



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0814934-8 B1



(22) Data do Depósito: 24/07/2008

(45) Data de Concessão: 02/07/2019

(54) Título: USO DE LACTOBACILLUS RHAMNOSUS CGMCC 1.3724 NO CONTROLE DE PESO

(51) Int.Cl.: A61K 35/742; A23K 10/18; A23K 50/10; A23K 50/20; A23K 50/30; (...).

(52) CPC: A61K 35/742; A23K 10/18; A23K 50/10; A23K 50/20; A23K 50/30; (...).

(30) Prioridade Unionista: 10/08/2007 EP 07114153.5.

(73) Titular(es): NESTEC S.A..

(72) Inventor(es): CHRISTIAN DARIMONT; DAVID PHILIPPE; CATHERINE MACE; FABRIZIO ARIGONI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008059755 de 24/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/021824 de 19/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/02/2010

(57) Resumo: USO DE Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 NO CONTROLE DE PESO A presente invenção se refere geralmente ao campo de obesidade. Em particular, a presente invenção se refere ao uso de probióticos para tratar obesidade. Uma concretização da presente invenção se refere ao uso de Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 e/ou Lactobacillus rhamnosus NCC 4007 para a preparação de uma composição para suportar controle de peso, promover perda de peso e/ou tratar obesidade.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 NO CONTROLE DE PESO**".

[001] A presente invenção se refere geralmente ao campo de obesidade. Em particular a presente invenção se refere ao uso de probióticos para suportar controle de peso, promover perda de peso e/ou tratar obesidade.

[002] Durante as décadas passadas, o predomínio de obesidade aumentou ao redor do mundo a proporção epidêmica. Aproximadamente 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo estão com sobrepeso ou obesas, condições que aumentam a mortalidade, mobilidade e custos econômicos. A obesidade se desenvolve quando a entrada de energia é superior a o gasto de energia, a energia em excesso sendo armazenada principalmente como gordura em tecido adiposo. A perda de peso corpóreo e prevenção de ganho de peso podem ser alcançadas pela redução de entrada de energia ou bioadisponibilidade, aumentando o gasto de energia e/ou reduzindo armazenagem como gordura. A obesidade representa uma séria ameaça à saúde porque ela está associada com uma série de doenças crônicas, incluindo diabetes, aterosclerose, distúrbios degenerativos, doenças da via aérea e alguns cânceres.

[003] As modificações da flora intestinal foram recentemente associadas com a obesidade. Estas mudanças foram demonstradas em camundongos obesos para afetar o potencial metabólico de intestino microbiota resultando em uma capacidade aumentada de coletar energia a partir da dieta (Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated com obesity. Nature. 2006). Tais modificações de

intestino microbiota são propostas para contribuir à patofisiologia de obesidade. Probióticos, a bactéria benéfica presente na alimentação ou suplementos de alimentação, são conhecidos por modificar a microbiota intestinal (Fuller R & Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics e prebiotics. Scand J. Gastroenterol. 1997).

[004] WO2006019222 revela a Cepa de *Lactobacillus rhamnosus* PL60 KCCM-10654P com uma atividade de redução de gordura do corpo que sobre produz t10c12- ácido octadecadienoico.

[005] Contudo, a sobreprodução de t10c12-ácido octadecadienoico pode ser problemática para pacientes que reagem sensivelmente no t10c12-ácido octadecadienoico.

[006] US7001756 e CN1670183 proporcionam uma cepa de micro-organismo isolado, *Lactobacillus rhamnosus* GM-020, que é verificada ser efetiva no tratamento de obesidade.

[007] Com base nesta técnica anterior, foi o objetivo da presente invenção identificar bactéria probiótica alternativa que não confia na sobreexpressão de t10c12-ácido octadecadienoico e/ou que oferece uma eficiência atrativa que pode ser usada para tratar obesidade, e que supera desvantagens das cepas da técnica anterior.

[008] Este objetivo é alcançado pelo uso da reivindicação 1.

[009] Os presentes inventores verificaram que – inesperadamente – a cepa *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou a cepa *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 alcançam este objetivo.

[0010] Conseqüentemente, uma concretização da presente invenção é o uso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 para a preparação de uma composição para tratar obesidade em animais.

[0011] Uma concretização adicional da presente invenção é o uso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 para a preparação de uma composição para promover

perda de peso.

[0012] Ainda, uma outra concretização da presente invenção é o uso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 para a preparação de uma composição para suportar controle de peso.

[0013] As composições descritas na estrutura da presente invenção são, em particular, benéficas para aplicação de longo prazo. Os inventores têm, por exemplo, mostrado em um modelo de animal que um camundongo tratado com a composição descrita na presente invenção assumirá significativamente menos perda de peso do que um camundongo de controle. Este efeito foi ainda mais pronunciado quanto mais tempo a composição foi administrada. O experimento foi continuado por cerca de dois meses e os efeitos observados aumentados com o tempo.

[0014] Consequentemente, em uma concretização preferida da presente invenção, a composição é para ser administrada por pelo menos 2 semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas, pelo menos 6 semanas, pelo menos 7 semanas, e/ou pelo menos 8 semanas.

[0015] Neste relatório descritivo, os seguintes termos têm os seguintes significados:

[0016] "Animal" significa animais incluindo humanos.

[0017] O termo "*Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724" é significativo incluir a bactéria, um meio de crescimento de célula com a bactéria ou um meio de crescimento de célula em que *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 foi cultivado.

[0018] O termo "*Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007" é significativo incluir a bactéria, um meio de crescimento de célula com a bactéria ou um meio de crescimento de célula em que *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 foi cultivado.

[0019] "Índice de massa corpórea" ou "BMI" significa a proporção de peso em Kg dividida pela altura em metros quadrados.

[0020] "Sobrepeso" é definido para um ser humano adulto como tendo um BMI entre 25 e 30.

[0021] "Obesidade" é uma condição em que a reserva de energia natural, armazenada no tecido gorduroso de animais, em particular seres humanos e outros mamíferos, é aumentada a um ponto onde ela está associada com certas condições de saúde ou mortalidade aumentada. "Obeso" é definido para um ser humano adulto como tendo um BMI superior a 30.

[0022] "Probiótico" significa preparações de células microbiais ou componentes de células microbiais com um efeito benéfico na saúde ou do hospedeiro. (Salminen S, Ouwehand A, Benno Y. et al "Probiotics: how should they be defined" Trends Food Sci. Technol. 1999:10 107-10).

[0023] "Prebiótico" significa substâncias de alimentação pretendidas para promover o crescimento de bactéria probiótica nos intestinos.

[0024] "Bactéria de grau alimentício" significa bactérias que são usadas e geralmente relacionadas como seguras para uso em alimentação.

[0025] "Perda de peso" no contexto da presente invenção é uma redução do peso corpóreo total. Perda de peso pode, por exemplo, se referir à perda de massa corpórea total em um esforço de aperfeiçoar bom estado, saúde, e/ou aparência.

[0026] "Controle de peso" ou "manutenção de peso" se refere à manutenção de um peso corpóreo total. Por exemplo, controle de peso pode se relacionar a manutenção de um BMI na área de 18,5-25, que é considerado ser normal.

[0027] A composição da presente invenção pode adicionalmente conter hidrocoloides protetores (tais como gomas, proteínas, amidos

modificados), ligantes, agentes de formação de filme, agentes/materiais de encapsulamento, materiais de parede/invólucro, compostos de matriz, revestimentos, emulsificadores, agentes ativos de superfície, agentes de solubilização (óleos, gorduras, ceras, lecitinas, etc.), adsorventes, transportadores, cargas, co-compostos, agentes dispersantes, agentes de umedecimento, auxiliares de processamentos (solventes), agentes de fluidez, agentes de mascaramento de sabor, agentes de pesagem, agentes de gelificação, agentes de formação de gel, antioxidantes e antimicrobianos. A composição pode também conter aditivos farmacêuticos convencionais e adjuvantes, excipientes e diluentes, incluindo, mas não limitados a, água, gelatina de qualquer origem, gomas vegetais, ligninassulfonato, talco, açúcares, amidos, goma arábica, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes de emulsificação, tampões, lubrificantes, corantes, agentes de umedecimento, cargas, e similares. Em todos os casos, tais componentes adicionais serão selecionados tendo relação à sua adequabilidade para o recipiente pretendido.

[0028] A composição pode ser uma fórmula nutricionalmente completa.

[0029] A composição de acordo com a invenção pode compreender uma fonte de proteína.

[0030] Qualquer proteína dietética adequada pode ser usada, por exemplo, proteínas de animal (tais como proteínas do leite, proteínas da carne e proteínas do ovo); proteínas de vegetal (tais como proteína da soja, proteína do trigo, proteína do arroz, e proteína de ervilha); misturas de aminoácidos livres; ou combinações destas. As proteínas do leite tais como caseína e soro de leite, e proteínas da soja são particularmente preferidas.

[0031] As proteínas podem ser intactas ou hidrolisadas ou uma

mistura de proteínas intactas e hidrolisadas. Pode ser desejável suprir proteínas parcialmente hidrolisadas (grau de hidrólise entre 2 e 20%), por exemplo, para animais acreditados estarem em risco de desenvolver alergia a leite de vaca. Se proteínas hidrolisadas são requeridas, o processo de hidrólise pode ser efetuado conforme desejado e como é conhecido na técnica. Por exemplo, um hidrolisato de proteína de soro de leite pode ser preparado por hidrólise enzimaticamente da fração de soro de leite em uma ou mais etapas. Se a fração de soro de leite usada como o material de partida é substancialmente livre de lactose, é verificado que a proteína sofre muito menos de bloqueio de lisina durante o processo de hidrólise. Isto capacita a extensão de bloqueio de lisina a ser reduzido de cerca de 15% por peso de lisina total para menos do que cerca de 10% por peso de lisina; por exemplo, cerca de 7% por peso de lisina que aperfeiçoa grandemente a qualidade nutricional da fonte de proteína.

[0032] A composição pode também conter uma fonte de carboidratos e uma fonte de gordura.

[0033] Se a composição inclui uma fonte de gordura, a fonte de gordura preferivelmente proporciona 5% a 40% da energia da composição; por exemplo, 20% a 30% da energia. Um perfil de gordura adequado pode ser obtido usando-se uma mistura de óleo de canola, óleo de milho e óleo de girassol de ácido oléico alto.

[0034] Uma fonte de carboidrato pode ser adicionada à composição.

[0035] A fonte de carboidratos preferivelmente proporciona 40% a 80% da energia da composição. Qualquer carboidrato adequado pode ser usado, por exemplo, sacarose, lactose, glicose, frutose, sólidos de xarope de milho, maltodextrinas, e misturas destes. A fibra dietética pode também ser adicionada se desejado. A fibra dietética passa através do intestino delgado não-digerida por enzimas e funciona como

um agente de massa natural e laxativo. A fibra dietética pode ser solúvel ou insolúvel e, em geral, uma mistura dos dois tipos é preferida. Fontes adequadas de fibra dietética incluem soja, ervilha, aveia, pectina, goma guar, goma Arábica, fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, sialil-lactose e oligossacarídeos derivados de leites de animal. Uma mistura de fibra preferida é uma mistura de inulina com fruto-oligossacarídeos de cadeia mais curta. Preferivelmente, se fibra está presente, o teor de fibra está entre 2 e 40 g/l da composição conforme consumida, mais preferivelmente entre 4 e 10 g/l.

[0036] A composição pode também conter minerais e micronutrientes tais como elementos de traço e vitaminas de acordo com as recomendações dos departamentos do Governo, tal como o USRDA. Por exemplo, a composição pode conter por dose diária um ou mais dos seguintes micronutrientes nas faixas dadas:- 300 a 500 mg de cálcio, 50 a 100 mg de magnésio, 150 a 250 mg de fósforo, 5 a 20 mg de ferro, 1 a 7 mg de zinco, 0,1 a 0,3 mg de cobre, 50 a 200 µg de iodo, 5 a 15 µg de selênio, 1000 a 3000 µg de beta caroteno, 10 a 80 mg de Vitamina C, 1 a 2 mg de Vitamina B1, 0,5 a 1,5 mg de Vitamina B6, 0,5 a 2 mg de Vitamina B2, 5 a 18 mg de niacin, 0,5 a 2,0 µg de Vitamina B12, 100 a 800 µg de ácido fólico, 30 a 70 µg de biotin, 1 a 5 µg de Vitamina D, 3 a 10 µg de Vitamina E.

[0037] Um ou mais emulsificantes de grau alimentício podem ser incorporados na composição se desejado; por exemplo, diacetil ácido tartárico ésteres de mono- e diglicerídeos, lecitina e mono- e diglicerídeos. Similarmente, sais adequados e estabilizadores podem ser incluídos.

[0038] A composição é preferivelmente e oralmente ou enteralmente administrável; por exemplo, na forma de um pó para reconstituição com leite ou água.

[0039] Preferivelmente, a composição é provida na forma de um

pó, por exemplo, um pó de armazenagem estável. A estabilidade de armazenagem pode ser obtida, por exemplo, pela provisão da composição com uma atividade de água inferior a 0,2, por exemplo, na faixa de 0,19-0,05, preferivelmente inferior a 0,15.

[0040] A atividade de água ou a_w é uma medição do estado de energia da água em um sistema. Ela é definida como a pressão de vapor de água dividida por aquela da água pura na mesma temperatura; portanto, água destilada pura tem uma atividade de exatamente um.

[0041] A composição descrita acima pode ser preparada em qualquer maneira adequada. Por exemplo, ela pode ser preparada por mistura junto da proteína, da fonte de carboidrato, e da fonte de gordura em proporções apropriadas. Se usados, os emulsificadores podem ser incluídos neste ponto. As vitaminas e minerais podem ser adicionadas neste ponto, mas são usualmente adicionadas mais tarde para evitar degradação térmica. Quaisquer vitaminas lipofílicas, emulsificadores e similares podem ser dissolvidos na fonte de gordura antes da mistura. Água, preferivelmente água que tenha sido submetida à osmose reversa, pode, em seguida, ser misturada para formar uma mistura líquida. A temperatura da água é convenientemente cerca de 50°C a cerca de 80°C para auxiliar dispersão dos ingredientes. Liquefadores comercialmente disponíveis podem ser usados para formar a mistura líquida. A mistura líquida é, em seguida, homogeneizada; por exemplo, em dois estágios.

[0042] A mistura líquida pode, em seguida, ser termicamente tratada para reduzir cargas bacteriais, por aquecimento rapidamente da mistura líquida a uma temperatura na faixa de cerca de 80°C a cerca de 150°C por cerca de 5 segundos a cerca de 5 minutos, por exemplo. Isto pode ser efetuado por injeção de vapor, autoclave, ou por trocador de calor; por exemplo, um trocador de calor de placa.

[0043] Em seguida, a mistura líquida pode ser resfriada a cerca de

60°C a cerca de 85°C; por exemplo, por resfriamento instantâneo. A mistura líquida pode, em seguida, ser novamente homogeneizada; por exemplo, em dois estágios a cerca de 10 MPa a cerca de 30 MPa no primeiro estágio e cerca de 2 MPa a cerca de 10 MPa no segundo estágio. A mistura homogeneizada pode, em seguida, ser adicionalmente resfriada para adicionar quaisquer componentes sensíveis a calor; tais como vitaminas e minerais. O pH e teor de sólidos da mistura homogeneizada são convenientemente ajustados neste ponto.

[0044] A mistura homogeneizada é transferida para um aparelho de secagem adequado tal como um secador de pulverização ou secador de congelamento, e convertida a pó. O pó deve ter um teor de umidade de menos do que cerca de 5% por peso.

[0045] *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 podem ser cultivados de acordo com qualquer método adequado e preparados para adição à composição por secagem de congelamento ou secagem de pulverização, por exemplo. Métodos de cultura apropriados para *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 são conhecidos àqueles técnicos no assunto. Alternativamente, preparações bacteriais podem ser trazidas de fornecedores especialistas tais como Christian Hansen e Danisco já preparadas em uma forma adequada para adição aos produtos alimentícios tais como fórmulas nutricionais e de crianças. A bactéria probiótica pode ser adicionada à fórmula em uma quantidade apropriada, preferivelmente entre 10^2 e 10^{12} UFC/g de pó, mais preferivelmente entre 10^7 e 10^{12} UFC/g de pó.

[0046] Em uma concretização da presente invenção, os animais a serem tratados com a composição preparada pelo uso da presente invenção são pelo menos de dois anos de idade. Este limite de idade se aplica em particular a seres humanos. Se os animais a serem tratados com a composição preparada pelo uso da presente invenção são

cães ou gatos, por exemplo, o cão ou gato deve ser pelo menos de 4 meses de idade.

[0047] Em uma concretização da presente invenção a composição é um medicamento. Como um medicamento, a dosagem de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 pode ser cuidadosamente ajustada de acordo com a recomendação do médico.

[0048] A composição preparada de acordo com a presente invenção pode também ser um produto alimentício. Como um produto alimentício os efeitos benéficos de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 seria disponível para todo mundo. O tratamento de obesidade pode ser iniciado em um estágio muito cedo. Adicionalmente em um produto alimentício *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 seria ainda mais agradável para consumir. Exemplos de produtos alimentícios que são aplicáveis à presente invenção são iogurtes, leite, leite aromatizado, sorvete, sobremesas, pós para reconstituição com, por exemplo, leite ou água, bebidas de chocolate ao leite, bebidas de malte, pratos prontos para comer, pratos instantâneos ou bebidas para seres humanos ou composições de alimentação representando uma dieta completa ou uma dieta parcial pretendida para animais domésticos ou animais de granja.

[0049] Consequentemente, em uma concretização a composição de acordo com a presente invenção é um produto alimentício pretendido para seres humanos, animais domésticos ou animais de granja. Em particular a composição é pretendida para animais selecionados a partir do grupo consistindo em cães, gatos, porcos, gado, cavalos, cabras, ovelha, aves domésticas ou seres humanos, e em uma concretização preferida é a composição um produto alimentício pretendido para espécie adulta, em particular adultos humanos.

[0050] A composição da presente invenção pode também compreender pelo menos um outro tipo de outra bactéria de grau alimentício ou levedura. A bactéria de grau alimentício pode ser bactérias probióticas e são preferivelmente selecionadas a partir do grupo consistindo em bactéria de ácido láctico, bifidobactéria, propionibactéria ou misturas destes. As bactérias probióticas podem ser qualquer bactéria de ácido láctico ou Bifidobacteria com características probióticas estabelecidas. Por exemplo, elas podem ser também capazes de promoverem o desenvolvimento de um microbiota intestinal bifidogênica. Cepas de Bifidobactéria probiótica adequada incluem *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 vendida *inter alia* pela companhia Christian Hansen da Dinamarca sob a marca comercial Bb12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendida por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. do Japão sob a marca comercial BB536, a cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco sob a marca comercial Bb-03, a cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga sob a marca comercial M-16V e a cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Institut Rosell (Lallemand) sob a marca comercial R0070. Uma mistura de bactéria probiótica adequada de ácido láctico e Bifidobacteria pode ser usada.

[0051] Como levedura de grau alimentício, as seguintes podem ser usadas, por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae* e/ou *Saccharomyces boulardii*.

[0052] Em uma concretização preferida da presente invenção, a composição contém adicionalmente pelo menos um prebiótico. Prebióticos podem promover o crescimento de certas bactérias de grau alimentício, em particular de bactéria probiótica, nos intestinos e podem, conseqüentemente, aumentar o efeito de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007. Adicionalmente, vários prebióticos têm uma influência positiva em, por exemplo, digestão.

[0053] Preferivelmente o prebiótico é selecionado a partir do grupo consistindo de oligossacarídeos e, opcionalmente, contêm frutose, galactose, manose, soja e/ou inulina; fibras dietéticas; ou misturas destes.

[0054] Uma vantagem da presente invenção é que *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 são efetivos, ambos, como bactérias vivas, bem como espécies de bactérias inativadas. Conseqüentemente, mesmo condições que não permitirão a presença de bactérias vivas não abolirão a eficiência de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007.

[0055] É preferido, contudo que pelo menos uma parte do *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 esteja viva na composição e preferivelmente chegue viva no intestino. Deste modo, eles podem colonizar o intestino e aumentar sua eficiência por multiplicação.

[0056] Contudo, para produtos alimentícios estéreis especiais ou medicamentos, pode ser preferível que *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 não estejam vivos na composição. Conseqüentemente, em uma concretização da presente invenção pelo menos uma parte do *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 e/ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 não estão vivas na composição.

[0057] *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 será efetivo em qualquer concentração. Se *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 alcança o intestino vivo, uma bactéria simples pode ser suficiente para alcançar um efeito poderoso por colonização e multiplicação.

[0058] Contudo, para um medicamento, é geralmente preferido

que uma dose diária do medicamento compreenda entre 10^2 e 10^{12} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007. Uma dose diária particular adequada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 é de 10^5 a 10^{11} unidades de formação de colônia (UFC), mais preferivelmente de 10^7 a 10^{10} UFC.

[0059] No caso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 inativados, é geralmente preferido que uma dose diária do medicamento compreenda entre 10^2 e 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007. Uma dose diária particular adequada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 é de 10^5 a 10^{11} células, mais preferivelmente de 10^7 a 10^{10} células.

[0060] Para uma composição de alimentação, é geralmente preferido que ela compreenda entre 10^3 e 10^{12} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 por g do peso seco da composição de alimentação. Uma quantidade particular adequada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 é de 10^5 a 10^{11} UFC por g do peso seco da composição de alimentação, mais preferivelmente de 10^7 a 10^{10} UFC por g do peso seco da composição de alimentação.

[0061] No caso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 inativados, é geralmente preferido que a composição de alimentação compreenda entre 10^3 e 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 por g do peso seco da composição de alimentação. Uma quantidade particular adequada de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 é de 10^5 a 10^{11} células por g do peso seco da composição de alimentação, mais

preferivelmente de 10^7 a 10^{10} células por g do peso seco da composição de alimentação.

[0062] A dose diária de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 em uma composição dependerá da pessoa particular ou animal a ser tratada. Fatores importantes a serem considerados incluem idade, peso corpóreo, sexo e condição de saúde.

[0063] Por exemplo, uma dose diária típica de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 em uma composição estará na faixa de 10^4 - 10^{12} UFC e/ou células por dia, preferivelmente 10^6 - 10^{10} UFC e/ou células por dia, preferivelmente 10^7 - 10^9 UFC e/ou células por dia.

[0064] Um uso adicional de uma composição compreendendo *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 de acordo com a presente invenção é suportar perda de peso e/ou manutenção de peso.

[0065] Desde que estabelecendo e mantendo um peso corpóreo próprio e – em particular – uma percentagem de peso aceitável de gordura no corpo é uma etapa-chave tratar ou prevenir distúrbios metabólicos, um uso adicional de uma composição compreendendo *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 de acordo com a presente invenção é tratar ou prevenir distúrbios metabólicos.

[0066] Em particular, uma composição compreendendo *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 ou *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 de acordo com a presente invenção pode ser usada para tratar ou prevenir diabetes, hipertensão e/ou doenças cardiovasculares, e pode, conseqüentemente, produzir uma contribuição significativa ao bem estar da população de hoje em um número de países, em particular nos países bem desenvolvidos.

[0067] É claro àqueles técnicos no assunto que quaisquer características descritas neste relatório podem ser combinadas livremente sem fugir do escopo da presente invenção conforme revelada.

[0068] Características e vantagens da presente invenção resultam dos seguintes Exemplos e Figuras:

[0069] a Figura 1 mostra que ratos que receberam a cepa CGMCC 1.3724 tinha uma redução significativa de ganho de peso (11%) conforme comparado com o grupo de controle. O ganho de peso corpóreo é medido versus tempo.

[0070] A Figura 2 mostra o ganho de massa de gordura dos camundongos da Figura 1.

[0071] A Figura 3 mostra o resultado de um teste de tolerância de glicose com os camundongos da Figura 1.

[0072] A Figura 4 mostra o ganho de peso corpóreo de camundongos obesos e magros com o tempo.

[0073] A Figura 5 mostra o ganho de massa de gordura de camundongos obesos e magros.

Exemplo 1

[0074] Ratos obesos machos de seis a oito semanas de idade Zucker (n = 12) alimentados com uma dieta de comida foram tratados com 10^9 - 10^{10} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por dia por 60 dias. Biomassa de *Lactobacillus rhamnosus* NCC-4007 diluída no meio MRS (deMan Rogosa Sharpe) foi administrada na solução de bebida contendo NaCl 9/1000, o grupo de controle recebeu a solução salina com quantidade correspondente de meio de MRS presente na preparação probiótica. O peso corpóreo foi seguido durante o estudo e composição corpórea avaliada por RMN, foi medida antes e no final do tratamento. A tolerância à glicose foi avaliada no final da intervenção por realização de um Teste de Tolerância de Glicose Intraperitoneal (IPGTT), que consiste em administração de uma solução de 20% de

D-glicose através de uma injeção intraperitoneal a ratos de 16 horas de jejum e para coletar amostras de sangue da veia de cauda a 0, 15, 30, 60 e 120 min após a injeção. A glicose foi, em seguida, medida em pontos de tempo diferentes.

[0075] A Figura 1 mostra que ratos que receberam a cepa CGMCC 1.3724 tinham uma redução significativa de ganho de peso (11%) conforme comparado com o grupo de controle.

[0076] O efeito no ganho de peso foi associado a um ganho de massa de gordura inferior (Figura 2).

[0077] A tolerância à glicose destes ratos obesos foi aperfeiçoada por administração de cepa de CGMCC 1.3724, conforme representado por uma área menor sob a curva (Figura 3).

[0078] Experimentos idênticos com *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 dão resultados similares.

Exemplo 2

[0079] Camundongos obesos machos de sete a oito semanas de idade ob/ob ou seus camundongos heterozigotos magros ob/+ foram alimentados com uma dieta de comida e tratados com 10^9 - 10^{10} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* NCC-4007 por dia por 60 dias. Biomassa de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 diluída no meio de MRS foi administrada na solução de bebida contendo NaCl 9/1000, o grupo de controle recebeu a solução de salina com quantidade correspondente de meio de MRS presente na preparação probiótica. O peso corpóreo foi seguido durante o estudo e composição corpórea, avaliado RMN, conforme medido antes e no final do tratamento.

[0080] O ganho de peso corpóreo de ambos camundongos obesos (ob/ob) e magros (ob/+) que receberam CGMCC 1.3724 na solução de bebida foi reduzido respectivamente por 37% e 22%, conforme comparado com seus respectivos grupos de controle (Figura 4).

[0081] A administração da cepa de CGMCC 1.3724 induziu uma

redução de ganho de massa de gordura em camundongos obesos a uma extensão inferior em camundongos magros conforme comparado aos animais de controle (Figura 5).

[0082] Experimentos idênticos com *Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 deu resultados similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, caracterizado pelo fato de que é para preparação de uma composição para tratamento de obesidade em seres humanos, sendo que os seres humanos têm pelo menos de 2 anos de idade.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os humanos são adultos.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado em que a composição é um medicamento ou um produto alimentício.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição compreende pelo menos um outro tipo de bactérias de grau alimentício e/ou levedura.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que as bactérias de grau alimentício são selecionadas a partir do grupo consistindo de bactéria de ácido láctico, bifidobactéria, propionibactéria, ou misturas destas.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a composição contém adicionalmente pelo menos um prebiótico.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o prebiótico é selecionado a partir do grupo consistindo de oligossacarídeos e, opcionalmente, contém frutose, galactose, manose, soja e/ou inulina; fibras dietéticas; ou misturas destes.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte do *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 está vivo na composição.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte do *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 não está vivo na composição.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado

pelo fato de que o medicamento compreende entre 10^2 e 10^{12} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por dose diária, ou que o medicamento compreende entre 10^2 e 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por dose diária.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato que o produto alimentício compreende entre 10^3 e 10^{12} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por g do peso seco da composição de alimentação, ou que o produto alimentício compreende entre 10^3 e 10^{12} células de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 por g do peso seco da composição de alimentação.

12. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para tratar distúrbios metabólicos por meio do estabelecimento e manutenção d um peso corporal adequado e um percentual de peso aceitável de gordura. .

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que os distúrbios metabólicos são selecionados a partir do grupo consistindo de diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares.

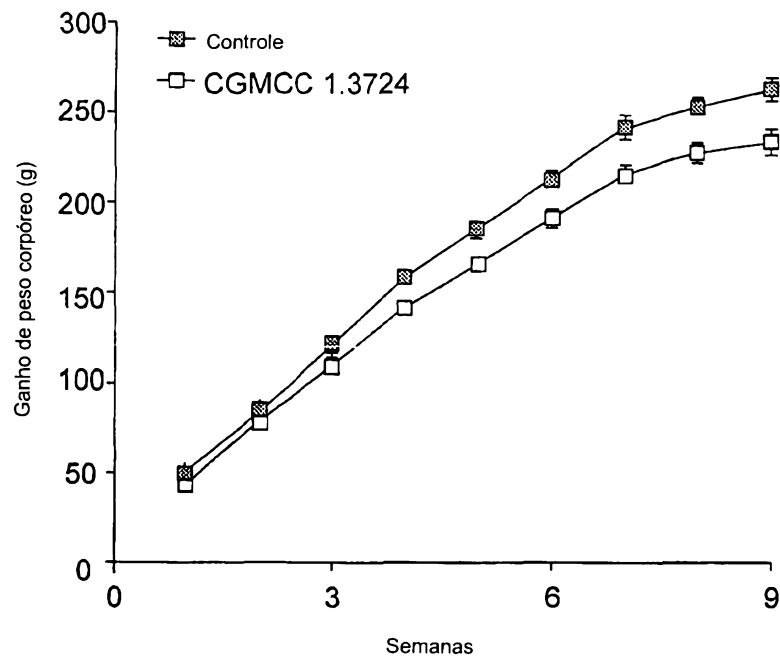


FIG. 1

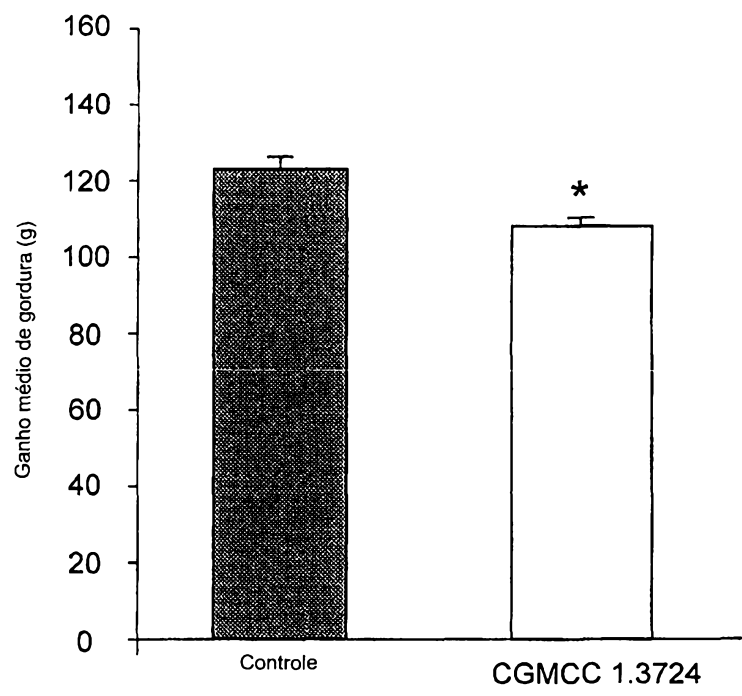


FIG. 2

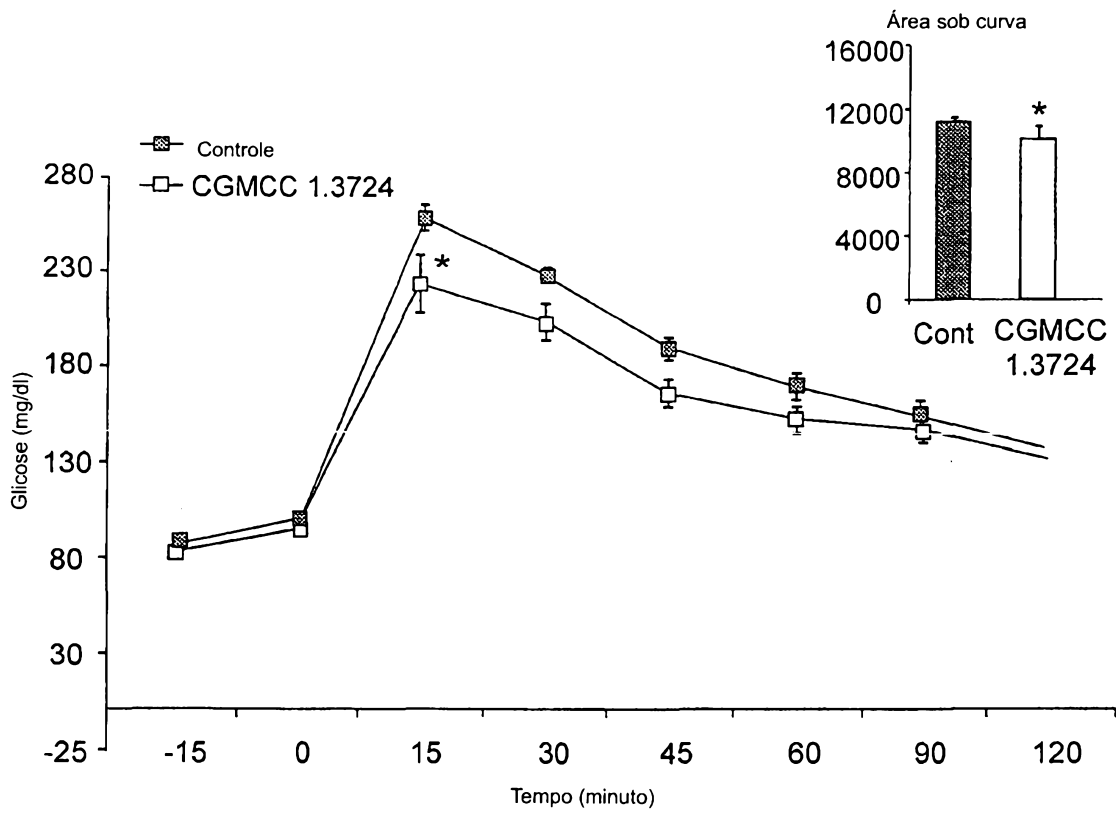


FIG. 3

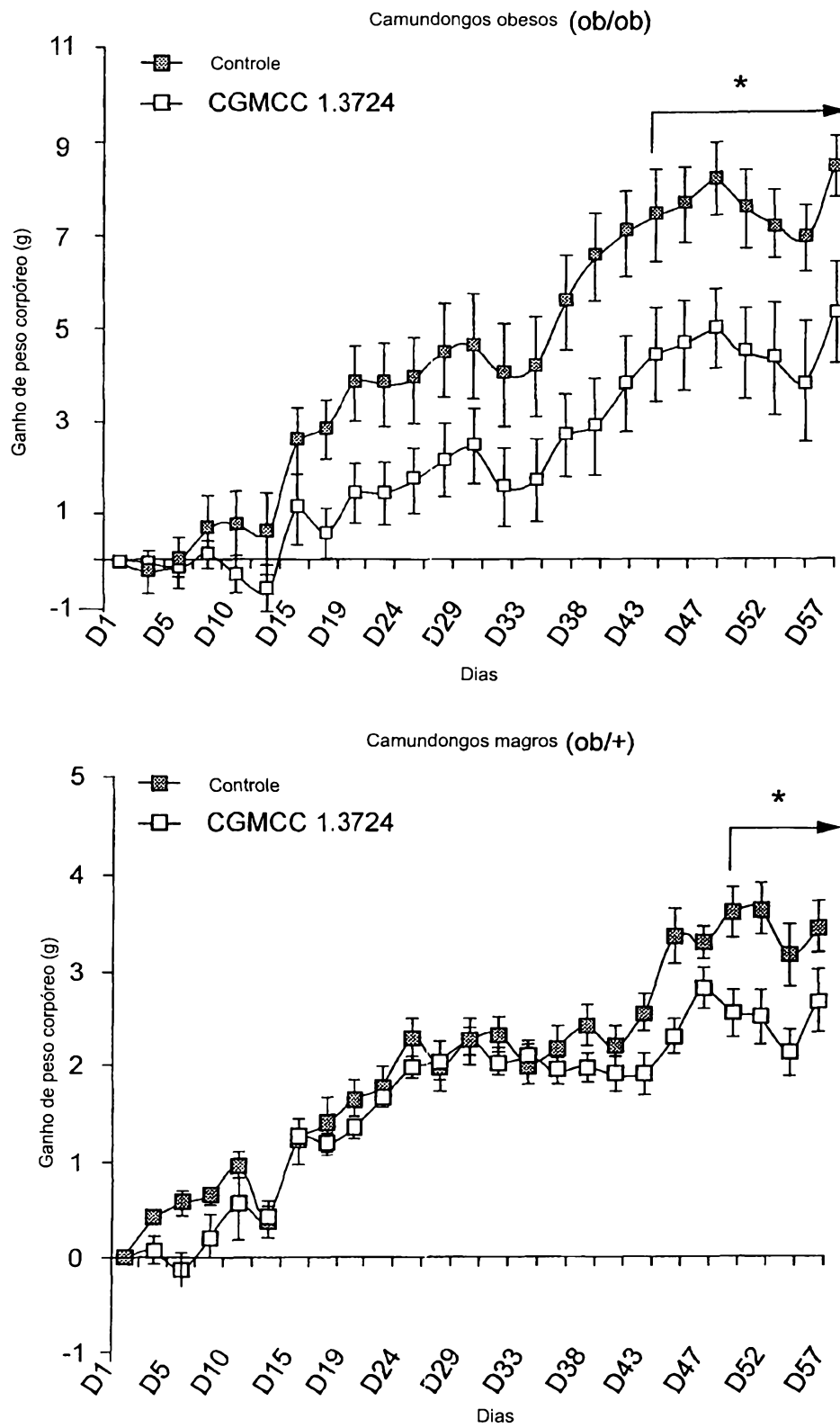


FIG. 4

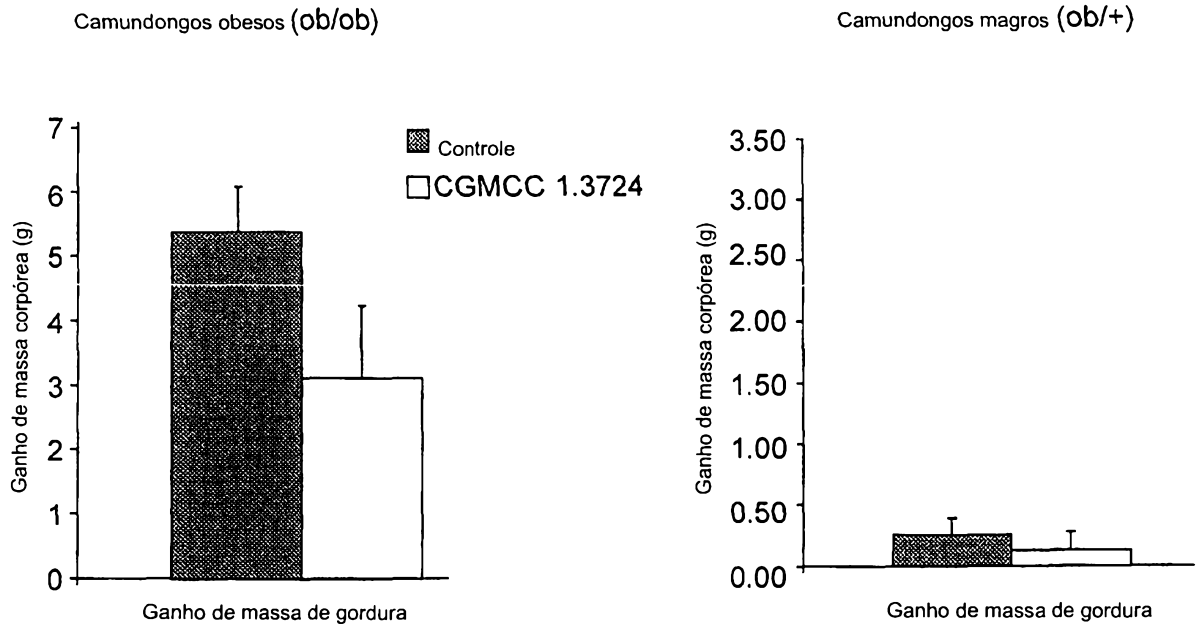


FIG. 5