

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047195**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.20

(21) Номер заявки
202290606

(22) Дата подачи заявки
2020.09.21

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

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

(31) 102019000016811

(32) 2019.09.20

(33) IT

(43) 2022.06.23

(86) PCT/IB2020/058769

(87) WO 2021/053636 2021.03.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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., Игнагьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) MARIA JOSE SAEZ-LARA ET AL. "The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials", BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL, vol. 2015, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 1-15, XP055677451, ISSN: 2314-6133, DOI: 10.1155/2015/505878, the whole document

VALENTINO LE NOCI ET AL. "Modulation of Pulmonary Microbiota by Antibiotic or Probiotic Aerosol Therapy: A Strategy to Promote Immunosurveillance against Lung Metastases", CELL REPORTS, vol. 24, no. 13, 25 September 2018 (2018-09-25), pages 3528-3538, XP055676264, US ISSN: 2211-1247, DOI: 10.1016/j.celrep.2018.08.090, page 3533 - page 3535

(57) 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 *B. breve* BbFIBS01 (DSM 33231), *B. breve* BbFIBS02 (DSM 33232), *B. animalis* подвида *lactis* BbFIBS01 (DSM 33233) и *L. plantarum* LpFIBS01 (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, 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).

B1

047195

047195 B1

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* M1MBb23sg 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 линаклотида, 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 антихолинэргические/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 BbIBS01 (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® (CNCM I-1572) и *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (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 (метаболомиков), таких как, например, свободные аминокислоты и биогенные амины;

положительную модуляцию воспалительного пути, например, со снижением содержания провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и/или IL-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 (М) 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

Фигура: 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* BbIBS01, 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 BbIBS01, или *B. animalis* подвид *lactis* BbIBS01 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 (постпробиотиков) 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* BbIBS01 (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* BbIBS01 (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® (CNCM I-1572), штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760) и их смеси.

Штамм бактерий, идентифицированный как *Lactobacillus casei* DG® (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® или *L. casei* DG® CNCM I-1572 или (II.i)); первоначально этот штамм был назван *Lactobacillus casei* DG® подвид *casei*; впоследствии его классификация была изменена на *Lactobacillus paracasei* DG® 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® CNCM I-1572 или *Lactobacillus paracasei* DG® CNCM I-1572.

Штамм бактерий, идентифицированный как *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™, 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™ DSM 26760.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (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® (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* M1MBb23sg (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™ (DSM 26760) или его производные (т.е. смесь (III)+(М)+(II.ii), 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* M1MBb23sg (DSM 32708) и по меньшей мере одного или более штаммов бактерий, выбранных из группы А, смесь (М) по изобретению дополнительно содержит штамм бактерий (II.1) *Lactobacillus casei* DG® (CNCM I-1572) и штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760), или их производные (т.е. смесь (III)+(М)+(II.i)(II.ii), где М может представлять собой М.1, М.2, М.3 или М.4).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению содержит штамм бактерий, выбранный из группы А (или группы смесей М.1), как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (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)+ М.1+(II.i)).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению содержит два штамма бактерий, выбранных из группы смесей М.2, как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (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.ii) и (I.iv) и (II.i); сокращенно смесь (III)+М.2+(II.i)).

В соответствии с одним аспектом изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) по изобретению содержит три штамма бактерий, выбранных из группы смесей М.3, как определено в настоящем изобретении, и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (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)+М.3+(II.i)).

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) 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* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (CNCM I-1572) или их производные (сокращенно смесь (III)+М.4+(II.i)).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) 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* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760) или их производные (сокращенно смесь (III)+М.4+(II.ii)).

В одном воплощении настоящего изобретения, кроме штамма бактерий (III) *Bifidobacterium bifidum* M1MBb23sg (DSM 32708), указанная смесь (М) 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* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и штамм бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (CNCM I-1572) и штамм бактерий ((II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (DSM 26760) или их производные (сокращенно смесь (III)+М.4+(II.i)+(II.ii)).

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

Объект настоящего изобретения образует композиция (сокращенно композиция по изобретению), включающая смесь (М), 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* BbIBS01 (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® (CNCM I-1572) и штамма бактерий (II.ii) *Lactobacillus paracasei* S01 (DSM 26760), такую как смесь (III)+M+(II.i), либо смесь (III)+M+(II.ii), либо смесь (III)+M+(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® (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 (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.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 (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® (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+(III)) 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® (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® (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 M.3, как определено в настоящем изобретении, и штамма бактерий (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (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® (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™ (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® (CNCM I-1572) и (II.ii) *Lactobacillus paracasei* LPC-S01™ (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 1×10^6 КОЕ до 1×10^{12} КОЕ, предпочтительно от 1×10^7 КОЕ до 1×10^{11} КОЕ, более предпочтительно от 1×10^8 КОЕ до 1×10^{10} КОЕ, например 1×10^9 КОЕ, по отношению к суточному приему (КОЕ: колониеобразующая единица).

В предпочтительном воплощении смесь (III)+M.4, или (III)+M.4+(III), 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 1×10^6 КОЕ до 1×10^{12} КОЕ, предпочтительно от 1×10^7 КОЕ до 1×10^{11} КОЕ, более предпочтительно от 1×10^8 КОЕ до 1×10^{10} КОЕ, например 1×10^9 КОЕ, по отношению к суточному приему.

Предпочтительно в смеси (III)+M.2 о (III)+M.1+(II.i) или (III)+M.1+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1, в смеси (III)+M.3, или (III)+M.2+(II.i), или (III)+M.2+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1, в смеси (III)+M.4, или (III)+M.3+(III.i), или (III)+M.3+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1:1, в смеси (III)+M.4+(II.i) или (III)+M.4+(II.ii) штаммы бактерий содержатся в соотношении 1:1:1:1:1:1, в смеси (III)+M.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 (M) по изобретению (предпочтительно (III)+M4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.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 парабактериоцидов, и/или постбиотиков, и/или лизированных и/или тиндализованных 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 B, C, D, E, 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), солибулизаторы, 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* подвид *lactis* BbIBS01 (DSM 33233) и (I.iv) *L. plantarum* LpIBS01 (DSM 33234) и (II.i) *Lactobacillus casei* DG® (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 (М) по изобретению (предпочтительно (III)+M.4, либо (III)+M.4+(II.i), либо (III)+M.4+(II.ii)) или композиции по изобретению предназна-

чены 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 (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 качестве иммуномодулирующих агентов (способных к модулированию иммунной системы) и/или иммуностимуляторов у субъекта, которому их вводят. Таким образом, штаммы 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 (М) 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- α , 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, содержащее компонент в количестве, содержащемся в диапазоне от x до y" 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, ветери-

нарным 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 BbflBS01) 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:

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* подвид *lactis* BlIBS01 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 BbflBS01) 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* BlIBS01 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® 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 BbflBS01) 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* BlIBS01 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 BbflBS01) 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* BlIBS01 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 лекарст-

венного средства.

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

FR9. Композиция согласно FR8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или лечивающего 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 лечивающего 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 лечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

FR12. Композиция согласно FR8, предназначенная для применения в способе превентивного и/или лечивающего 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 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-3 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 значения (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®, *Lactobacillus plantarum* LpIBS01, *Bifidobacterium breve* BbIBS01,

Bifidobacterium breve BbIBS02, *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* BbIBS01, *Bifidobacterium bifidum* BbIBS01 = MIMBb23sg), 1 доза (капсула или пакетик-саше) в сутки в течение 4 недель (приблизительно 30×10^9 КОЕ/доза, приблизительно 5×10^9 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 (α - и β -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, цитрулина и PV-1 посредством твердофазного иммуоферментного 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 (α - и β -разнообразие), 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 исследу-

дование 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) физические обследования, основные показатели жизнедеятельности, лабораторные данные и нежелательные явления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь М, 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, 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* подвид *lactis* BbIBS01 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;

где указанная композиция содержит, по меньшей мере, одну добавку и/или эксципиент фармацевтического качества.

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

Bifidobacterium bifidum MIMBb23sg (о BbIBS01) DSM 32708,

Bifidobacterium breve BbIBS01 DSM 33231,

Bifidobacterium breve BbIBS02 DSM 33232,

Bifidobacterium animalis подвид *lactis* BbIBS01 DSM 33233, и

Lactobacillus plantarum LpIBS01 DSM 33234.

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

штамма бактерий, идентифицированного как *Lactobacillus casei* DG 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.

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

Bifidobacterium bifidum MIMBb23sg (о BbIBS01) DSM 32708,

Bifidobacterium breve BbIBS01 DSM 33231,

Bifidobacterium breve BbIBS02 DSM 33232,

Bifidobacterium animalis подвид *lactis* BbIBS01 DSM 33233,

Lactobacillus plantarum LpIBS01 DSM 33234, и где композиция дополнительно содержит штамм

Lactobacillus casei DGCNCM I-1572.

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

Bifidobacterium bifidum MIMBb23sg (о BbIBS01) DSM 32708,

Bifidobacterium breve BbIBS01 DSM 33231,
 Bifidobacterium breve BbIBS02 DSM 33232,
 Bifidobacterium animalis подвид lactis BbIBS01 DSM 33233,
 Lactobacillus plantarum LpIBS01 DSM 33234, и
 где композиция дополнительно содержит штамм
 Lactobacillus paracasei LPC-S01DSM 26760.

6. Композиция по любому из пп.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. Применение композиции по любому из пп.1-6 в качестве лекарственного средства.

8. Применение по п.7, где указанная композиция предназначена для превентивного и/или излечивающего лечения функциональных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

9. Применение по п.8, где указанная композиция предназначена для 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. Применение по п.9, где указанная композиция предназначена для 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. Применение по п.7, где указанная композиция предназначена для превентивного и/или излечивающего лечения воспалительных заболеваний, расстройств и/или симптомов желудочно-кишечного тракта.

12. Применение по п.11, где указанная композиция предназначена для 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.

