



No. 16-084068- -00000-0000

Fecha: 2016-04-05 09:19:41 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO EMPLEO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE MICROORGANISMOS

PARA AUMENTAR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ACIDO BUTIRICO, ACIDO FOLICO O NIACINA

Y/O DISMINUIR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ACIDO SUCCINICO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SOFAR S.P.A.

DOMICILIO Vía Firenze 40, I - 20060 Trezzano Rosa (Milano)
Italia

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTA D.C., 2016



No. 16-084068- -00000-0000

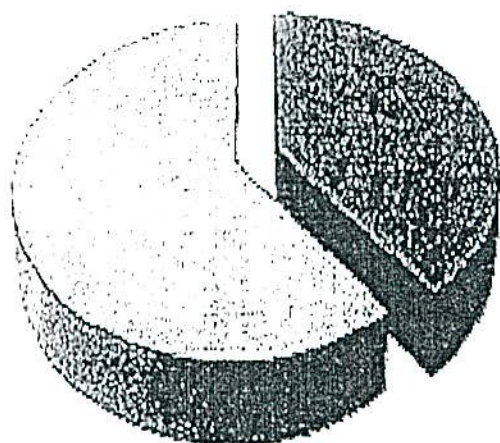
Fecha: 2016-04-05 09:19:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

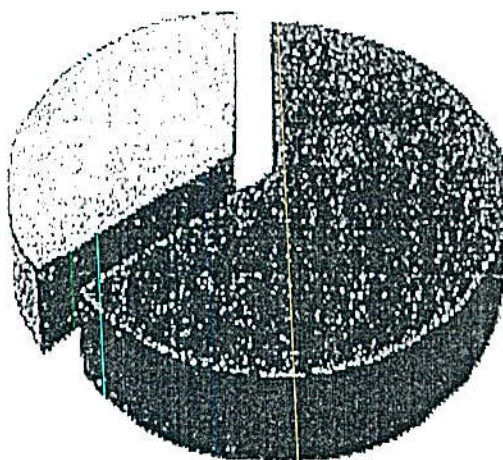
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2014/064285	Fecha: Septiembre 5, 2014
Publicación Internacional No.		WO 2015/033305 A1	Fecha: Marzo 12, 2015
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
EMPLEO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE MICROORGANISMOS PARA AUMENTAR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ACIDO BUTIRICO, ACIDO FOLICO O NIACINA Y/O DISMINUIR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ACIDO SUCCINICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 35/74 (2015.01), AG1P 1/00 (2006.01)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. SOFAR S.P.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN Vía Firenze 40 CIUDAD: I-20060 Trezzano Rosa (Milano) DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA Italia		No. TELÉFONO CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O Italia LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDA
1. BIFFI		- Andrea	- Italiana
2. ROSSI		- Ruggero	- Italiana
3. FIORE		- Walter	- Italiana
4. GUGLIELMETTI		- Simone Domenico	- Italiana
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Italia		- Urganò (bergamo)	Via Mulino Vecchio 146
2. Italia	- -	- Milán.	Via Federico Engels 1
3. Italia	-	- Trezzano Rosa (milano)	Via Giuseppe Rossini 12
4. Italia	- -	- Milán.	Via Cima Otto e Camillo 23
5.	-		
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.			
9	REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CASTILLO BONILLA	JERONIMO	C.C. 79.462.057 T.P. 104167	
DIRECCIÓN Calle 93ª No. 14 – 17 Oficina 311 CIUDAD Bogotá D.C. PAÍS Colombia		No. TELÉFONO 236 34 93 / 236 34 09 CORREO info@pcastillopineda.com ELECTRÓNICO No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIÓN(ES) DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Italia 2. 3.		CÓDIGO PAÍS - IT	(31) NÚMERO MI2013 A001467	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) -2013/09/06
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Si aplica, debe aportar los soportes de acuerdo a lo que se indica en el numeral 18 - Documentos que acompañan la solicitud				
14	RESUMEN			
<u>RESUMEN</u> La presente invención se refiere al empleo de una composición que comprende bacterias para aumentar la producción intestinal de ácido butírico, ácido fólico o niacina y/o para disminuir la producción intestinal de ácido succínico. Además, la presente invención se refiere al empleo de dicha composición para el tratamiento y/o la prevención de una condición patológica intestinal dependiente del butirato y/o del succinato. En particular, para el tratamiento y/o la prevención de inflamación intestinal, diarrea, colitis ulcerosa o colopatías intestinales.				

Before tr. A



After tr. A



☒ Coprococcus ☐ Blautia

16	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
----	--	----	-------

17	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)
----	---

[Handwritten signature]

18	DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD
----	---------------------------------------

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☐ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 12
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 8
4. ☐ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. Reducción de tasas
Micro, pequeñas o medianas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.
- Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
- Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar
14. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA & ASOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

COLOMBIA

Poder General

(1)
SOFAR S.P.A.

Domiciliado en (2)
20060 Trezzano Rosa (Milano), Italia

Nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA y/o Dr. ALVARO CASTILLO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, acciones de cancelación contra Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de Registro de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.
Dado y firmado en (3)

Procura

(1)
SOFAR S.P.A.

Domiciliado in (2) Via Firenze 40
20060 Trezzano Rosa (Milano), Italia

nomina con la presente Dott. JERONIMO CASTILLO BONILLA e/o Dott. XIMENA BONILLA PEREIRA e/o Dott. ALVARO CASTILLO GRAU, , Calle 93A N° 14-17 Office 311, Bogotá, Colombia suoi rappresentanti con la facoltà speciale, ampia e sufficiente ad ottenere dagli uffici e dalle autorità Colombiane, amministrative, giudiziarie e di polizia, in prima o seconda istanza, brevetti di invenzione, registrazione di marchi, di modelli e disegni industriali, di nomi commerciali ed insegne, come pure cessioni, estensioni, rinnovi, cambiamenti di nome, registrazione di licenze di sfruttamento e di licenze di uso riferentisi a quanto sopra, dando facoltà di compiere di fronte a dette autorità tutti i passi necessari per gli scopi indicati, depositare domande, presentare descrizioni, correzioni, proteste, dichiarazioni, appelli e reclami, richiedere l'applicazione di misure precauzionali, di accettare in sua vece e rappresentanza la cessione di diritti di invenzione e titoli di invenzione che possa assergli fatta da qualunque persona, di pagare tutte le tasse, quote e pagamenti prescritti dalla legge, di ricevere tutti i documenti e titoli e di accusarne ricevuta; di compiere quanto altro necessario, rinunciare e compiere in fatto ogni altra azione che sia giudicata necessaria per la salvaguardia dei nostri interessi, e qualora vengano presentate opposizioni interposti come attore e convenuto, con tutte le facoltà legalmente richieste. Questa procura comprende la facoltà di accettare, rinunciare, ottenere compromessi e transazioni, sostituire in tutto o in parte, revocare sostituzioni, ricevere notifiche e nominare avvocati per scopi extra giudiziali o giudiziali.

Dado e suscritto in (3)

March 3, 2016
BIFFI Andrea, CEO



LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA & ASSOCIATES
P.O BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

Power with Assignment

The undersigned

- Simone Domenico, GUGLIELMETTI, domiciled at Via Cima Otto e Camillo 23, 20134 Milano, Italia
- Ruggero ROSSI, domiciled at Via Federico Engels 1, 20153 Milano, Italy
- Walter FIORE, domiciled at Via Giuseppe Rossini 12, 20060 Trezzano Rosa (Milano), Italy
- Andrea BIFFI, domiciled at Via Mulino Vecchio 146, 24059 Ugnano (Bergamo), Italy

hereby appoints JERÓNIMO CASTILLO BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA and/or ALVARO CASTILLO GRAU domiciled at Calle 93A N° 14-17 of Bogotá, Colombia, conjointly, alternatively or indistinctly as attorneys with special and sufficient powers to apply and obtain from the competent offices and authorities of Colombia Patent of Invention for

USE OF A COMPOSITION COMPRISING MICROORGANISMS TO INCREASE THE INTESTINAL PRODUCTION OF BUTYRIC ACID, FOLIC ACID OR NIACIN AND/OR DECREASE THE INTESTINAL PRODUCTION OF SUCCINIC ACID, Corresponding to International Appln: PCT/IB2014/064285

to be issued in the name of

SOFAR S.P.A.

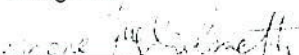
domiciled at Via Firenze 40, 20060 Trezzano Rosa (Milano), Italy

to whom assignment has been made of all right and title of said Patent for the territory Colombia without any restriction.

The assignee also signs these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorizes the said attorneys to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purpose above stated; to make petitions, declarations and claims and to use all means which said attorneys shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituent.

Signatures

Assignors


Simone Domenico Guglielmetti


Ruggero Rossi


Walter Fiore


Andrea Biffi

Assignee


by SOFAR S.P.A.
Andrea BIFFI, CEO

DESCRIPCIÓN

EMPLEO DE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE MICROORGANISMOS PARA AUMENTAR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ÁCIDO BUTÍRICO, ÁCIDO FÓLICO O NIACINA Y/O DISMINUIR LA PRODUCCIÓN INTESTINAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO.

La presente invención se refiere al empleo de una composición que comprende bacterias para aumentar la producción intestinal de ácido butírico, ácido fólico o niacina y/o para disminuir la producción intestinal de ácido succínico.

Además, la presente invención se refiere al empleo de dicha composición para el tratamiento y/o la prevención de una condición patológica dependiente del butirato y/o del succinato intestinal, en particular para el tratamiento y/o la prevención de inflamación del intestino, diarrea, colitis ulcerosa o colopatía intestinal.

La microbiota intestinal, también conocida con el término ahora obsoleto de flora intestinal, es la totalidad de microorganismos, que preponderantemente se compone de bacterias, residentes en el intestino y en simbiosis con el cuerpo del huésped.

La microbiota intestinal es un ecosistema muy complejo y la condición de equilibrio entre los diferentes microorganismos que componen la microbiota intestinal es fundamental para asegurar la salud y el bienestar corporal, puesto que la microbiota condiciona de modo significativo el desarrollo y la homeostasis de la mucosa intestinal del individuo huésped.

En otros términos, la microbiota intestinal representa

un órgano verdaderamente dicho. En efecto, las modificaciones cualitativas y/o cuantitativas de la microbiota intestinal de un individuo, o denominada disbiosis o disbacteriosis, puede dar lugar a pérdida de la homeostasis intestinal, que a su vez puede condicionar la etiopatogénesis de un gran número de patologías.

A los fines del tratamiento de una condición de disbiosis intestinal, o, de todos modos, con el cometido de mantener la homeostasis de la microbiota intestinal, a menudo las personas toman sustancias definidas probióticas, o según la definición de la Organización para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (en inglés FAO/WHO), "microorganismos vivos que, cuando vienen suministrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped". Análogamente, también ha sido demostrada la eficacia de los paraprobióticos para la salud; los mismos vienen definidos como "células microbianas no vitales (intactas o rotas) o extractos celulares brutos que, cuando vienen suministrados en cantidades adecuadas (oralmente o por vía tópica), confieren beneficios a la salud del huésped" (Taverniti y Guglielmetti, 2011).

Queda claro que las actividades beneficiosa de un microorganismo variarán en función de su composición y, en efecto, a menudo se trata de actividades específicas de la cepa.

En base a las consideraciones anteriores, sigue existiendo la necesidad de determinar potenciales nuevos efectos de promoción de salud y/o terapéuticos de los microorganismos, en particular los incluidos en un probiótico o en un paraprobiótico, para ampliar sus

aplicaciones de empleo.

Por ejemplo, en el sector sigue existiendo una gran necesidad de identificar microorganismos capaces de modular la cantidad de sustancias intestinales que son sumamente beneficiosas y terapéuticas para el cuerpo, como por ejemplo ácido butírico, ácido fólico y ácido nicotínico.

El ácido butírico es un ácido graso de cadena corta que se forma fisiológicamente en el colon de los humanos como consecuencia de la fermentación de fibra dietética mediante la microbiota.

El ácido butírico es la principal fuente de energía para las células del colon (coloncitos) y, por ende, es un nutriente esencial para el cuerpo humano.

A nivel intestinal, el ácido butírico desempeña varias e importantes funciones, por ejemplo: estimula el recambio y la maduración fisiológica de coloncitos; juega un papel clave en el mantenimiento de la integridad de la mucosa y en procesos de reparación de lesiones intestinales; estimula la reabsorción de agua y sodio en el colon; y contribuye a bajar el pH intestinal, creando un ambiente que es desfavorable al desarrollo de bacterias patógenas.

Un déficit de ácido butírico puede provocar, en los humanos, colitis inflamatoria.

También el ácido succínico es un ácido orgánico de cadena corta, del tipo bicarboxílico. Es considerado ulcerogénico y puede provocar graves daños a la mucosa. Por lo tanto, un aumento de la cantidad de ácido succínico (succinato) es peligroso para la salud humana.

El ácido fólico (vitamina B9, vitamina M o folacina) es una vitamina muy importante para toda la población, en

particular para adultos de más de 50 años de edad y en mujeres en edad fértil, porque interviene (directamente o, la mayor parte de las veces, disminuyendo los niveles de plasma de homocisteína) en muchos procesos vitales como por ejemplo síntesis, reparación y metilación de de ADN (en inglés DNA).

Un déficit de ácido fólico puede conducir a anemia macrocítica, que puede ser acompañada de leucopenia y trombocitopenia, alteraciones en piel y mucosa y afecciones gastrointestinales (malabsorción y diarrea).

La niacina (vitamina PP o vitamina B3), es decir ácido nicotínico y nicotinamida, es importante porque, entre otras cosas, es el componente esencial de las coenzimas NAD y NADH y un déficit de la misma provoca una patología conocida como pellagra. Generalmente esta patología tiene inicio con problemas en el sistema gastrointestinal, a lo que luego se agrega una dermatitis fotosensibilizante, trastornos mentales con cansancio, depresión y trastornos de la memoria.

La presente invención satisface las necesidades de la técnica conocida descrita con anterioridad con una composición que comprende microorganismos, preferentemente bacterias del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, capaces de aumentar (directa e/o indirectamente), en un individuo que la toma, la producción intestinal de ácido butírico, ácido fólico, niacina y/o sus sales.

Asimismo, la parte Solicitante ha hallado, de manera totalmente inesperada, que una composición que comprende microorganismos, preferentemente del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, es capaz de disminuir (directa e/o indirectamente) la producción intestinal de ácido succínico y/o sus sales.

Por lo tanto, la composición de la presente invención es sumamente ventajosa para el tratamiento y/o la prevención de condiciones patológicas intestinales que dependen del butirato y/o del succinato.

Otras ventajas de la presente invención se pondrán aún más de manifiesto a partir de la descripción detallada que sigue y a partir de los ejemplos que, de todos modos, se presenta exclusivamente a título ilustrativo y, por ende, no limitativo.

Para permitir un mejor entendimiento de la descripción detallada, a este documento se han adjuntado las figuras de 1 a 4:

- la figura 1.1 muestra el resultado del análisis estadístico que demuestra el aumento de la población bacteriana del género *Coprococcus* antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención (A) y su disminución, por el contrario, antes y después del tratamiento con el placebo (B);
- la figura 1.2 muestra el resultado del análisis estadístico que demuestra la disminución de la población bacteriana del género *Blautia* antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención (A) y su aumento, por el contrario, antes y después del tratamiento con el placebo (B);
- la figura 2.1 muestra el aumento de la población bacteriana del género *Coprococcus* (gris oscuro) y la disminución de la población bacteriana del género *Blautia* (gris claro) antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención;
- la figura 2.2 muestra el aumento en porcentaje de la

población bacteriana del género *Coprococcus* (gris oscuro) y la disminución en porcentaje de la población bacteriana del género *Blautia* (gris claro) antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención (A) y la disminución en porcentaje de la población bacteriana del género *Coprococcus* (gris oscuro) y el aumento en porcentaje de la población bacteriana del género *Blautia* (gris claro) antes y después del tratamiento con el placebo (B);

- la figura 3 muestra el resultado del análisis estadístico que demuestra el incremento en el metabolismo de ácido nicotínico antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención y su disminución antes y después del tratamiento con el placebo;
- la figura 4 muestra el resultado del análisis estadístico que demuestra el aumento en la biosíntesis de ácido fólico antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención y la falta de toda modificación, por el contrario, antes y después del tratamiento con el placebo.

La presente invención se refiere al empleo de una composición que comprende microorganismos, preferentemente al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, para aumentar la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido butírico y/o sus sales, y/o ácido fólico y/o sus sales, y/o niacina y/o sus sales y/o para disminuir la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido succínico y/o sus sales.

En el contexto de la presente invención, producción

intestinal significa la liberación hacia el ambiente de una molécula cualquiera producida por el metabolismo primario o secundario por parte de cualquier microorganismo intestinal en cualquier región del intestino.

Además, la composición de la presente invención también se puede emplear para reducir la proliferación intestinal de microorganismos patógenos, y/o para promover la integridad de la mucosa intestinal, y/o para promover los procesos de reparación de lesiones intestinales, preferentemente incrementando la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido butírico y/o sus sales y/o disminuyendo la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido succínico y/o sus sales.

Algunos microorganismos patógenos sumamente sensibles a la composición de la presente invención son, por ejemplo, enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* y subespecies de *Salmonella*.

Los empleos descritos arriba de la composición de la presente invención se entienden tanto para un individuo sano como para un individuo con una condición intestinal patológica. En particular, en el caso de un individuo sano, la composición de la invención ejerce en el mismo individuo, como consecuencia de su consumo, una acción de mantenimiento de la homeostasis de la microbiota y/o de prevención de su alteración y, por ende, también se puede definir como una composición probiótica (o probiótico).

Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo médico de la composición que comprende microorganismos, preferentemente al menos una bacteria del

género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, para el tratamiento y/o la prevención de una condición patológica intestinal dependiente del butirato y/o del succinato.

En el contexto de la presente invención, condición patológica intestinal dependiente del butirato y/o del succinato significa una condición patológica que es sensible al tratamiento con ácido butírico y/o sus sales y/o al tratamiento con ácido succínico y/o sus sales. Ejemplos de dichas patologías son: diarrea, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, atrofia gástrica, divertículo intestinal, estenosis, obstrucciones y neuropatía diabética.

En una forma de realización muy preferida de la presente invención, la composición comprende la cepa bacteriana *Lactobacillus paracasei* DG.

La cepa bacteriana *Lactobacillus paracasei* DG fue depositada por SOFAR S.p.A. en la Colección Nacional de Culturas de Microorganismos del Instituto Pasteur de Paris el 05/05/1995, bajo el número de depósito CNCM I-1572. Al comienzo el nombre de la cepa depositada era *Lactobacillus casei* DG *sub.casei*.

En otra forma realización de la invención, el aumento directo e/o indirecto de la producción intestinal de ácido butírico y/o sus sales, y/o de ácido fólico y/o sus sales, y/o de niacina y/o sus sales y/o la disminución directa e/o indirecta de la producción intestinal de ácido succínico es atribuible a la microbiota intestinal, preferentemente bacterias del género *Coprococcus* y/o *Blautia*.

En la forma de realización sumamente preferida de la invención, el incremento directo e/o indirecto de la población intestinal de ácido butírico y/o sus sales es

atribuible a bacterias del género *Coprococcus*, y/o la disminución directa e/o indirecta de la producción intestinal de ácido succínico es atribuible a bacterias del género *Blautia*.

Por lo tanto, la composición que comprende microorganismos, preferentemente al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, más preferiblemente la cepa bacteriana *Lactobacillus paracasei* DG, también puede ser usada para modificar la densidad de la población bacteriana del género *Coprococcus* y/o *Blautia* en la microbiota intestinal, preferentemente de modo de inducir un aumento de la población bacteriana del género *Coprococcus* y/o una disminución de la población bacteriana del género *Blautia*. En otros términos, el consumo de la composición de la presente invención modifica la cantidad de bacterias del género *Coprococcus* y/o *Blautia* dentro de la microbiota intestinal. En particular, como consecuencia del consumo de dicha composición las bacterias del género *Coprococcus* aumentan y/o las bacterias del género *Blautia* disminuyen.

La composición empleada en la presente invención comprende dicho microorganismo, preferentemente dicha al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei*, viva o muerta, como lisato o como extracto.

En una forma de realización de la invención, la composición comprende aproximadamente 15-30 billones de unidades formadoras de colonias (UFC) (en inglés, Colony Forming Units = CFU) de bacterias, preferentemente 20-25 mil millones de CFUs de bacterias.

Preferentemente, la composición es formulada para la administración oral. En particular, la composición es

formulada en forma sólida, preferentemente bajo forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, polvo granular, cápsulas duras, gránulos solubles en agua, sobrecitos o píldoras.

Alternativamente, la composición de la invención es formulada en forma líquida, por ejemplo como jarabe o bebida, o es agregada a un alimento, por ejemplo a un yogurt, queso o jugo de fruta.

Alternativamente, la composición de la invención es formulada en una forma capaz de ejercer una acción por vía tópica, por ejemplo como enema.

En una forma de realización de la invención, la composición además comprende excipientes generalmente aceptados para la producción de productos probióticos y/o farmacéuticos.

En otra forma de realización de la invención, la composición de la invención puede ser enriquecida con vitaminas, oligoelementos como zinc y selenio, enzimas, sustancias prebióticas tales como fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), inulina, goma guar o sus combinaciones. Preferentemente, a los fines de los empleos de la presente invención, la composición es tomada una vez por día, más preferentemente al despertarse.

Alternativamente, también puede ser tomada a la tarde, preferentemente después de una comida.

EJEMPLO

Tratamiento.

Se llevó a cabo un estudio de intervención dietética cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre individuos sanos.

Los voluntarios fueron admitidos en base a los

siguientes criterios:

- criterios de inclusión: mujeres y hombres sanos, con una edad comprendida entre 18 y 55 años que hayan dado su consentimiento informado;
- criterios de exclusión: tratamiento con antibióticos durante el mes anterior al primer examen; episodios de enteritis viral o bacteriana durante los 2 meses anteriores al primer examen; úlcera gástrica o duodenal durante los 5 años anteriores al primer examen; embarazo o amamantamiento; casos de alcoholismo reciente o supuesto y consumo de drogas; otras condiciones de no cumplimiento con el protocolo de estudio.

La intervención dietética prebiótica fue llevada a cabo de conformidad con un diseño cruzado, como está esquematizado en la Tabla I de abajo.

Tabla I

	Preadmisión	Tratamiento 1		Wash-up	Tratamiento 2	
	4 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas
Entrevista	1 (V0)	2 (V1)	3 (V2)	4 (V3)	5 (V4)	
Recolección de muestra fecal	1	2	3	4		
	↓	↓	↓	↓		
Análisis metagenómico de la microbiota fecal						

En la etapa de preadmisión (4 semanas) los voluntarios siguieron con su dieta acostumbrada, sin consumir productos lácteos fermentados probióticos (por ende, el yogurt tradicional fue permitido), suplementos dietéticos probióticos, o suplementos dietéticos prebióticos.

Al final del período de admisión, los voluntarios fueron aleatorizados para recibir una cápsula por día de un

probiótico o placebo por 4 semanas.

A título ejemplificador, como probiótico para suministrar se empleó Enterolactis Plus; está constituido por cápsulas de 420 mg que contienen 24 mil millones de unidades formadoras de colonias (CFU = Colony Forming Units) de *Lactobacillus paracasei* cepa DG.

El placebo consistía en cápsulas con el mismo aspecto que tenían las probióticas, obviamente sin el agente probiótico.

El sabor y el color de la sustancia activa (es decir el probiótico) y del placebo eran iguales.

El producto fue tomado a la mañana con el estómago vacío, al menos diez minutos antes del desayuno o, de olvidarse, a la tarde antes de ir a la cama y de todos modos al menos dos horas después de la última comida.

Después de las primeras cuatro semanas de tratamiento, los voluntarios pasaron un período de eliminación (wash-out) de cuatro semanas iguales al período de preadmisión.

Al final del período de eliminación (wash-out), los voluntarios tomaron una cápsula por día de Enterolactis Plus o placebo por cuatro semanas de conformidad con el diseño cruzado descrito arriba.

Resumiendo, el estudio implicaba 4 etapas, cada una de las cuales de una duración de 4 semanas:

- *Etapas de preadmisión:* los individuos no fueron sometidos al tratamiento A y tampoco al tratamiento B.
- *Tratamiento 1.* los individuos fueron sometidos al tratamiento A o al tratamiento B.
- *Wash-out:* los individuos no fueron sometidos al tratamiento A y tampoco al tratamiento B

- *Tratamiento 2:* los individuos fueron sometidos al tratamiento B o al tratamiento A.

Los tratamientos A y B pueden ser la composición de la presente invención, en el ejemplo específico Enterolactis plus, o también el placebo. Al inicio del tratamiento, no se sabía qué tomaría el individuo; sólo al final del tratamiento, cuando el estado de ciego fue revelado, se conoció la secuencia de consumo.

Exámenes y recolección de muestras.

Al inicio cada voluntario fue instruido sobre cómo seguir todo el procedimiento, el cual implicaba un total de 5 reuniones por voluntario.

Durante la primera reunión, del voluntario se obtuvo su consentimiento informado y sus datos personales. Además, el voluntario recibió información general sobre cómo debía ser llevado a cabo el estudio y fue instruido sobre los cambios en la dieta a aplicar en las siguientes 4 semanas de la preadmisión (prohibición de consumir los productos especificados con anterioridad). Después de 4 semanas, el voluntario fue a la segunda reunión con la muestra fecal (muestra T0), recolectada, durante las precedentes 24 horas, en un contenedor especial entregado durante la primera reunión.

Para asegurar una óptima preservación, las muestras fecales fueron conservadas a temperatura ambiente y llevadas al laboratorio dentro de las 24 horas.

Además, durante la segunda reunión el voluntario recibió el producto probiótico (o placebo) a tomar durante las próximas 4 semanas. Además, el voluntario fue instruido sobre cómo tomar el producto.

Al final de las 4 semanas de tomar el producto (o placebo), el voluntario fue a la tercera reunión con otra muestra fecal (muestra T1) recolectada durante las 24 horas precedentes.

Durante la tercera reunión, el voluntario contestó a un cuestionario sobre los posibles efectos, tanto benéficos como no deseados, consiguientes del consumo del producto.

Luego, el voluntario fue instruido acerca de las próximas 4 semanas, durante las cuales nuevamente no debería tomar los productos mencionados con anterioridad.

Al final de esas 4 semanas, el voluntario fue a la cuarta reunión con una muestra fecal (muestra T2) y recibió el producto probiótico (o placebo) a tomar durante las próximas 4 semanas.

Finalmente, después de 4 semanas de tomar el producto (o placebo), el voluntario fue a la quinta reunión para entregar la última muestra fecal (muestra T3).

Durante esta última reunión, el voluntario ha contestado a un cuestionario análogo al recibido durante la tercera reunión.

Todas las muestras fecales recolectadas fueron conservadas a -20°C por un período no inferior a 7 días antes de ser sometidas al análisis de la microbiota.

Análisis de la microbiota fecal

La microbiota fecal fue evaluada analizando la secuencia nucleotida de porciones del gen codificador de la subunidad ribosomal bacteriana rRNA 16S. Más en particular, fue adoptado una estrategia metagenómica; la cual sucintamente, consiste en las siguientes etapas:

1. extraer, cuantificar y normalizar el DNA metagenómico

- proveniente de las muestras fecales;
- 2.amplificar la región hipervariable V3 del gen bacteriano codificador del 16S rRNA mediante PCR;
 - 3.cuantificar los productos de PCR;
 - 4.secuenciar los productos de amplificación;
 - 5.analizar bioinformáticamente las secuencias.

Los procedimientos de conformidad con las etapas 1 y 3 son técnicas muy conocidas en el sector y, por ende, se llevan a cabo con los protocolos usados normalmente en este campo. Por ejemplo, los métodos descritos en los manuales de laboratorio como aquellos de Sambrook et al. 2001, o Ausubel et al. 1994. La etapa 2 de amplificación de la región V3 de los genes RNA ribosomal 16S fue llevada a cabo por medio de la técnica de amplificación del DNA conocida como PCR, usando Probio_Uni 5'-CCTACGGGRSGCAGCAG-3' (SEQ ID NO: 1) y Probio_Rev 5'-ATTACCGCGGCTGCT-3' (SEQ ID NO: 2) como oligonucleótidos (cebadores o primers).

En particular, el par de primers SEQ ID NO: 1 y 2 amplifica la región V3 del gen rRNA 16S.

La etapa 4 puede ser llevada a cabo con las técnicas conocidas en el sector para tal fin, por ejemplo técnicas basadas en el método de Sanger, pirosecuenciación o método de secuenciación de Ion Torrent Fusion Primers usado en el ejemplo específico de la presente invención de conformidad con el protocolo descrito en la sección materiales y métodos del artículo científico de Milani et al. (2013).

En el caso de la técnica de Ion Torrent, los primers son proyectados y sintetizados de manera de incluir, en la extremidad 5', una de las dos secuencias adaptadoras usadas en esta específica técnica de secuenciación de DNA. En este

caso, las secuencias adaptadoras fueron SEQ ID NO: 1 y 2.

Las condiciones bajo las cuales fue llevada a cabo la PCR son las siguientes:

- 5 minutos a 95°C;
- 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 55°C y 90 segundos a 72°C por 35 ciclos;
- 10 minutos a 72°C.

Al final de la PCR fue verificada la integridad de lo amplificado mediante electroforesis.

La etapa 5 del método, necesaria para caracterizar las comunidades microbianas, puede ser llevada a cabo con numerosas técnicas conocidas en la actualidad para este fin. En el caso específico se usó el análisis de agrupamiento jerárquico, análisis taxonómico y construcción de dendogramas filogenéticos con mapas de calor de conformidad con el protocolo descrito en la sección materiales y métodos del artículo científico de Milani et al. (2013); más en particular, el análisis de datos de secuencia fue llevado a cabo usando el software QIIME.

Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico fue llevado a cabo usando el software STATISTICA (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, EE.UU.).

Para detectar diferencias significativas, los datos fueron analizados usando métodos estadísticos tanto paramétricos (ANOVA multivariado e invariado de medidas repetidas) como no paramétricos (Wald-Wolfowitz y Mann-Whitney).

La normalidad de la serie de datos (importante para ANOVA) fue evaluada por medio de los tests de Shapiro - Wilk

y Kolmogorov-Smirnov.

Resultados del tratamiento

El estudio fue llevado a cabo por un total de 22 individuos (11 mujeres y 11 hombres).

Al comienzo fueron admitidos treinta y tres individuos, pero 11 de ellos se retiraron antes de tiempo por distintos motivos: consumo de antibióticos (4), no querer seguir el estudio (1), frecuentes episodios de diarrea (1), consumo de otros probióticos durante el período de estudio (3), cambio drástico de las costumbres alimenticias (1), y gripe estacional con episodios de diarrea (1).

A la conclusión del estudio y finalización del análisis de los resultados de los dos tratamientos, se descubrió lo oculto y se observó que el tratamiento A era el tratamiento activo, que contenía *Lactobacillus paracasei* DG; el tratamiento B era el placebo, exteriormente igual al tratamiento activo, pero sin lactobacilos.

Cuando se analizaron los datos obtenidos del estudio, se observó una elevada estabilidad, desde el punto de vista taxonómico, de la microbiota intestinal de los participantes al estudio.

En efecto, se ha hallado que:

- Dos divisiones bacterianas de las 15 identificadas, es decir Bacteroidetes y Firmicutes, constituyen más del 90% de las secuencias;
- 11 familias de las 131 identificadas constituyen más del 90% de las secuencias; y
- 20 géneros de los 262 identificados constituyen más del 90% de las secuencias.

Además, este estudio confirmó que la microbiota

intestinal humana a niveles taxonómicos inferiores (es decir a los niveles de familia y género) es altamente variable de un individuo a otro.

Por lo tanto, la evidencia experimental demostró la necesidad de llevar a cabo, sobre una población sana, experimentos de intervención cruzada para impedir la marcada variabilidad intraindividuos de esconder los posibles efectos del tratamiento probiótico o conducir a falsos positivos estadísticos.

Cuando fueron evaluadas las modificaciones inducidas en la microbiota intestinal por los dos tratamientos, surgió una diferencia estadísticamente significativa en términos de géneros exclusivamente en el grupo que recibió el tratamiento con *Lactobacillus paracasei* DG (tratamiento activo). Más en particular, se observó un aumento del género *Coprococcus*. En efecto, como se puede notar en las figuras 1.1, 2.1 y 2.2, antes y después del tratamiento con *Lactobacillus paracasei* DG se observó un aumento estadísticamente significativo de coprococci. Por el contrario, se observó una moderada reducción de los mismos en el grupo que recibió el tratamiento con placebo.

Además, después del tratamiento con *Lactobacillus paracasei* DG, se ha observado una reducción estadísticamente significativa de bacterias del género *Blautia*. Por el contrario, en el grupo que recibió el tratamiento con placebo se ha observado un ligero aumento (figuras 1.2, 2.1 y 2.2).

Los coprococci se hallan entre los principales productores de butirato a nivel intestinal.

El butirato es un compuesto fundamental a nivel intestinal, puesto que por un lado contribuye a restablecer

la integridad funcional de la mucosa intestinal y a mantenerla a lo largo del tiempo y, por otro lado, tiene importantes efectos antiinflamatorios, hasta el punto que se usa como un coadyuvante para tratamientos dietéticos para colopatías intestinales (por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas).

Además, un análisis de sus genomas revela que esas bacterias pueden usar succinato como sustrato de fermentación.

Esta información es fundamental, en consideración del hecho que los miembros del género *Blautia* generan acetato y succinato como productos finales principales de la fermentación de glucosa.

El succinato es considerado un factor ulcerógeno, por ende capaz de agravar la condición de individuos con colitis ulcerosa, puesto que es el probable responsable del daño mucosal presente sobre todo en las etapas activas de la enfermedad.

En conclusión, como consecuencia del tratamiento con un probiótico, en este caso como consecuencia de la administración de *Lactobacillus paracasei* DG, se observa un incremento de las bacterias pertenecientes al género *Coprococcus* y, por ende, un incremento de la concentración intestinal de butirato.

Al mismo tiempo, se observa una reducción de la concentración de succinato, el cual puede ser responsable del daño mucosal de individuos con colitis ulcerosa, de manera directa, porque como consecuencia del tratamiento con el probiótico, en este caso como consecuencia de la administración de *Lactobacillus paracasei* DG, se tiene una

reducción de las bacterias pertenecientes al género *Blautia*, y, de manera indirecta, porque la aumentada población de coprococci además es capaz de disminuir la concentración de succinato usándolo como substrato en su proceso de fermentación.

En conclusión, como consecuencia del tratamiento con el probiótico, en el ejemplo específico como consecuencia de la administración de *Lactobacillus paracasei* DG, se tiene un aumento de la concentración de ácido butírico en las heces de los individuos, con una simultánea reducción de otros ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido succínico.

Finalmente se usaron los datos correspondientes a la composición de microbiota fecal para un análisis bioinformático orientado a una reconstrucción virtual del metagenoma basada en el conocimiento de los genomas bacterianos (Okuda S, Tsuchiya Y, Kiriyama C, Itoh M, Morisaki H. Virtual metagenome reconstruction from 16S rRNA gene sequences. Nat Commun. 2012;3:1203); en otros términos se estableció in silico cuales genes potenciales están presentes y en qué abundancia en una determinada microbiota. Este análisis permitió verificar un incremento putativo de los genes codificadores para la síntesis de ácido fólico y el metabolismo del ácido nicotínico (figuras 3 y 4). Esas dos moléculas representan vitaminas importantes para el huésped humano (denominadas vitamina B9 y B3 respectivamente). La vitamina B9, en particular, representa un factor nutricional de primaria importancia, cuyo déficit, especialmente en condiciones fisiológicas específicas, como por ejemplo embarazo, puede conducir a graves consecuencias para la salud. El tratamiento con el probiótico usado en este

estudio, por lo tanto, podría favorecer la habilidad de la microbiota intestinal a producir ácido fólico (vitamina B9), con consiguiente beneficio nutricional para el huésped humano.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo descrito en las siguientes reivindicaciones:

1.- Empleo de una composición que comprende al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei* para aumentar la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido butírico y/o sus sales, y/o ácido fólico y/o sus sales, y/o niacina y/o sus sales y/o para disminuir la producción intestinal directa e/o indirecta de ácido succínico y/o sus sales.

2.- Empleo según la reivindicación 1 para reducir la proliferación intestinal de microorganismos patógenos, y/o para promover la integridad de la mucosa intestinal, y/o para promover los procesos de reparación de lesiones intestinales mediante dicho aumento directo e/o indirecto de la producción intestinal de ácido butírico y/o sus sales y/o mediante dicha disminución directa e/o indirecta de la producción intestinal de ácido succínico y/o sus sales.

3.- Composición que comprende al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei* para ser empleada en el tratamiento y/o la prevención de una condición patológica intestinal dependiente del butirato y/o del succinato.

4.- Composición según la reivindicación 3, donde dicha condición patológica intestinal es seleccionada entre: diarrea, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, atrofia gástrica, divertículo intestinal, estenosis, obstrucciones y neuropatía diabética.

5.- Empleo según la reivindicación 1 o 2, o composición

según la reivindicación 3 o 4, donde dicho *Lactobacillus* es la cepa *Lactobacillus paracasei* DG.

6.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5, donde dicho aumento directo e/o indirecto de la producción intestinal de ácido butírico y/o sus sales, y/o ácido fólico y/o sus sales, y/o niacina y/o sus sales y/o dicha disminución directa e/o indirecta de la producción intestinal de ácido succínico es atribuible a la microbiota intestinal, preferentemente es atribuible a bacterias del género *Coprococcus* y/o *Blautia*.

7.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, donde dicho aumento directo e/o indirecto de la producción intestinal de ácido butírico y/o sus sales es atribuible a bacterias del género *Coprococcus*, y/o dicha disminución directa e/o indirecta de la producción intestinal de ácido succínico es atribuible a bacterias del género *Blautia*.

8.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5-7, o composición según la reivindicación 3 o 4, donde dicha al menos una bacteria del género *Lactobacillus* de la especie *paracasei* es una bacteria viva o muerta, o bien un lisato o un extracto bacteriano.

9.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5-8, o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 u 8, donde dicha composición es para la administración oral, preferentemente bajo forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, polvo granular, cápsulas duras, gránulos solubles en agua, sobrecitos o píldoras.

10.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5-9, o composición según una cualquiera de las

reivindicaciones 3, 4, 8 o 9, donde dicha composición además comprende fibras dietéticas que tienen actividad prebiótica, preferentemente FOS, inulina o goma guar, o comprende otras sustancias tales como vitaminas, oligoelementos y/o enzimas.

Coprococcus ssp.

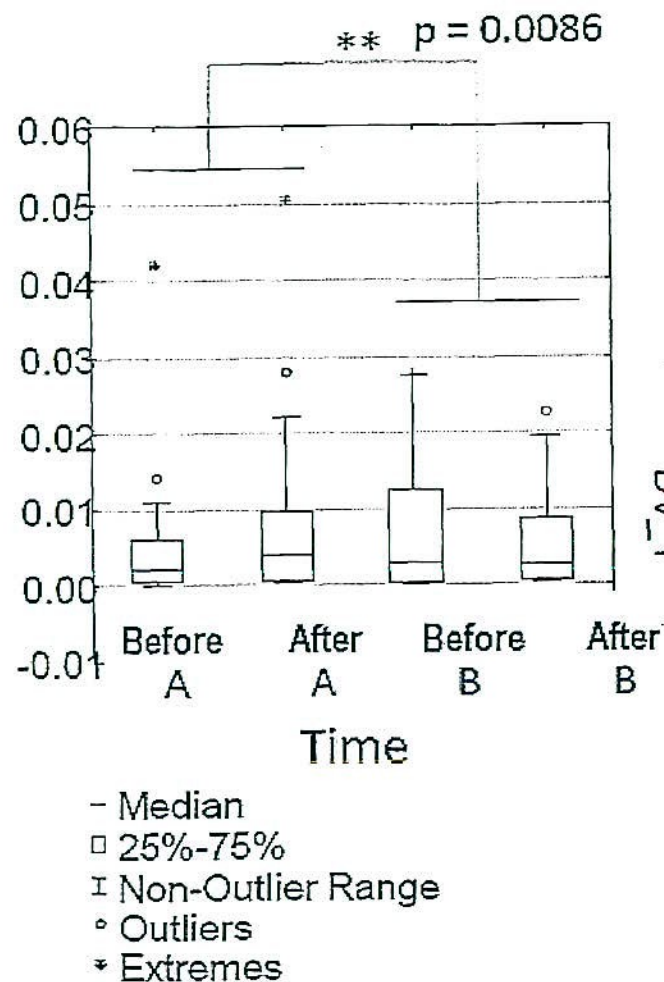
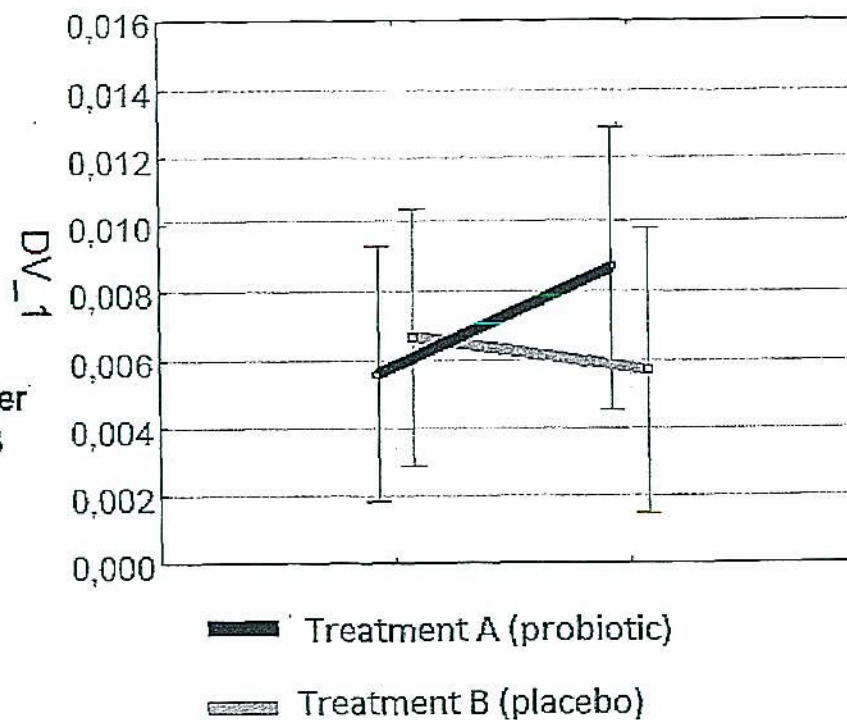
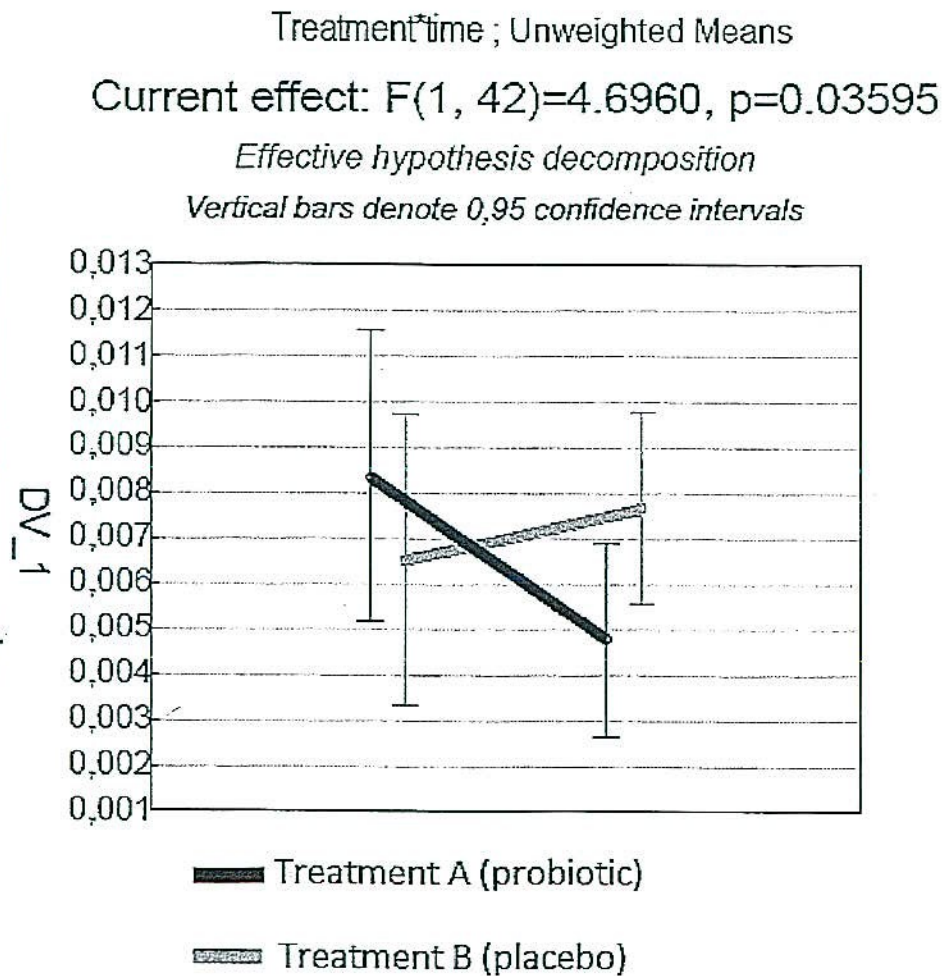
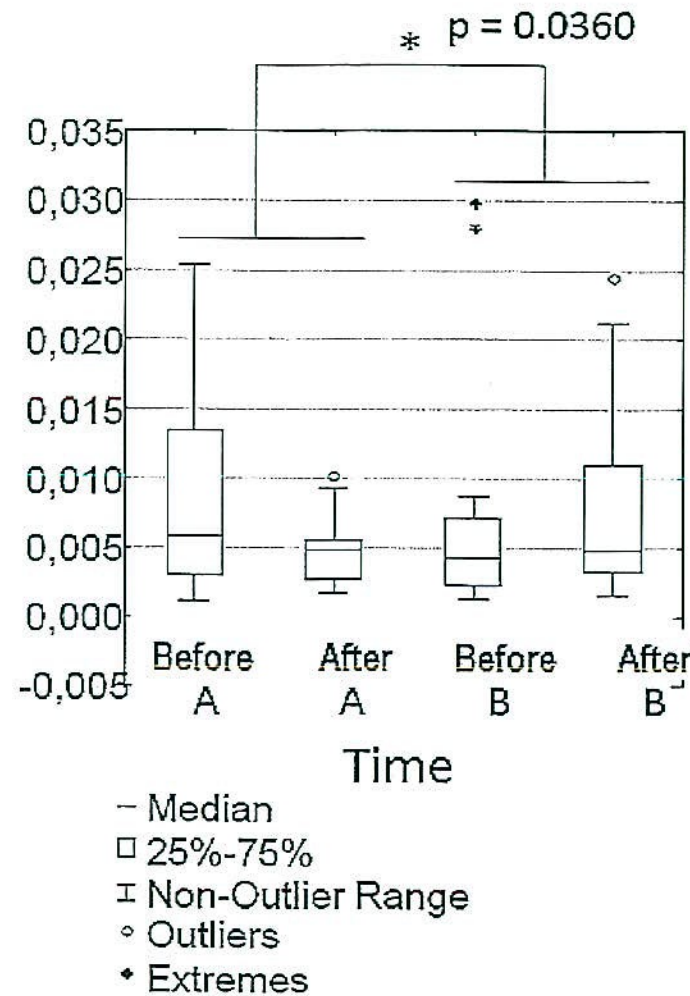


Fig.1.1

Treatment time ; Unweighted Means
 Current effect: $F(1, 42)=7.6014, p=0.00859$
 Effective hypothesis decomposition
 Vertical bars denote 0,95 confidence intervals



Blautia ssp.



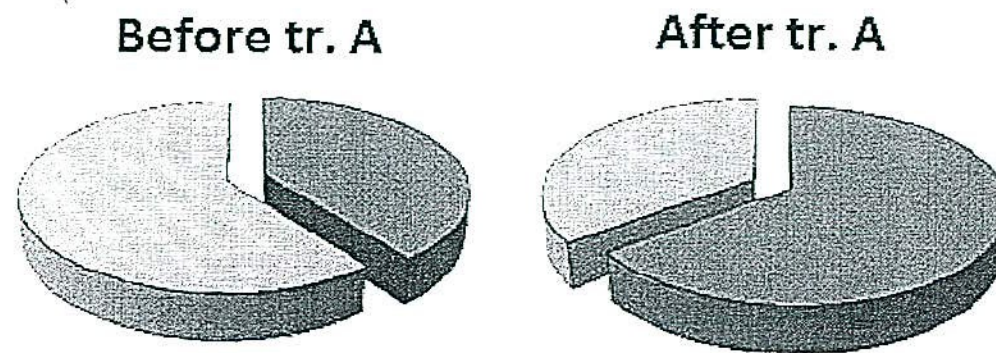


Fig.2.1

■ *Coprococcus* □ *Blautia*

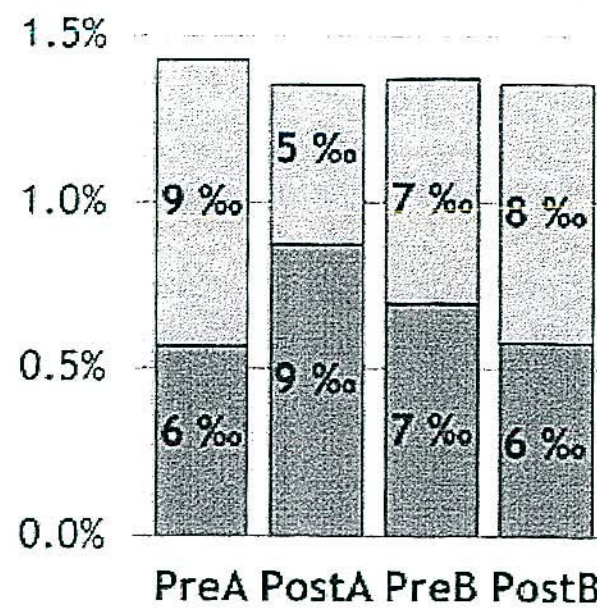


Fig.2.2

32 32

Fig.3

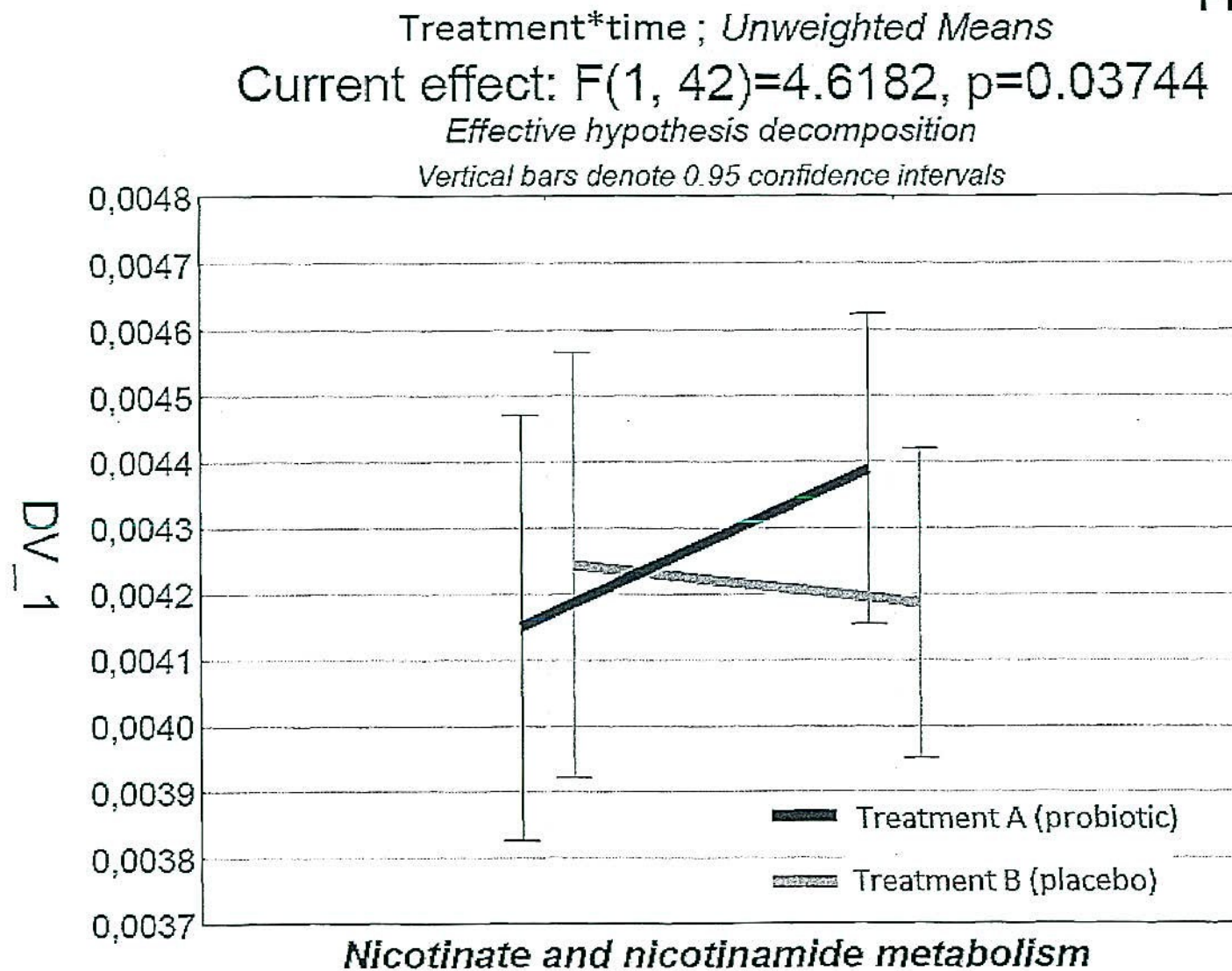


Fig.4

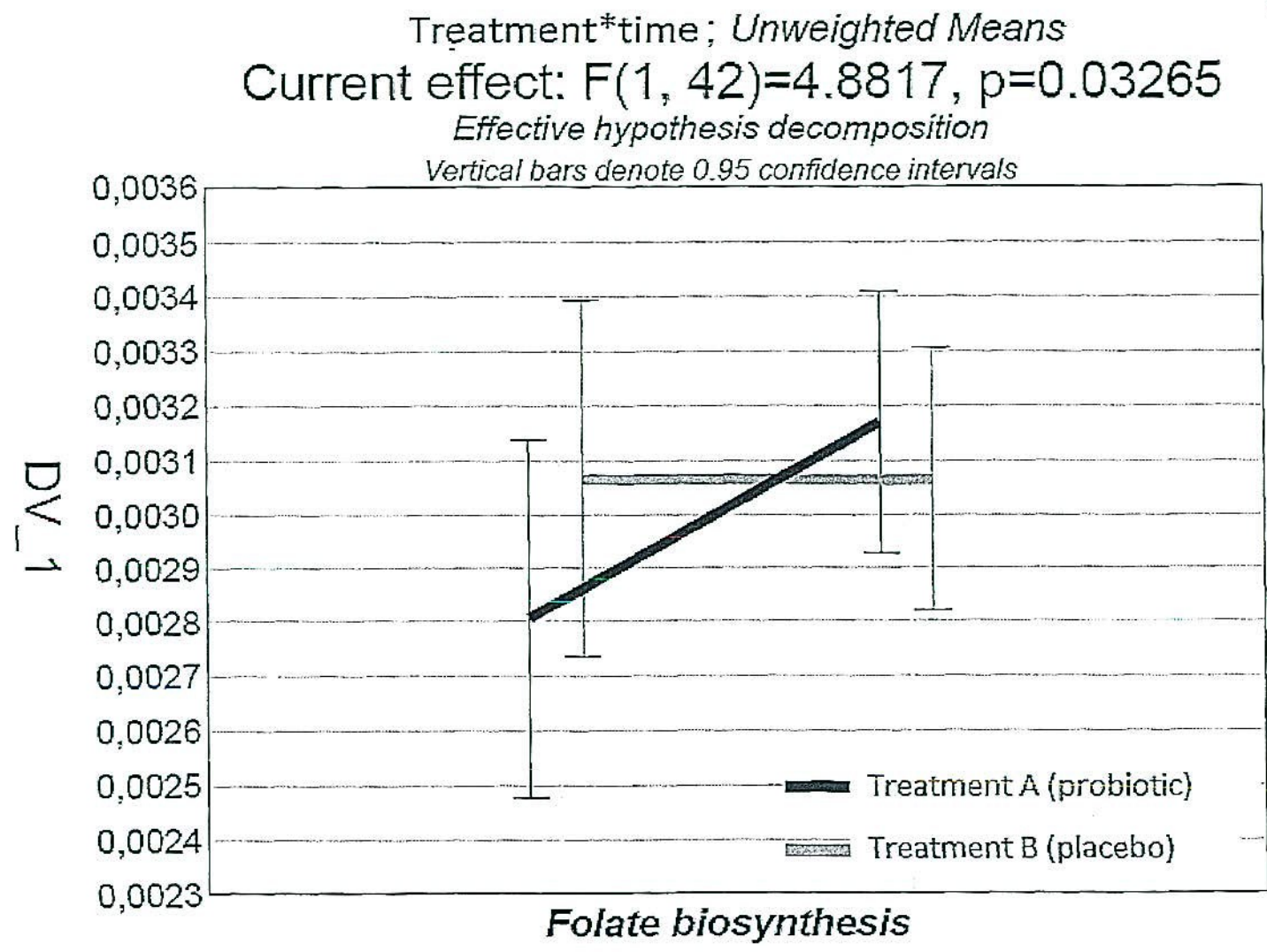


Figura 1.1

Género Coprococcus

Antes	Después	Antes	Después
-------	---------	-------	---------

Tiempo

- Median

□ 25% - 75%

I Non-Outlier Range

= Outliers

= Extremes

Tiempo * tratamiento; Medias no ponderadas

Current effect: $F(1,42)=7,6014$, $p=0,00859$

Effective hypotshesis decomposition

Las barras verticales denotan intervalos de confianza de
0,95

Tratamiento A (probiótico)

Tratamiento B (placebo)

Figura 1.2

Género Blautia

Antes	Después	Antes	Después
-------	---------	-------	---------

Tiempo

- Median

□ 25% - 75%

I Non-Outlier Range

= Outliers

= Extremes

Tiempo * tratamiento; Medias no ponderadas

Current effect: $F(1,42)=4,6960$, $p=0,03595$

Effective hypothesis decomposition

Las barras verticales denotan intervalos de confianza de
0,95

Tratamiento A (probiótico)

Tratamiento B (placebo)

Figura 2.1

Antes de tratamiento A

Después de tratamiento A

Coproccoccus

Blautia

PreA PostA

PreB PostB

Figura 3

Tiempo * tratamiento; Medias no ponderadas

Current effect: $F(1,42)=4,6182$, $p=0,03744$

Effective hypothesis decomposition

Las barras verticales denotan 0,95 de intervalos de confianza

Tratamiento A (probiótico)

Tratamiento B (placebo)

Metabolismo nicotinado y nicotinamido

Figura 4

Tiempo * tratamiento; Medias no ponderadas

Current effect: $F(1,42)=4,8817$, $p=0,03265$

Effective hypothesis decomposition

Las barras verticales denotan de intervalos de confianza de 0,95

Tratamiento A (probiótico)

Tratamiento B (placebo)

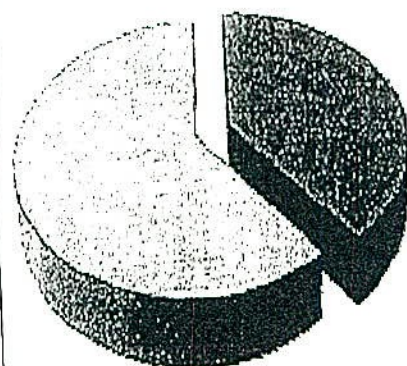
Biosíntesis de folato

RESUMEN DE LA INVENCION

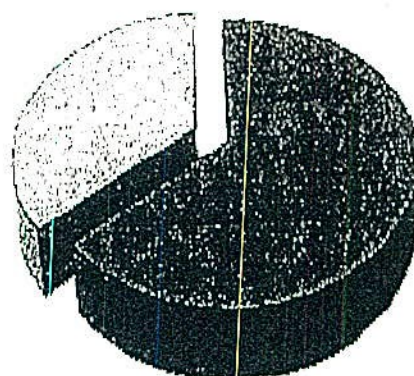
La presente invención se refiere al empleo de una composición que comprende bacterias para aumentar la producción intestinal de ácido butírico, ácido fólico o niacina y/o para disminuir la producción intestinal de ácido succínico.

Además, la presente invención se refiere al empleo de dicha composición para el tratamiento y/o la prevención de una condición patológica intestinal dependiente del butirato y/o del succinato. En particular, para el tratamiento y/o la prevención de inflamación intestinal, diarrea, colitis ulcerosa o colopatías intestinales.

Before tr. A



After tr. A



■ Coprococcus ■ Blautia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0031719

Bogotá D.C., Abril 05 de 2016 - 09:10:18

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	791328403	04/04/2016	1.496.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	80.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-084068-00000-0000

Fecha: 2016-04-05 09:19:41 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 40

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 5 de 2016 - 09:10:19

39



No. 16-084068- -00000-0000

Fecha: 2016-04-05 09:19:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐