III)+M.4+(II.ii), где указанная смесь (III)+M.4+(II.ii) содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (DSM 32708), (I.i) *B. breve* BbIBS01 (DSM 33231), (I.ii) *B. breve* BbIBS02 (DSM 33232), (I.iii) *B. animalis* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760), предназначена для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения расстройств или симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК), запора, диареи, чередования запора и диареи и неклассифицированного СРК.

В одном воплощении штаммы бактерий по изобретению, смеси (M) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или композиции по изобретению предназначены для применения в лечении воспалительных заболеваний, расстройств или симптомов желудочно-кишечного тракта у нуждающегося в этом субъекта, таких как *Helicobacter pylori*, пептические язвы или язвы желудка, язва двенадцатиперстной кишки, хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона и язвенный колит, микроскопический колит, дивертикулез и дивертикулит; предпочтительно хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит, дивертикулез или дивертикулит.

В предпочтительном воплощении штаммы бактерий по изобретению, смеси (M) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или композиции по изобретению предназначены для применения в качестве иммуномодулирующих агентов (способных к модулированию иммунной системы) и/или иммуностимуляторов у субъекта, которому их вводят. Таким образом, штамм бактерий или его производное и композиции по настоящему изобретению имеют действительное применение для превентивного или излечивающего лечения заболеваний, обусловленных изменениями иммунной системы, в частности аутоиммунных заболеваний и аллергий, заболеваний, связанных с иммунодефицитом, заболеваний, поражающих кожу, таких как акне, атопический дерматит.

Предпочтительно штаммы бактерий по изобретению, смеси (M) и композиции по настоящему изобретению способны положительно модулировать воспалительный путь и, следовательно, соотношение между воспалительными цитокинами и противовоспалительными цитокинами. В частности, штаммы бактерий по

изобретению, смеси (М) по настоящему изобретению и композиции по настоящему изобретению способны уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, предпочтительно IL-6, IL-15, IL-12 и TNF- $\alpha$ , и/или увеличивать продукцию противовоспалительных цитокинов, предпочтительно IL-10.

Таким образом, в одном воплощении настоящего изобретения штаммы бактерий по изобретению, смеси (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) и композиции по изобретению предназначены для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения заболеваний, или симптомов, или расстройств, вызванных или обусловленных/сопровождающихся увеличением содержания провоспалительных цитокинов и/или уменьшением содержания противовоспалительных цитокинов, предпочтительно заболеваний, поражающих: двигательную систему (мышечную и скелетную систему), пищеварительную систему, мочеполовую систему (мочевыводящую систему и половую систему), дыхательную систему, систему покровов тела, иммунную систему и систему кровообращения.

В одном воплощении штаммы бактерий по изобретению, указанные смеси (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или указанные композиции по изобретению предназначены для применения в способе превентивного или излечивающего лечения воспалительных скелетно-мышечных, ревматологических, воспалительных суставных и/или послеоперационных воспалительных заболеваний, предпочтительно для применения в способах лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, в частности остеоартрита колена и остеоартрита суставов в целом.

Объект настоящего изобретения образует способ превентивного или излечивающего лечения заболеваний, расстройств или симптомов желудочно-кишечного тракта, в частности функциональных или воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, предпочтительно СРК (запора, диареи, чередования запора и диареи, неклассифицированного СРК) или ВЗК, который обеспечивает введение терапевтически эффективного количества одной из смесей (М) по изобретению или композиций по изобретению, содержащих одну из указанных смесей (М) по изобретению, нуждающемуся в этом субъекту.

С целью уточнения, чтобы достичь цели настоящего изобретения, компоненты (или активные компоненты) смеси (М) по изобретению, такие как штаммы бактерий по

настоящему изобретению, можно вводить по отдельности (предпочтительно в рамках временного интервала от 30 минут до 60 минут) и в любом порядке, но предпочтительно штаммы бактерий вводят субъекту одновременно, еще более предпочтительно в одной композиции, для получения более быстрого эффекта и простоты введения. При введении компонентов (или активных компонентов) смеси (М) по изобретению, таких как штаммы бактерий, в одной композиции указанная одна композиция соответствует композиции по настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения выражение «субъекты» используют для указания субъектов-людей или субъектов-животных (например, домашних питомцев, таких как собаки или кошки, или других млекопитающих). Предпочтительно композиции по изобретению предназначены для применения в способах лечения для субъектов-людей.

Если не указано иное, выражение «композиция, или смесь, или другое, содержащие компонент в количестве, содержащемся в диапазоне от х до у» используют для указания на то, что указанный компонент может присутствовать в композиции, или смеси, или экстракта, или другого во всех количествах, находящихся в указанном диапазоне, даже включая, если не уточнено, крайние значения этого диапазона.

Выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству композиции, смеси и/или штамма бактерий, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у млекопитающего или человека, рассматриваемого и определяемого индивидом, исследователем, ветеринарным врачом, врачом или другим клиническим или медицинским работником.

В контексте настоящего изобретения термин «новый пищевой продукт» используется в значении согласно Регламенту ЕС 2015/2283 от 25.11.2015.

Воплощения (FR№) настоящего изобретения представлены ниже.

FR1. Композиция, содержащая смесь М, содержащую или альтернативно состоящую из:

- штамм бактерий, идентифицированный как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (или BbfBS01) и депонированный Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 32708 4 декабря 2017 г. компанией Sofar S.p.A., или его производное; и

- по меньшей мере один штамм бактерий, выбранный из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из:

- штамм бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium breve* BbIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33231 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium breve* BbIBS02 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33232 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BIIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33233 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33234 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

и их смесей;

и возможно указанная композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического качества.

FR2. Композиция согласно FR1, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (или BbfIBS01) DSM 32708 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232 или его производного,

- *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BIIBS01 DSM 33233 или его производного,

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234 или его производного.

FR3. Композиция согласно FR1 или FR2, где указанная смесь М дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный штамм бактерий, выбранный из группы В, содержащей или альтернативно состоящей из:

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> и депонированного в Национальной коллекции культур микроорганизмов института

Пастера в Париже под номером доступа CNCM I-1572 5 мая 1995 г. компанией SOFAR S.p.A., и

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером доступа DSM 26760 15 мая 2017 г. компанией SOFAR S.p.A., или его производные.

FR4. Композиция согласно FR3, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (или BbIBS01) DSM 32708 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232 или его производного,

- *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 DSM 33233 или его производного,

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234 или его производного, и

- *Lactobacillus casei* DG® CNCM I-1572 или его производного.

FR5. Композиция согласно FR3, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (или BbIBS01) DSM 32708 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231 или его производного,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232 или его производного,

- *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01 DSM 33233 или его производного,

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234 или его производного, и

- *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ DSM 26760 или его производного.

FR6. Композиция согласно любому из FR 1–5, где указанная композиция приготовлена в виде лекарственной формы для перорального, подъязычного или трансбуккального, трансмукозального, местного, ректального, кожного или вагинального применения; предпочтительно она приготовлена в виде лекарственной формы для перорального применения.

FR7. Композиция согласно любому из FR 1–6, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства.

FR8. Композиция согласно любому из FR 1–6, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения функциональных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

FR9. Композиция согласно FR8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения функциональных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта, выбранных из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР), расстройств желудочно-кишечного тракта со слабовыраженными воспалительными состояниями.

FR10. Композиция согласно FR8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) по типу запора, либо синдрома раздраженного кишечника (СРК) по типу диареи, либо синдрома раздраженного кишечника (СРК) по типу чередования запора и диареи, либо синдрома раздраженного кишечника (СРК), неклассифицированного.

FR11. Композиция согласно любому из FR 1–6 для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

FR12. Композиция согласно FR8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта, выбранных из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), болезни Крона, язвенного колита, микроскопического колита, дивертикулеза и дивертикулита.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оценка эффективности комбинации 6 жизнеспособных штаммов бактерий в лечении пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК); многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами.

#### 1. Задачи исследования

Основная задача: оценить влияние комбинированной добавки из 6 штаммов-пробиотиков согласно изобретению (композиция 1) на кишечную микробиоту пациентов, страдающих СРК.

-- Дополнительные задачи

1. Оценить влияние композиции 1 на симптомы СРК;
2. Оценить влияние композиции 1 на боль/дискомфорт в области живота;
3. Оценить влияние композиции 1 на ежедневный ритм опорожнения кишечника пациента, страдающего СРК;
4. Оценить влияние композиции 1 на проницаемость кишечника;
5. Оценить извлечение штаммов композиции 1 в образцах стула;
6. Оценить общее удовлетворение лечением;
7. Оценить изменение качества жизни пациентов;
8. Оценить прием резервного препарата.

Иными словами, цели исследования состоят в оценке:

- влияния комбинации 6 жизнеспособных штаммов бактерий (композиция 1 согласно настоящему изобретению) на абдоминальные симптомы у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК) без запора;
  - облегчения симптомов СРК;
  - ежедневной консистенции кала;
  - общего удовлетворения лечением;
  - качества жизни;
  - нарушения психологического состояния;
  - приема резервного препарата;
  - состава кишечной микробиоты и продуктов метаболизма (метаболомиков) и, следовательно, модификаций на уровне микробной экосистемы кишечника;
    - проницаемости кишечника;
    - извлечения штаммов из фекалий;
    - модификаций воспалительного пути.

Возможность анализа микробиоты в крови будет рассмотрена как поисковая задача для целей исследования.

## 2. Дизайн эксперимента

Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами.

Расчетный период набора участников в исследование будет составлять приблизительно 12 месяцев.

Пациентов будут набирать в исследование после подписания ими информированного согласия перед проведением любой процедуры исследования и после оценки критериев включения/невключения.

Для каждого участника будет запланировано 6 визитов исследования, каждый из которых будет проводиться в соответствии с требованиями, представленными в протоколе (см. Фиг. 1).

Визиты исследования будут проводиться в следующем порядке: на визите 0 (скрининг), на визите 1 (исходный уровень/начало 1-го периода исследования), на визите 2 (окончание 1-го периода исследования/начало периода вымывания), на визите 3 (окончание периода вымывания/начало 2-го периода лечения), на визите 4 (окончание 2-го периода вымывания) и на визите 5 (окончание исследования).

Участники будут набраны в исследование на визите скрининга и вступят в 1-ю неделю периода скрининга.

Таким образом, в случае пригодности для включения в исследование они будут назначены в группу лечения (композиция 1/плацебо или плацебо/композиция 1) путем рандомизации. Каждому участнику будет предоставлен активный препарат (композиция 1) или плацебо на 4 недели; после 4-недельного периода вымывания каждый участник вступит по второй период лечения еще на 4 недели. После визита 4 (окончание исследования) пациенты вступят в четырехнедельную фазу последующего наблюдения до визита окончания исследования (визит 5).

Каждый участник будет принимать 1 пакетик-саше активного препарата (композиция 1) или плацебо один раз в сутки в течение 4 недель.

Таким образом, можно идентифицировать две последовательности лечения:

- Последовательность 1 (E-P): пациенты, которые получали композицию 1 (E) в первом периоде лечения и плацебо (P) во втором.

- Последовательность 2 (P-E): пациенты, которые получали плацебо (P) в первом периоде лечения и композицию 1 (E) во втором.

### 3. Пациенты

Пациенты мужского или женского пола в возрасте не моложе 18 лет и не старше 65 лет, которым был поставлен диагноз СРК без запора (см. ниже) в соответствии с Римскими критериями IV.

Диагностическим критерием СРК, выполняемым в течение предыдущих 3 месяцев при появлении симптомов по меньшей мере за 6 месяцев до постановки

диагноза, является рецидивирующая боль в области живота по меньшей мере 1 день в неделю, в сочетании с 2 или более из следующих критериев:

- 1) Относящихся к дефекации;
- 2) Связанных с изменением периодичности стула;
- 3) Связанных с изменением формы (внешнего вида) фекалий;

Пациенты с СРК без запора включают:

1) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д): более одной четверти (25%) актов опорожнения кишечника в форме фекалий типа 1 или 2 (Бристольская шкала);

2) СРК со смешанным ритмом опорожнения кишечника (СРК-С): более одной четверти (25%) актов опорожнения кишечника в форме фекалий типа 1 или 2 (Бристольская шкала) и более одной четверти (25%) актов опорожнения кишечника в форме фекалий типа 6 или 7 (Бристольская шкала).

#### 4. Критерии включения

- возраст не моложе 18 и не старше 65 лет.
- Положительный диагноз СРК без запора (ИБС-Д и ИБС-С, и мужчины, и женщины) согласно Римским критериям IV.
- Отрицательный результат колоноскопии, проведенной в течение 5 недель до визита скрининга, при возрасте пациента по меньшей мере 50 лет или при наличии у пациента одного из этих тревожных сигналов:

- 1) значимая зарегистрированная потеря массы тела за последние 6 месяцев; либо
- 2) проявление симптомов по ночам; либо
- 3) наличие рака толстой кишки в семейном анамнезе; либо
- 4) наличие примеси крови в фекалиях (за исключением крови от геморроя).

- Отрицательные результаты дополнительного соответствующего скрининга или консультаций, если целесообразно.

- Способность соблюдать протокол исследования.

#### 5. Критерии невключения

- Пациенты, страдающие СРК-З или СРК-Н согласно Римским критериям IV.
- Наличие любого соответствующего органического, системного или метаболического заболевания (в частности, значимые сердечные, почечные, неврологические, психиатрические, онкологические, эндокринологические, метаболические или печеночные заболевания в анамнезе) или отклонения значений лабораторных показателей от нормы, выявленные в течение вводного периода, которые

считают клинически значимыми на основании заданных значений (например, уровни показателей функции почек или печени, в 2 раза превышающие самые высокие референтные значения).

- Установленные органические заболевания кишечника, включая пищевые аллергии или воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез, инфекционный колит, ишемический колит, микроскопический колит).

- Ранее перенесенная серьезная операция на брюшной полости.

- Злокачественное новообразование любого типа с активным течением или злокачественное новообразование в анамнезе (допускаются пациенты с другими новообразованиями в клиническом анамнезе, которые были удалены хирургическим путем, и доказательства рецидива отсутствуют за последние пять лет до набора в исследование).

- Установленная непереносимость пищевого продукта без лечения.

- Подозрение на непереносимость лактозы, определенное на основании оценки анамнеза или, если целесообразно, лактозного дыхательного теста.

- Применение пробиотиков или местной/системной антибиотикотерапии за последний месяц.

- Периодическое или систематическое применение контактных слабительных средств.

- Беременные женщины или женщины репродуктивного возраста в отсутствие эффективных методов контрацепции.

- Неспособность соблюдать протокол исследования.

- Лечение любым экспериментальным лекарственным препаратом в течение предшествующих 30 дней.

- Недавнее употребление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическую зависимость в анамнезе.

- Наличие «красных» или «белых» сигналов согласно Римским критериям IV.

- *Психосоциальный опросник тревоги для функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.*

#### 6. Лечение

• Композиция 1 согласно настоящему изобретению содержит: *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup>, *Lactobacillus plantarum* LpIBS01, *Bifidobacterium breve* BbIBS01,

*Bifidobacterium breve* BbIBS02, *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BлIBS01, *Bifidobacterium bifidum* BbfIBS01= MIMBb23sg), 1 доза (капсула или пакетик-саше) в сутки в течение 4 недель (приблизительно  $30 \times 10^9$  КОЕ/доза, приблизительно  $5 \times 10^9$  КОЕ для каждого штамма бактерий).

- Композиция 2 (плацебо), неотличимая от композиции 1, одна капсула/пакетик-саше в сутки в течение 4 недель.

#### 7. Рандомизация

Пациенты, подходящие для набора в исследование, вступят в 1-недельную вводную фазу, а затем на визите 1 будут назначены путем рандомизации в соотношении 1:1 в группу лечения композицией 1 (композицией согласно изобретению) или эквивалентным препаратом, не содержащим бактерий (плацебо), такого же цвета и запаха один раз в сутки в течение 4 недель. Дизайн клинического исследования с вводной фазой, фазами лечения, перехода, лечения и последующего наблюдения представлен на Фиг. 1.

#### 8. Конечные точки

##### Основная конечная точка

Оценка изменений фекальной микробиоты по отношению к исходному уровню по показателям индексов микробного разнообразия ( $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразие), относительной таксономической численности и метаболитов.

##### Дополнительные конечные точки

1. Облегчение симптомов СРК, оцениваемое посредством балльной оценки по шкале тяжести симптомов СРК (IBS-SSS), определяемой по V1, V2, V3, V4 и V5;

2. Оценка ежедневной боли/дискомфорта в области живота, определяемая по стандартной 11-балльной числовой оценочной шкале (NRS) (от 0 = отсутствует до 10 = наихудшая возможная боль);

3. Оценка периодичности и консистенции ежедневного стула, определяемая по Бристольской шкале формы стула (BSFS);

4. Изменение проницаемости кишечника (образец крови) с оценкой уровней зонулина в сыворотке крови, цитруллина и PV-1 посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА);

5. Выявление штаммов, присутствующих в композиции 1, в образцах стула с использованием специфичных праймеров для количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР);

6. Общее удовлетворение лечением, оцениваемое посредством визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);

7. Оценка качества жизни, определяемая посредством *краткой формы из 12 пунктов* (SF-12) валидированного опросника состояния здоровья по шкале от 0 до 100;

8. Изменение приема резервных препаратов.

Конечные точки безопасности

9. Сбор данных о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях у пациентов с СРК во время исследования;

10. Сопутствующие препараты во время исследования.

Поисковая конечная точка

Оценка изменений микробиоты крови по отношению к исходному уровню по показателям индексов микробного разнообразия ( $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразия), относительной таксономической численности.

9. Популяция для анализа и вопросы статистики

- Популяция полного анализа (FAS): состоит из всех рандомизированных пациентов.

- Популяция анализа безопасности: состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и имеющих по меньшей мере одну оценку безопасности после исходного уровня.

- Популяция по протоколу (PP): состоит из всех рандомизированных пациентов, завершивших исследование без каких-либо значимых нарушений протокола.

- Популяция пациентов, намеренных лечиться (intent-to-treat, ИТТ): состоит из всех рандомизированных пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и имеющих по меньшей мере одну оценку эффективности после исходного уровня.

Будет проведено описательное сравнение основной конечной точки исследования между двумя группами исследования (композиция 1 и плацебо). Соответствующий инференциальный анализ будет проведен исключительно в поисковых целях.

Как правило, все переменные будут проанализированы описательно в отношении группы лечения и визита (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум для непрерывных переменных после контроля нормальности распределения посредством теста Колмогорова – Смирнова,

распределение частоты для категориальных переменных). Все анализы будут подробно описаны в Плане статистического анализа (ПСА), который будет завершен версией 1.0 до даты прекращения сбора данных (DBL). Подробные данные по безопасности и переносимости будут включать (по меньшей мере) физикальные обследования, основные показатели жизнедеятельности, лабораторные данные и нежелательные явления.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Композиция, содержащая

смесь М, содержащую или альтернативно состоящую из:

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg и депонированного в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)) под номером депонирования DSM 32708 4 декабря 2017 г. компанией Sofar S.p.A.; и

- по меньшей мере одного штамма бактерий, выбранного из группы А, содержащей или альтернативно состоящей из:

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium breve* BbIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33231 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium breve* BbIBS02 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33232 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Bifidobacterium animalis* подвида *lactis* BIIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33233 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 и депонированного в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером депонирования DSM 33234 31 июля 2019 г. компанией Sofar S.p.A.,  
и их смесей;

и возможно указанная композиция содержит по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического качества.

2. Композиция по п. 1, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (о BbfIBS01) DSM 32708,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232,

- *Bifidobacterium animalis* подвида *lactis* BIIBS01 DSM 33233, и

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234.

3. Композиция по п. 1 или 2, где указанная смесь М дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный штамм бактерий, выбранный из группы В, содержащей или альтернативно состоящей из:

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> и депонированного в Национальной коллекции культур микроорганизмов института Пастера в Париже под номером доступа CNCM I-1572 5 мая 1995 г. компанией SOFAR S.p.A., и

- штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> и депонированный в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) под номером доступа DSM 26760 15 мая 2017 г. компанией SOFAR S.p.A.

4. Композиция по п. 3, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (о BbFIBS01) DSM 32708,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232,

- *Bifidobacterium animalis* подвида *lactis* BbIBS01 DSM 33233,

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234, и

- *Lactobacillus casei* DG<sup>®</sup> CNCM I-1572.

5. Композиция по п. 3, где указанная смесь М содержит или альтернативно состоит из штаммов бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb23sg (о BbFIBS01) DSM 32708,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS01 DSM 33231,

- *Bifidobacterium breve* BbIBS02 DSM 33232,

- *Bifidobacterium animalis* подвида *lactis* BbIBS01 DSM 33233,

- *Lactobacillus plantarum* LpIBS01 DSM 33234, и

- *Lactobacillus paracasei* LPC-S01<sup>™</sup> DSM 26760.

6. Композиция по любому из п. п. 1–5, приготовленная в виде лекарственной формы для перорального, подъязычного или трансбуккального, трансмукозального, местного ректального, местного кожного или местного вагинального применения; предпочтительно указанная композиция приготовлена в виде лекарственной формы для перорального применения.

7. Композиция по любому из п. п. 1–6 для применения в качестве лекарственного средства.

**8.** Композиция по любому из п. п. 1–6 для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения функциональных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

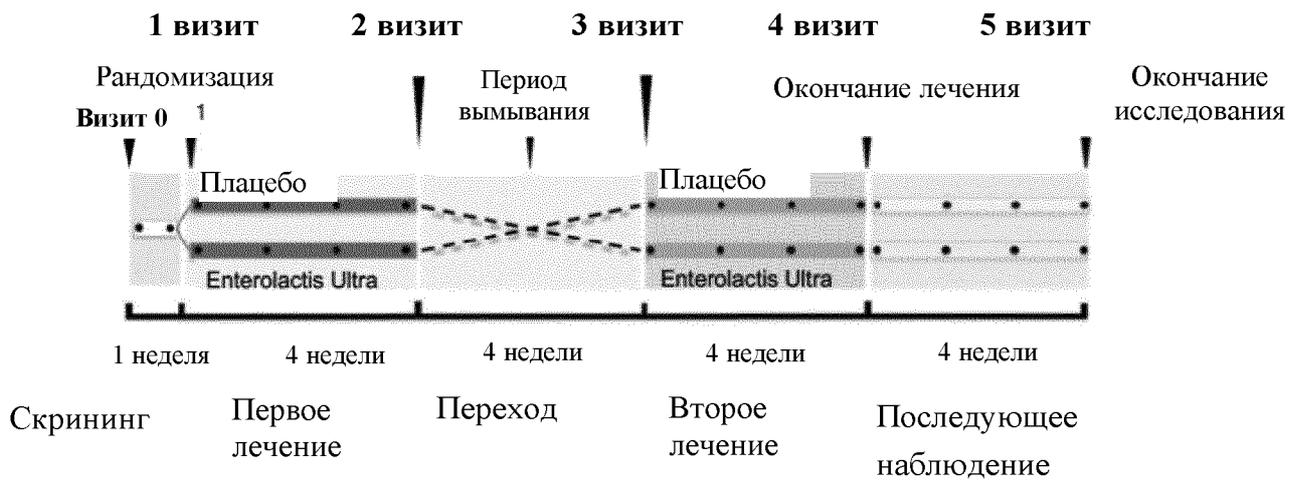
**9.** Композиция по п. 8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения функциональных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта, выбранных из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: синдрома раздраженного кишечника (СРК), диспепсии, изжоги, расстройств пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР), расстройств желудочно-кишечного тракта со слабовыраженными воспалительными состояниями.

**10.** Композиция по п. 9, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) с запором, либо синдрома раздраженного кишечника (СРК) с диареей, либо синдрома раздраженного кишечника (СРК) с чередованием запора и диареи, либо неклассифицированного синдрома раздраженного кишечника (СРК).

**11.** Композиция по любому из п. п. 1–6 для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

**12.** Композиция по п. 11, предназначенная для применения в способе превентивного и/или излечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта, выбранных из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, дивертикулеза, дивертикулита, *Helicobacter pylori*, пептической язвы или язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки; предпочтительно выбранных из хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), болезни Крона, неспецифического язвенного колита, микроскопического колита, дивертикулеза и дивертикулита.

Штаммы бактерий, их композиции и применения  
для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта



Фиг. 1