



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010153265/14, 26.05.2009**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

26.05.2008 EP 08305201.9**05.06.2008 EP 08305234.0**(43) Дата публикации заявки: **10.07.2012** Бюл. № 19(45) Опубликовано: **20.09.2013** Бюл. № 26(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **Заселение кишечника полезными****бактериями, 2005, с.1 аб.4-9, найдено из****Интернет: [http:](http://fortunita.info/message/zdor/dietav132.htm)****//fortunita.info/message/zdor/dietav132.htm. RU****2291194 C2, 10.01.2007. US 2004058409 A1,****25.03.2004. ОСИПЕНКО М., Метеоризм -****проблема современной гастроэнтерологии,****найден из Интернет: [http:](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=3458)****/www.medlinks.ru/article.php?sid=3458.****GUYONNET D. et al., Effect of a (см. прод.)**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **27.12.2010**

(86) Заявка РСТ:

EP 2009/056344 (26.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2009/150036 (17.12.2009)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2,**"Союзпатент", И.В. Павлюченко**

(72) Автор(ы):

ГИЙОННЕ Дени (FR),**ЯКОБ Стефан (FR),****ШЛЮМБЕРЖЕ Армелль (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

КОМПАНИ ЖЕРВЭ ДАНОН (FR)**(54) СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ УРЧАНИЯ В ЖИВОТЕ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ БАКТЕРИЙ
РОДА *Bifidobacterium***

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для уменьшения урчания в животе. Для этого пероральным путем вводят бактерии *Bifidobacterium animalis* в дозе 1×10^9 КОЕ в сутки. Ведение осуществляют каждый

день в течение, по меньшей мере, 15 дней. Способ обеспечивает устранение кишечного шума у здорового человека за счет разработанного режима введения и определенной дозировки данного пробиотика. 9 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial, *Aliment Pharmacol Ther* vol. 26, no.3, 2007, pages 475-486. KAJANDER K. et al., A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:387-394. KAJANDER K. et al., Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*, vol.27, no.1, 01.01.2008, pages 48-57.

R U 2 4 9 2 8 6 9 C 2

R U 2 4 9 2 8 6 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 35/74 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010153265/14, 26.05.2009**

(24) Effective date for property rights:
26.05.2009

Priority:

(30) Convention priority:
26.05.2008 EP 08305201.9
05.06.2008 EP 08305234.0

(43) Application published: **10.07.2012 Bull. 19**

(45) Date of publication: **20.09.2013 Bull. 26**

(85) Commencement of national phase: **27.12.2010**

(86) PCT application:
EP 2009/056344 (26.05.2009)

(87) PCT publication:
WO 2009/150036 (17.12.2009)

Mail address:

**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, "Sojuzpatent",
I.V. Pavljuchenko**

(72) Inventor(s):

**GIJONNE Deni (FR),
JaKOB Stefan (FR),
ShLJuMBERZhE Armell' (FR)**

(73) Proprietor(s):

KOMPANI ZhERVEh DANON (FR)

(54) METHOD FOR RELIEVING ABDOMINAL MURMUR BY INTRODUCING BACTERIA OF GENUS Bifidobacterium

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and may be used for relieving abdominal murmur. That is ensured by the oral administration of the bacteria *Bifidobacterium animalis* in dose 1×10^9 CFU a day.

The bacteria are administered every day, for at least 15 days.

EFFECT: method provides relieving abdominal murmur in a healthy individual that is ensured by the developed dose schedule and specific rate of administration of the above prebiotic.

10 cl, 1 ex

R U 2 4 9 2 8 6 9 C 2

R U 2 4 9 2 8 6 9 C 2

Настоящее изобретение относится к способу уменьшения урчания в животе у субъекта путем введения бактерий рода *Bifidobacterium*, причем в одном аспекте изобретения указанный способ не является терапевтическим способом.

Урчание в животе в течение дня является нормальным для здоровых индивидуумов, и представляет собой слышимый кишечный шум (15). Урчание в животе вызывается перистальтическими мышечными сокращениями, процессом, который передвигает содержимое желудка и кишечника вниз. Перистальтика представляет собой волнообразное движение мышц в пищеварительном тракте. В желудке это движение смешивает пищу с желудочными соками и переводит ее в состояние легкоподвижной жидкости. Для большинства людей урчание в животе, особенно утром после приема пищи, является ежедневным или периодическим дискомфортом, от которого они хотели бы избавиться или, по меньшей мере, уменьшить его.

Урчание в животе, подобно другим желудочно-кишечным симптомам, таким как вздутие живота, боль в животе или метеоризм, как правило, являются более частыми и тяжелыми при синдроме раздраженного кишечника (IBS) (1).

IBS представляет собой функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе или дискомфорт ассоциированы с дефекацией или с изменением состояния кишечника и с особенностями или с расстройством дефекации (1).

Таким образом, существует необходимость создания средств для частичного или полного уменьшения урчания с небольшой частотой в животе у здорового субъекта, а также для частичного или полного уменьшения более частого урчания в животе.

Было продемонстрировано, что использование определенных пробиотических препаратов, содержащих бактерии, такие как пропионовые бактерии, лактобактерии и/или бифидобактерии, делает возможным модификацию флоры в толстой кишке пациентов (8, 9, 9bis). Кроме того, на человеческой и животной моделях было продемонстрировано, что ряд пробиотиков модифицирует желудочно-кишечную сократимость или избыточное вздутие живота, метеоризм или боль в животе (10).

Продолжительное (5-месячное) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало положительные эффекты смеси 4 лиофилизированных пробиотиков {*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium animalis* Bbl и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermani* JS} (11). У 86 пациентов, страдающих IBS и удовлетворяющих Римским критериям II, эта комбинация пробиотиков улучшала желудочно-кишечные симптомы в течение последнего месяца согласно уменьшению общей балльной оценки. Однако не было продемонстрировано значительных результатов, касающихся урчания в животе.

Другое продолжительное (6-месячное), рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало положительные эффекты смеси 4 лиофилизированных пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermani* JS), вводимых в капсуле (14). У 103 пациентов, страдающих IBS и удовлетворяющих Римским критериям I и II, эта пробиотическая комбинация улучшала желудочно-кишечные симптомы в течение последнего месяца согласно уменьшению общей балльной оценки, и улучшению по части урчания в животе, начиная с четвертого месяца лечения (месяцы 4, 5, 6). Однако не было продемонстрировано значительных результатов, касающихся урчания в животе, в течение первых 3 месяцев исследования, которое касалось пациентов, страдающих IBS.

Таким образом, к настоящему времени никаким исследованием не было продемонстрировано положительного влияния применения пробиотика при урчании в

животе, особенно у здоровых субъектов, а более конкретно, в течение короткого периода времени введения в течение менее чем 3 месяца.

Неожиданно было обнаружено, что введение, по меньшей мере, около 1×10^9 КОЕ бактерий, выбранных в группе бактерий рода *Bifidobacterium*, в день, в течение, по меньшей мере, 15 дней может значительно уменьшить урчание в животе у здорового субъекта.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание способа уменьшения урчания в животе у субъекта, причем способ содержит стадию введения указанному субъекту, по меньшей мере, около 1×10^9 КОЕ бактерий, выбранных в группе бактерий рода *Bifidobacterium*, в день. Более предпочтительно, указанный способ представлен для уменьшения урчания в животе у субъекта после введения указанных бактерий в течение менее чем 3 месяцев. В предпочтительном воплощении изобретения, указанные бактерии вводятся в течение, по меньшей мере, 15 дней.

Термин «урчание в животе» или лат. *borborygmus* предназначен для обозначения шумов бурчания из области живота, которые представляют собой слышимый кишечный шум (15).

Термин «введение» предназначен для обозначения «перорального введения», т.е. такого, когда субъект перорально поглощает бактерии согласно настоящему изобретению или композицию, содержащую бактерии согласно настоящему изобретению, или «прямого введения», т.е. такого, когда бактерии согласно настоящему изобретению или композицию, содержащую бактерии согласно настоящему изобретению, вводят прямо *in situ*, конкретно, путем колоноскопии или ректально с помощью суппозиториев.

Выражение «здоровые субъекты» предназначено для обозначения «общей популяции людей без каких-либо диагностированных желудочно-кишечных расстройств и, особенно, без функциональных кишечных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника».

Пероральное введение композиции, содержащей бактерии согласно настоящему изобретению, может осуществляться в форме желатиновых капсул, капсул, таблеток, порошков, гранул или пероральных растворов или суспензий.

В предпочтительном воплощении изобретения, указанная композиция представляет собой пищевую композицию, которая может использоваться в получении новых видов пищи или пищевых ингредиентов, как определено в законодательном акте ЕЭС No.258/97, и, конкретно, в производстве функциональных пищевых продуктов. Пища может рассматриваться как функциональная, если удовлетворительно демонстрируется, что она оказывает полезное воздействие на одну или несколько целевых функций организма, помимо обычного влияния питательных веществ, с улучшением состояния здоровья и самочувствия и/или с уменьшением риска заболевания (12).

В предпочтительном воплощении изобретения, указанные бактерии вводятся в форме молочного продукта. Конкретно, молочный продукт представляет собой ферментированный молочный продукт, и более конкретно, ферментированный молочный продукт представляет собой йогурт.

В предпочтительном воплощении изобретения, указанный ферментированный молочный продукт или указанный йогурт содержит *Lactobacillus bulgaricus* и/или *Streptococcus thermophilus*, а предпочтительней, если содержит и то и другое.

В предпочтительном воплощении изобретения, указанный ферментированный молочный продукт или указанный йогурт не содержит *Lactobacillus rhamnosus*,

и/или *Propionibacterium freudenreichii*.

Указанная композиция может конкретно представлять собой пробиотик, упакованный, например, в форме капсулы или желатиновой капсулы.

5 В другом предпочтительном воплощении изобретения, указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, также объединенную вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который может содержать вспомогательный вещества.

10 Термин «фармацевтическая композиция» предназначен для обозначения «лекарства» или «безрецептурного лекарственного средства».

Согласно изобретению, уменьшение урчания в животе субъекта составляет уменьшение частоты эпизодов урчания в животе, по меньшей мере, на около 10%, в качестве примера, на около 15, 17 или 20%.

15 Предпочтительно, если уменьшение частоты эпизодов урчания в животе субъекта составляет, по меньшей мере, около 25%, в качестве примера, 30, 35 или 40%.

Более предпочтительно, если уменьшение частоты эпизодов урчания в животе субъекта составляет, по меньшей мере, около 45%, в качестве примера, 50, 55 или 60%.

20 Согласно предпочтительному воплощению изобретения, уменьшение, по меньшей мере, на около 10% частоты эпизодов урчания в животе получают после 15 дней введения бактерий, более предпочтительно, уменьшение частоты эпизодов урчания в животе субъекта, по меньшей мере, на около 20% получают после 4 недель введения бактерий.

25 Согласно изобретению, уменьшение урчания в животе субъекта представляет собой уменьшение частоты эпизодов урчания в животе, по меньшей мере, на около 20%.

Предпочтительно, уменьшение урчания в животе субъекта представляет собой уменьшение частоты эпизодов урчания в животе, по меньшей мере, на около 50%.

30 Например, у субъекта, страдающего урчанием живота каждый день (по меньшей мере, один эпизод урчания живота в день), после введения, по меньшей мере, около 1×10^9 КОЕ в день бактерий, выбранных в группе рода *Vifidobacterium*, предпочтительно, через 15 дней введения, урчание в животе будет происходить 2-3 дня/в неделю (2-3 дня/в неделю с, по меньшей мере, одним эпизодом урчания в животе).

35 Бактерии выбирают в группе бактерий рода *Vifidobacterium* и рассматривают в качестве пробиотика.

Термин «пробиотики» предназначен для обозначения диетических добавок, содержащих потенциально полезные бактерии или дрожжи. Согласно принятому в 40 настоящее время определению ПСО/ВОЗ, пробиотики представляют собой: «Живые микроорганизмы, которые, при введении в адекватном количестве, оказывают благоприятное воздействие на здоровье хозяина». Молочнокислые бактерии представляют собой наиболее широко распространенный тип используемых микробов. Молочнокислые бактерии использовались в течение многих лет, так как 45 они способны превращать сахара (включая лактозу) и другие углеводы в молочную кислоту. Этим обеспечивается не только характерный кислый вкус ферментированных молочных продуктов, таких как йогурт, но также, за счет снижения pH, приводит к ограничению возможностей роста микроорганизмов, вызывающих порчу, оказывая 50 тем самым огромную пользу для здоровья путем предотвращения желудочно-кишечных инфекций. Штаммы рода *Lactobacillus* и *Vifidobacterium*, являются наиболее широко используемыми пробиотическими бактериями.

Пробиотические бактериальные культуры предназначены для того, чтобы

способствовать самовосстановлению естественной флоры кишечника. Их иногда рекомендуют врачи и, более часто, диетологи после курса антибиотиков или в качестве части лечения кандидоза, связанного с пищеварительным трактом. Формула составлена так, чтобы пробиотики усиливали иммунную систему для противодействия аллергиям и другим иммунным заболеваниям.

Предпочтительно, если бактерии выбирают из группы видов *Bifidobacterium animalis subspecies lactis*, *bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium lactis*.

Более предпочтительно, если бактериями согласно настоящему изобретению являются *Bifidobacterium animalis subspecies lactis*. Более предпочтительно, если бактериями согласно настоящему изобретению являются *Bifidobacterium animalis subspecies lactis*, депонированные в CNCM под номером 1-2494, 20 июня, 2000 года. Этот штамм известен под кодом DN-173 010 и вместе с его применением в качестве модулятора гликозилирования поверхности клеток кишечника защищен Европейским Патентом EP 1297176.

Согласно новой таксономии, теперь штамм классифицируется как *B. animalis subspecies lactis* (16) и может повсеместно называться *B. lactis*.

В предпочтительном воплощении изобретения, субъекту вводят около 1×10^{10} КОЕ бактерий в день в течение, по меньшей мере, 15 дней, предпочтительно, по меньшей мере, 28 дней, более предпочтительно, 4 недель.

Более предпочтительно, если субъекту вводят $1,25 \times 10^{10}$ КОЕ бактерий два раза в день в течение, по меньшей мере, 15 дней, предпочтительно, по меньшей мере, 28 дней, более предпочтительно, 4 недель.

Согласно изобретению, субъектом может быть ребенок, взрослый или пожилой человек, предпочтительно, взрослый. В предпочтительном воплощении изобретения субъектом является женщина.

Действительно, было продемонстрировано, что субъекты-женщины имеют повышенную предрасположенность к синдрому раздраженного кишечника (1, 13).

В предпочтительном воплощении, у субъекта урчит в животе или он подвержен этому расстройству.

Согласно воплощению изобретения, способ не является терапевтическим. Задача указанного не терапевтического способа является уменьшение урчания в животе здоровых субъектов в популяции, конкретно после приема пищи. Предпочтительно, указанный не терапевтический способ осуществляется для уменьшения частоты урчания в животе указанных субъектов.

Краткое описание фигур

ФИГУРА 1: исходное распределение частоты урчания в животе: значения выражены в виде процентного содержания субъектов в зависимости от класса (0 = никогда; 1 = один раз в неделю; 2 = два или три раза в неделю; 3 = четыре-шесть дней в неделю; 4 = каждый день в течение недели).

ФИГУРА 2: Изменения бальной оценки частоты урчания в животе в ИТТ-популяции.

ФИГУРА 3: Относительные изменения бальной оценки частоты урчания в животе в ИТТ-популяции.

ПРИМЕРЫ

I. Материалы и Методы

I-A Исследуемая популяция

Исследование было одноцентровым, рандомизированным, двойным слепым, контролируемым, с двумя параллельными группами (тестируемая группа (100 субъектов) и контрольная группа).

Исследование проводили среди 197 здоровых женщин в возрасте 18-60 лет с минорными симптомами пищеварительной системы, у которых не диагностировали желудочно-кишечных расстройств и, особенно, функциональных кишечных расстройств в возрасте от 18 до 60 лет.

Критерии включения

- Свободно живущий субъект женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.
- Субъект с индексом массы тела от 18 до 30, включительно.
- Субъект с минорными симптомами пищеварительной системы, определенными

согласно бальной оценке между 8 и 16 (включительно) или, по меньшей мере, один кишечный симптом с бальной оценкой ≥ 4 согласно представленной ниже отборочной анкете, касающейся частоты симптомов пищеварительной системы.

Отборочная анкета, касающаяся частоты симптомов пищеварительной системы:

Субъекту были заданы следующие 4 вопроса:

1. Как часто в прошлом месяце Вы ощущали дискомфорт или боль в какой-либо области живота?
2. Как часто в прошлом месяце Вы ощущали вздутие живота?
3. Как часто в прошлом месяце Вы ощущали метеоризм/прохождение газов?
4. Как часто в прошлом месяце Вы ощущали урчание в животе/бурчание в желудке?

На каждый вопрос субъект может ответить, выбрав один из 5 предложенных вариантов ответа, где каждый вариант ответа имеет бальную оценку: «Никогда» (бальная оценка = 0), «один день в месяц» (бальная оценка = 1), «Два или три дня в месяц» (бальная оценка = 2), «Один день в неделю» (бальная оценка = 3), «Более чем один день в неделю» (бальная оценка = 4) и «Каждый день» (бальная оценка = 5).

Субъекта включали в исследование, если она набирала общую бальную оценку для вопросов 1-4 от 8 до 16 (включительно); или, по меньшей мере, один симптом (1-4) с бальной оценкой ≥ 4 .

- Субъект с частотой стула от 3 до 21 дефекаций в неделю (включая пограничные значения).

Для получения данной частоты стула, субъекту следовало ответить на следующий вопрос: Сколько у вас было дефекаций в неделю в среднем в прошлом месяце,?

- Для женщин в возрасте до менопаузы: субъект, применяющий контрацептивные средства.

- Женщины, способные к деторождению, не принимающие в настоящее время пероральных противозачаточных средств (по меньшей мере, в течение 1 полного месячного цикла перед введением исследуемого лекарственного средства и продолжающих не принимать их до истечения 1 месяца после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства), должны использовать или применять какое-либо другое одобренное с медицинской точки зрения средство контрацепции, например, но не исключительно, одно из следующих: а) Внутриматочное устройство (IUD); б) средства двойного барьера (такие как, презервативы и спермицид); в) воздержание, когда с точки зрения исследователя их занятие или образ жизни делают достаточно очевидным, что воздержание будет поддерживаться на протяжении исследования и в течение 1 месяца после него. В случае воздержания следует записать в первичной документации, чтобы субъекта соответствующим образом проконсультировали."

- Субъект, давший письменное согласие на участие в исследовании.

- Субъект с обычным уровнем потребления молочных продуктов и готовый потреблять 2 порции исследуемого продукта в день.

Критерии исключения

- Субъект с диагнозом Синдрома Раздраженного Кишечника (IBS) или другого функционального кишечного расстройства (констипация, диарея...).

5 - Субъект наблюдается врачом общей практики или гастроэнтерологом по поводу симптомов нижнего тракта пищеварительной системы (толстого и тонкого кишечника).

- Субъект с известным органическим заболеванием, включающим воспалительное заболевание кишечника, доброкачественную или злокачественную опухоль
10 кишечника или толстой кишки, а также серьезное системное заболевание.

- Субъект с предписанием получения лекарственного средства для лечения симптомов пищеварительной системы, такого как спазмолитическое средство, слабительные и противодиарейные лекарственные средства.

15 - Субъект, принимающий антибиотики в течение последних 4 недель.

- Изменение пищевых привычек в течение предшествующих 4 недель (например, начало диеты с высоким содержанием волокон).

- Субъект, подвергавшийся общей анестезии в течение предшествующих 4 недель.

20 - Беременный субъект или субъект, планирующий беременность во время исследования; субъект, кормящий грудью.

- Субъект с диагностированной непереносимостью лактозы или с иммунодефицитом.

- Субъект с диагностированной аллергией на компонент продукта (например, молочный белок).

25 - Субъект, вовлеченный в любое другое клиническое исследование в течение предшествующего месяца или находящийся в периоде недопущения после другого клинического исследования.

30 - Субъект в ситуации, которая, по мнению исследователя, препятствует оптимальному участию в настоящем исследовании или может представлять определенный риск для субъекта.

- Субъект, не способный понять и/или ответить на вопросы.

35 На протяжении исследования субъекты не потребляли каких-либо пробиотических или ферментированных молочных продуктов, отличных от предложенных им. Им предлагали продолжать осуществление всех других аспектов их питания и привычной физической нагрузки.

Критерии рандомизации

40 - Субъект, имеющий среднюю суммарную бальную оценку частоты симптомов пищеварительной системы (вздутие живота, боль в животе/дискомфорт, метеоризм/прохождение газов и урчание в животе/бурчание в желудке) >2 и ≤ 12 во время подготовительного периода.

- Субъект со средней частотой стула от 3 до 21 дефекаций в неделю (включительно) во время подготовительного периода.

45 - Отказ от потребления антибиотиков во время подготовительного периода.

I-B Проведение исследования

Подготовительный период

50 Субъекты, желающие участвовать в настоящем исследовании, приглашались для первого визита (визит включения VI) в клинику для контроля критериев включения и исключения. Субъекты также должны были заполнить отборочную анкету для определения частоты их симптомов пищеварительной системы. Чтобы быть включенным в исследование, субъект должен был иметь минимальную бальную оценку

≥8 или, по меньшей мере, один симптом пищеварительной системы с балльной оценкой ≥4 (положительная отборочная анкета). Во время этого визита исследователь отмечал анамнез заболевания и анамнез хирургических вмешательств, включая сопутствующее заболевание и лечение. Текущее применение лекарственного средства для лечения

Субъекты, соответствующие всем допускающим критериям, вступали в 2-недельный подготовительный период.

Эти субъекты были обеспечены личным дневником, который следовало заполнять каждый день в течение 2-недельного подготовительного периода. Они также получили рекомендации по питанию (т.е. исключение других ферментированных молочных продуктов и пробиотиков), которых следовало придерживаться во время всего исследования. Этот подготовительный период перед началом потребления ферментированных молочных продуктов необходим для сбора исходных данных для выходных параметров с целью включения естественной вариации симптомов пищеварительной системы и подтверждения того, что субъектов имеют минимум симптомов пищеварительной системы, как определено в критериях рандомизации. Этот период использовали для обеспечения потребления в рационе питания ферментированных молочных продуктов и пробиотиков.

Двойной слепой период

В течение 4 недель потребления продукта в двойном слепом исследовании, всех субъектов просили следовать предоставленной информации о диете. Субъектам требовалось записывать ежедневную и еженедельную информацию, которая будет использоваться для сопоставления эффектов ферментированного молочного продукта «Activia»®.

Субъектам следовало ежедневно записывать:

- Количество потребленного исследуемого продукта
- Количество и тип потребленных неразрешенных продуктов

Субъектам следовало еженедельно записывать:

Частоту симптомов пищеварительной системы: урчание в животе/бурчание в желудке.

I-C Описание введения продукта

Продукты

Тестируемый продукт представляет собой ферментированный молочный продукт «Activia»®, предлагаемый на рынке «Данон», который содержит живые бактерии. Он содержит конкретный микроорганизм, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (1,25×10¹⁰ КОЕ на порцию), вместе с традиционной йогуртной закваской, *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus* (1,2×10⁹ КОЕ/порция).

Контрольный продукт представляет собой неферментированный молочный продукт на молочной основе (без пробиотиков) и с низким содержанием лактозы (<4 г/порция), с видом, текстурой и вкусом, близкими к тестируемому продукту.

Оба продукта, тестируемый и контрольный не ароматизированы. Каждая часть (одна порция) или тестируемого или контрольного плацебо-продукта содержала 125 г.

Способы введения

Субъекты начали потребление исследуемого продукта после рандомизации, на утро следующего дня после визита рандомизации. Субъекты потребляли 2 порции тестируемого или контрольного продукта ежедневно на протяжении всего 28-дневного периода потребления в двойном слепом исследовании (до конца 4 недели) согласно списку рандомизации (за исключением первого и последнего дней, когда они

потребляли только один продукт, соответственно за ужином или за завтраком).

Продукты должны употребляться с пищей дважды в день, предпочтительно, один раз за завтраком и один раз за ужином. В случае, когда субъекты забывали съесть продукт, им советовали употребить его со следующим приемом пищи. Субъектам разрешали потребление продуктов, например, с сахаром, мармеладом, джемом, фруктами и крупами. Продукты следовало потреблять охлажденными (их нагревание невозможно).

Продукты и виды лечения, разрешенные и запрещенные во время исследования

На всем протяжении исследования от субъектов требовалось следовать рекомендациям по рациону питания. Им следовало избегать употребления любых других ферментированных молочных продуктов, таких как йогурты или продукты, содержащие пробиотики, (например «Yakult», «Actimel»®...) и любые таблетки, пилюли, порошки или другие биологически активные добавки к пище, содержащие пробиотики, отличные от предлагаемых. Все сыры и другие молочные продукты могут быть включены в рацион и, таким образом, могут потребляться. Субъектам также требуется избегать совершения любых значительных изменений в их обычном питании в период исследования (т.е. никаких изменений в обычном количестве волокон, никакого начала диеты для потери веса и т.п.).

Целью этих рекомендаций по рациону питания является ограничение вмешивающихся факторов при оценке эффекта продукта.

Во время всего исследования, были разрешены все лекарственные средства за исключением антибиотиков. В случае потребления антибиотиков, субъект выбывал из исследования.

В случае потребления любого лекарственного средства, субъекта просили заполнить его дневник с указанием названия, дозы и дат приема потребленного лекарственного средства. Субъекту советовали контактировать с исследователем или с клиницистом среднего звена для рекомендаций по поводу применяемого лечения.

II - Оценка влияния продукта

Частота урчания в животе/бурчания в желудке, оценивалась самими субъектами по шкале Лайкерта из 5 пунктов (еженедельная оценка во время всего исследования).

II-A Измерение, сбор и анализ параметров оценки эффективности

Симптом пищеварительной системы (урчание в животе/бурчание в желудке)

Частоту индивидуального симптома пищеварительного симптома (урчание в животе/бурчание в желудке) оценивали еженедельно с помощью шкалы Лайкерта из 5 пунктов, которая колеблется от 0 (никогда) до 4 (каждый день недели). Эту оценку проводили на протяжении исследования с момента вступления субъекта в исследование до последнего визита. Каждый раз субъекта просили оценить частоту каждого симптома в течение предшествующих 7 дней.

Суммарную бальную оценку рассчитывали исходя из этой информации.

Вместо интенсивности/тяжести, которые обычно исследуются в клинических испытаниях функциональных кишечных расстройств, было выбрано исследование частоты симптомов пищеварительной системы. Оно кажется более соответствующим, поскольку интенсивность или тяжесть симптомов пищеварительной системы является низкой в основной популяции без диагностики желудочно-кишечных расстройств.

II-B Статистика

Описательная статистика

Описание параметров и ковариантов исследования (возраст, индекс массы тела, частота стула...) суммировали в зависимости от типа рассматриваемой переменной

вместе с описанием количества субъектов и от количества потерянных данных (где уместно). Следующая описательная статистика приводится для каждого типа переменной:

- Качественные данные: количество и частота.

- Порядковые качественные данные: медианные значения, квартили, число встречаемостей и частота.

- Непрерывные данные: количество, среднее значение, стандартное отклонение переменной (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), интервал (минимум-максимум), медианные значения, квартили и доверительная область, если возможно.

Суммарные таблицы параметров исследования должны быть получены для всех субъектов и, по меньшей мере, по уровню принципиальных эффектов (продукт, время...).

Статистический анализ

Исходные данные собирали перед потреблением продукта:

Исходная величина для симптомов пищеварительной системы представляет собой медианную величину на основе двух недель перед потреблением продукта.

Для оценки качественного параметра осуществляли сравнение между группами в каждый момент измерения с помощью Хи-2 теста с поправкой на непрерывность или с помощью точного теста Фишера в случае нарушения предположения о размере ожидаемых частот на основе хи-2 теста.

Для порядковых данных осуществляли сравнение между группами с помощью Обобщенной линейной модели, принимая во внимание свойство параметров как порядковых числительных. Для повторяемых измерений, осуществляли смешанное многоуровневое моделирование и/или, если необходимо, то в качестве вторичного анализа могли также осуществлять Обобщенный анализ с использованием Оценочного Уравнения.

Для количественных данных анализировали распределение параметров исследования. В случае нормальности, анализ осуществляли с помощью параметрического анализа, в противном случае, с помощью не параметрического свободного от распределения анализа. Тем не менее, перед тем как принять к использованию непараметрический/свободный от распределения способ, пытались осуществить трансформацию некоторой переменной с целью обнаружения лучшего пути анализа параметров с использованием параметрических тестов.

Степень запланированной статистической значимости

Статистические тесты основных эффектов осуществляли с использованием двустороннего уровня значимости, составляющего 5%. Уровень значимости от 5 до 10% рассматривали как указывающий на тенденцию. Что касается параметра значимости для взаимодействующих эффектов, то уровень, о котором делали заключение как о значительном эффекте, составлял 10%. Взаимодействующие факторы можно было оценивать, если величина $p < 0,05$.

Критерии оценки

Основное исследование:

~ Сравнение тенденций между группами в течение 4 недель потребления продукта в двойном слепом исследовании.

Вторичные исследования:

~ Множественное сравнение, если уместно

~ Описательная статистика в каждый момент времени для каждой группы

III. Результаты

Исходные данные

Исходное распределение частоты урчания в животе продемонстрировано на Фигуре 1. Более чем у 60% популяции частота урчания в животе составляла от 1 раза в неделю до 2-3 раз в неделю.

Значительное уменьшение (среднее уменьшение -0,22, $p < 0,05$) бальной оценки частоты урчания в животе было продемонстрировано в течение 4 недель потребления продукта (Фигура 2). Наибольшее уменьшение бальной оценки частоты урчания в животе наблюдали через 4 недели потребления продукта (группа «Activia» = -0,70 против контрольной группы = -0,33; $p < 0,05$).

Относительные изменения бальной оценки частоты урчания в животе продемонстрированы на Фигуре 3. Через 2 недели потребления продукта наблюдали уменьшение на 11% (группа «Activia» = -22% против Контрольной группы = -5%). Более сильное уменьшение наблюдали через 4 недели потребления продукта (группа «Activia» = -22% против Контрольной группы = -9%).

Список литературы:

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller R. "Functional Bowel Disorders"; *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480-91.

2. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E et al. "US Householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact"; *Dig Dis Sci* 1993, 38: 1569-1580.

3. Thompson WG. "A world view of IBS". In: Spiller R and Camilleri M, eds. "The Irritable Bowel Syndrome, Diagnosis and treatment"; WB Saunders, 2002: 17-26.

4. Longstreth GF. "Definition and classification of IBS; current consensus and controversies"; *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 173-187.

5. Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B et al. "Impact of irritable bowel syndrome on patient lives: development and psychometric documentation of disease-specific measure for use in clinical trials"; *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 411-420.

6. Wilson A, Longstreth G, Knight K et al. "Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome"; *Manage Care Interface* 2004; 17: 24-28.

7. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton LA, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell PJ. "Guidelines for the management of irritable bowel syndrome"; *Gut* 2006 (in press).

8. Bougie et al. "Effect of Propicmibacteria Supplementation on Fecal Bifidobacteria and Segmental Colonic Transit Time in Healthy Human Subjects"; 1999 *Scand. J. Gastroenterol.* 34 pl44.

9. Fioramonti J, Theodorou V and Bueno L. "Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?" *Best Pract Res CHn Gastroenterol* 2003; 17: 711-724. 9bis. Quigley EMM and Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neugastroenterol Motil* 2007; 19:166-172.

10. US 20030147858

11. Kajander et al., "clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota", *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 48-57.

12. Diplock et al. "Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document"; *British Journal of Nutrition*, 1999, 81, S1-S27

13. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B and Whorwell PJ. "Relationship of abdominal bloating to distension in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit"; *Gastroenterology* 2006; 131:1003-1010.

14. Kajander et al., "A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention" *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:387-394.

15. Rome III - Functional Gastrointestinal Disorders - Third edition. p869; Drossman DA Eds, Degnon Associates, Inc. Me lean Virginia.

5 16. Masco et al, "Polyphasic taxonomic analysis of *Bifidobacterium animalis* and *Bifidobacterium lactis* reveals relatedness at the subspecies level: reclassification of *Bifidobacterium animalis* as *Bifidobacterium animalis* subsp.*animalis* subsp.nov. and *Bifidobacterium lactis* as *Bifidobacterium animalis* subsp.*lactis* subsp.Nov." *International*
10 *Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (2004), 54, 1137-1143

Формула изобретения

1. Нетерапевтическое применение, по меньшей мере, $1 \cdot 10^9$ КОЕ *Bifidobacterium animalis* в день в течение, по меньшей мере, 15 дней для уменьшения урчания в животе у здорового субъекта.

2. Нетерапевтическое применение по п.1, отличающееся тем, что уменьшение урчания в животе субъекта представляет собой уменьшение частоты урчания в животе, по меньшей мере, на 20%, предпочтительно на 50%.

20 3. Нетерапевтическое применение по п.1, отличающееся тем, что указанные бактерии выбирают в группе видов, к которой принадлежит *Bifidobacterium animalis subspecies lactis*.

4. Нетерапевтическое применение по п.3, отличающееся тем, что бактерии представляют собой *Bifidobacterium animalis subspecies lactis*, депонированные под
25 номером CNCM 1-2494.

5. Нетерапевтическое применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что около $1,25 \cdot 10^{10}$ КОЕ указанных бактерий вводят субъекту два раза в день в течение, по меньшей мере, 28 дней.

30 6. Нетерапевтическое применение по п.1, отличающееся тем, что субъект принадлежит к женскому полу.

7. Нетерапевтическое применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что указанные бактерии вводят в виде молочного продукта, предпочтительно ферментированного молочного продукта.

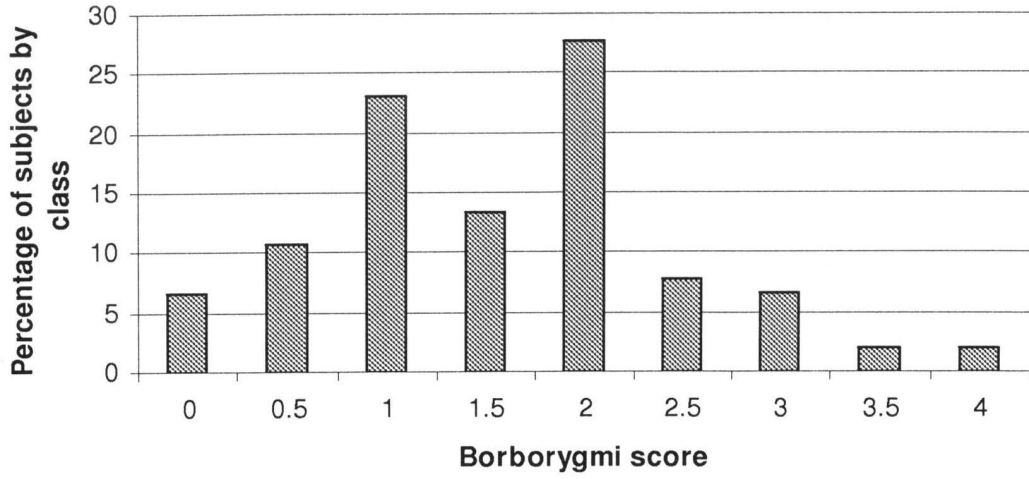
35 8. Нетерапевтическое применение по п.7, отличающееся тем, что ферментированный молочный продукт содержит *Lactobacillus bulgaricus* и/или *Streptococcus thermophilus*, а предпочтительней, если содержит и то и другое.

40 9. Нетерапевтическое применение по п.7, отличающееся тем, что ферментированный молочный продукт представляет собой йогурт.

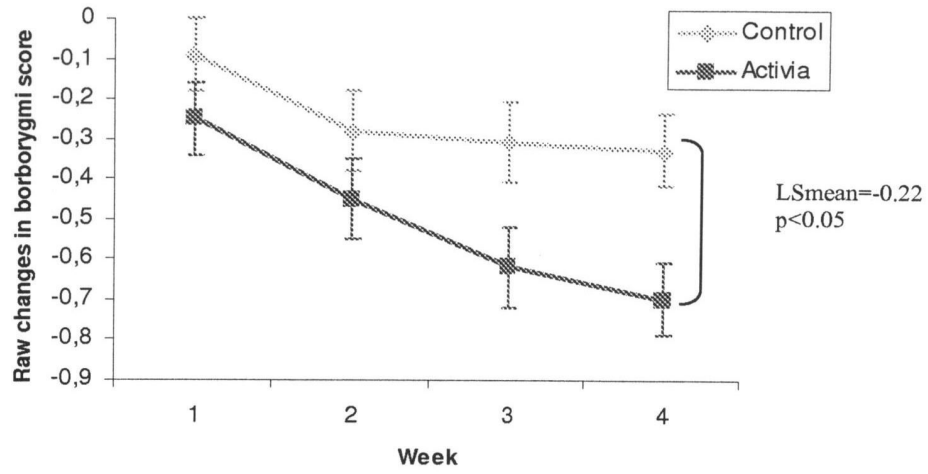
10. Нетерапевтическое применение по п.8, отличающееся тем, что ферментированный молочный продукт представляет собой йогурт.

45

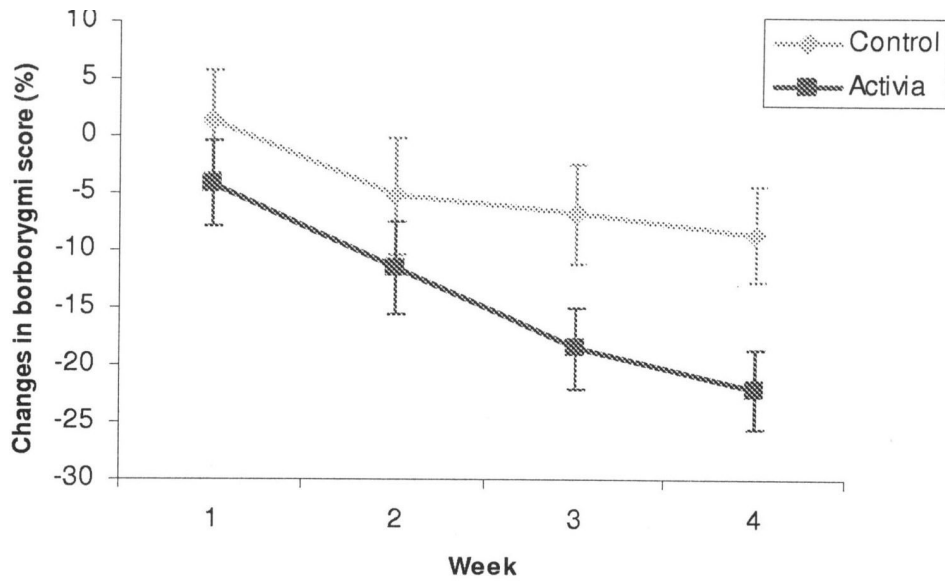
50



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3