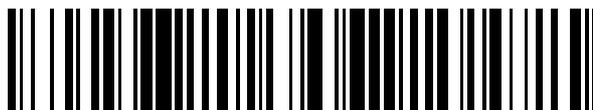


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 670 968**

51) Int. Cl.:

<b>A61K 35/74</b>	(2015.01)
<b>C12R 1/25</b>	(2006.01)
<b>C12R 1/23</b>	(2006.01)
<b>C12R 1/46</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/747</b>	(2015.01)
<b>C12N 1/20</b>	(2006.01)
<b>C12R 1/01</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/135</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/745</b>	(2015.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2012 PCT/IB2012/000779**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143787**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12722835 (1)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2712318**

54) Título: **Composición que comprende bacterias probióticas capaces de restaurar el efecto barrera del estómago que se pierde durante el tratamiento farmacológico de hiperacidez gástrica**

30) Prioridad:

**20.04.2011 IT MI20110679**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.06.2018**

73) Titular/es:

**PROBIOTICAL S.P.A. (100.0%)  
Via E. Mattei 3  
28100 Novara, IT**

72) Inventor/es:

**MOGNA, GIOVANNI**

74) Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 670 968 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición que comprende bacterias probióticas capaces de restaurar el efecto barrera del estómago que se pierde durante el tratamiento farmacológico de hiperacidez gástrica

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende bacterias probióticas para su uso en el tratamiento farmacológico de hiperacidez gástrica. Dicha composición es capaz de restaurar el efecto barrera del estómago que se pierde durante el tratamiento farmacológico de hiperacidez gástrica y de minimizar los efectos secundarios debidos a dicho tratamiento farmacológico.

10 Durante las últimas décadas se han desarrollado diversos enfoques farmacológicos para tratar farmacológicamente la hiperacidez gástrica, un trastorno que, si está presente de manera acentuada y durante mucho tiempo, puede dar lugar a diversas complicaciones o patologías tales como úlcera péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

15 Entre los fármacos más ampliamente usados están aquellos basados en principios activos capaces de inhibir inhibidores de receptores  $H_2$  de histamina tales como, por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina o basados en principios activos capaces de inhibir prostaglandinas tales como, por ejemplo, misoprostol.

20 Otra categoría de fármacos se basa en principios activos que realizan una función de protectores de la mucosa gástrica tales como, por ejemplo, sales de bismuto, sucralfato o fármacos antimuscarínicos o parasimpaticolíticos basados en pirenzepina y pipenzolato. Finalmente, también están los antiácidos tales como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio e inhibidores de la bomba de protones basados en lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

25 Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de moléculas cuya acción principal está representada por una reducción pronunciada de la acidez de los jugos gástricos durante un periodo de tiempo bastante largo (desde 18 hasta 24 horas).

30 El grupo que contiene IBP es el sucesor de los antihistamínicos  $H_2$  y los inhibidores IBP están mucho más extendidos que estos últimos dada su mayor eficacia.

35 Los medicamentos mencionados anteriormente se usan en el tratamiento sintomático y causal de diversos síndromes, tales como (i) dispepsia; y (ii) úlcera gastroduodenal. Los IBP se usan para tratar o prevenir úlceras gástricas y duodenales. También se usan en asociación con varios antibióticos en el tratamiento de gastritis provocada por *Helicobacter pylori*; (iii) síndrome de Zollinger-Ellison y (iv) enfermedad por reflujo gastroesofágico.

40 Los IBP también se usan en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico u otros AINE a largo plazo. Tales fármacos, al inhibir la función de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX 1), tienen un efecto secundario de reducir la síntesis de prostaglandinas, un proceso que depende de esa misma enzima.

Puesto que las funciones de las prostaglandinas incluyen proteger la mucosa gástrica frente a la acidez, los IBP se usan para reducir la acidez y proteger la mucosa gástrica.

45 Este tipo de medicamento inhibe la enzima gástrica  $H^+/K^+$ -ATPasa (bomba de protones), catalizadora del intercambio de iones  $H^+$  y  $K^+$ . Esto crea una inhibición eficaz de la secreción de ácido.

50 En el microcanal en el que el pH es bajo, próximo a 2, estos inhibidores se ionizan y transforman en moléculas capaces de establecer enlaces covalentes con el grupo tiol (SH) de la cisteína de la subunidad de la bomba. Por tanto, la bomba se inhibe de manera irreversible. La reanudación de la actividad de bombeo conlleva la producción de nuevas bombas, un acontecimiento que requiere de 18 a 24 horas en promedio. Por tanto, una dosis única de IBP permite que se inhiba la secreción gástrica durante aproximadamente 24 horas.

55 El hecho de que los inhibidores están activos solo en un entorno ácido explica por qué tienen un efecto mínimo sobre la  $H^+/K^+$ -ATPasa extragástrica situada a nivel del recto y el colon.

60 En cualquier caso, más allá de su mecanismo de acción específico, el efecto final de casi todas estas clases de fármacos para tratar hiperacidez gástrica o los otros trastornos patológicos mencionados anteriormente es aumentar el pH gástrico, con cinéticas e intensidades que dependen de la molécula farmacológica específica tomada y de la dosificación de la misma. Excepciones a este respecto son las prostaglandinas y fármacos protectores de la mucosa gástrica, que, en lugar de reducir la concentración intraluminal de iones de hidrógeno, aumentan la síntesis de mucosidad e iones bicarbonato por las células de la pared gástrica, aumentando de ese modo la protección de la mucosa frente a la acidez de la luz. En cualquier caso, los fármacos capaces de reducir la hiperacidez gástrica constituyen el tratamiento de elección en el caso de úlceras pépticas o reflujo gastroesofágico, mientras que los protectores de la mucosa representan una terapia complementaria.

65 Se conoce bien, no obstante, que una acidez gástrica normal constituye una barrera eficaz frente a microorganismos

potencialmente perjudiciales o microorganismos patógenos ingeridos en una dieta normal. Muchos de ellos, de hecho, son particularmente sensibles a la acidez y no son capaces de sobrevivir durante más de 5 minutos, algunas veces incluso menos, a valores de pH menores de 3. Se deduce que muchos patógenos, incluyendo aquellos que pertenecen al género *Salmonella*, no llegan vivos al intestino y, a menos que haya efectos perjudiciales sobre el cuerpo humano mediados por las toxinas secretadas ya presentes en la comida, no son capaces de dar lugar a una infección intestinal ni, por lo tanto, a una intoxicación alimentaria completa.

Sin embargo, debe decirse que la elevación de los valores de pH gástrico que se encuentra normalmente en sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica vuelve a los mismos sujetos más expuestos a los riesgos de toxiinfecciones alimentarias provocadas sobre todo por el consumo de alimentos crudos, especialmente pescado, carne y huevos.

Los sujetos que toman fármacos tales como, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, para reducir o tratar hiperacidez gástrica, presentan un valor de pH estomacal de alrededor de 5.

Este valor de pH permite a *Enterobacteriaceae* y cepas particulares de *E. coli*, dotadas de actividad descarboxilasa notable, pasar intactas a través de la barrera gástrica degradada. Las proteínas ingeridas en la dieta se degradan enzimáticamente en aminoácidos, que, en presencia de actividad descarboxilasa, se modifican para dar una serie de aminas biógenas tales como, por ejemplo histamina, tiramina, putrescina y cadaverina, que varían de potencialmente peligrosas a muy peligrosas. Los síntomas más comunes que pueden provocar estas aminas biógenas son totalmente similares a los efectos secundarios provocados por el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y son: diarrea, dolor de cabeza, náuseas, dolores abdominales y flatulencia. Además, cuando determinadas aminas biógenas reaccionan con nitritos se tiene la formación de N-nitrosaminas. Estas nitrosaminas provocan una mutación genética mediante la alquilación del ADN y su presencia está asociada con cáncer de estómago, intestino, páncreas y vejiga así como con leucemia.

Obviamente suspender la terapia farmacológica no representa una solución posible para estos sujetos, puesto que esto expondría una vez más la mucosa gástrica o esofágica a los efectos perjudiciales mediados por los jugos gástricos. Por otro lado, es impensable continuar la terapia farmacológica y dejar a los sujetos expuestos a tales riesgos de infección.

Por tanto, sigue habiendo la necesidad de permitir a los sujetos que lo necesitan tomar fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica, por un lado, y evitar que se expongan a infecciones patógenas altamente peligrosas o a riesgos de infecciones patógenas recurrentes, por otro lado.

El solicitante ha proporcionado una respuesta a la necesidad mencionada anteriormente gracias a una composición capaz de restaurar la funcionalidad de la barrera gástrica que tiene un efecto protector frente a microorganismos patógenos o perjudiciales.

La composición de la presente invención es capaz de restaurar la función de barrera gástrica que se lleva a cabo normalmente por los jugos gástricos y se reduce particularmente en sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica. Dicha composición es capaz de minimizar los efectos secundarios asociados con una terapia farmacológica basada en fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP para abreviar).

La composición de la presente invención puede usarse de forma válida en el tratamiento de úlcera péptica o reflujo gastroesofágico.

Después de una intensa actividad investigadora, el solicitante encontró sorprendentemente que una combinación seleccionada de bacterias probióticas es capaz de permitir a sujetos que lo necesitan tomar fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica, por un lado, y evitar que se expongan a infecciones patógenas altamente peligrosas o a riesgos de infecciones patógenas recurrentes, por otro lado.

Por tanto, el contenido de la presente invención es una composición que tiene las características descritas en la reivindicación independiente adjunta.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se describen más adelante en el presente documento y se reivindicarán en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

La tabla 1 muestra, a modo de ejemplo, un grupo de microorganismos que tienen aplicación válida en el contexto de la presente invención.

El solicitante realizó una intensa actividad de investigación y selección, al final de la que se encontró con que las cepas bacterianas probióticas que pertenecen al grupo:

1. *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980

- 2. *Lactobacillus plantarum* LP01 LMG P-21021
- 3. *Lactobacillus plantarum* LP02 LMG P-21020
- 5 4. *Lactobacillus plantarum* LP03 LMG P-21022
- 5. *Lactobacillus plantarum* LP04 LMG P-21023
- 10 6. *Lactobacillus rhamnosus* LR06 DSM 21981
- 10 7. *Lactobacillus delbrueckii* LDD 01 (MB386) DSMZ 20074 DSM 22106
- 8. *Bifidobacterium longum* B1975 DSM 24709
- 15 9. *Bifidobacterium breve* B2274 DSM 24707
- 10. *Bifidobacterium breve* B632 DSM 24706
- 20 11. *Bifidobacterium breve* B7840 DSM 24708
- 20 12. *Bifidobacterium longum* PCB 133 DSM 24691
- 13. *Bifidobacterium longum* BL06 DSM 24689,

25 tienen aplicación válida en el tratamiento de sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica.

Las cepas bacterianas se seleccionaron debido a que son capaces de colonizar el estómago a un valor de pH comprendido entre 4,5 y 5. A este valor de pH, las cepas seleccionadas actúan produciendo sustancias activas tales como bacteriocinas y/o metabolitos y/o peróxido de hidrógeno.

30 La composición para su uso según la presente invención puede ser una composición alimenticia, por ejemplo una composición simbiótica, o si no un suplemento o una composición farmacéutica o un producto sanitario.

35 En un aspecto, la composición puede comprender una o más cepas seleccionadas de las enumeradas en la tabla 1.

Tabla 1

N.º	Nombre	Código com.	Institución de depósito	Número de depósito	Fecha de depósito	Depositante
1	<i>Lactobacillus casei</i>	LF1i	CNCM I.P.	I-785	21.07.1988	Anidral Srl
2	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LF2i	CNCM I.P.	I-786	21.07.1988	Anidral Srl
3	<i>Lactobacillus crispatus</i>	LF3i	CNCM I.P.	I-787	21.07.1988	Anidral Srl
4	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF4i	CNCM I.P.	I-788	21.07.1988	Anidral Srl
5	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF5	CNCM I.P.	I-789	21.07.1988	Anidral Srl
6	<i>Lactobacillus casei</i> ssp. <i>pseudoplantarum</i>	LFH1	CNCM I.P.	I-790	21.07.1988	Anidral Srl
7	<i>Streptococcus thermophilus</i> B39		BCCM LMG	LMG P-18383	5.05.1998	Anidral Srl
8	<i>Streptococcus thermophilus</i> T003		BCCM LMG	LMG P-18384	5.05.1998	Anidral Srl
9	<i>Lactobacillus pentosus</i> 9 /1 et		BCCM LMG	LMG P-21019	16.10.2001	Mofin Srl
10	<i>Lactobacillus plantarum</i> 776 /1 bi	LP 02	BCCM LMG	LMG P-21020	16.10.2001	Mofin Srl
11	<i>Lactobacillus plantarum</i> 476LL 20 bi	LP 01	BCCM LMG	LMG P-21021	16.10.2001	Mofin Srl
12	<i>Lactobacillus plantarum</i> PR		BCCM LMG	LMG P-21022	16.10.2001	Mofin Srl

	ci					
13	<i>Lactobacillus plantarum</i> 776/2 hi		BCCM LMG	LMG P-21023	16.10.2001	Mofin Srl
14	<i>Lactobacillus casei</i> ssp. <i>paracasei</i> 181A/3 aiai	LPC00	BCCM LMG	LMG P-21380	31.01.2002	Anidral Srl
15	<i>Lactobacillus</i> que pertenecen al grupo <i>Acidophilus</i> 192A/1 aiai	LA 02	BCCM LMG	LMG P-21381	31.01.2002	Anidral Srl
16	<i>Bifidobacterium longum</i> 175A/1 aiai		BCCM LMG	LMG P-21382	31.01.2002	Anidral Srl
17	<i>Bifidobacterium breve</i> 195A/1 aiai		BCCM LMG	LMG P-21383	31.01.2002	Anidral Srl
18	<i>Bifidobacterium lactis</i> 32A/3 aiai	BS 01	BCCM LMG	LMG P-21384	31.01.2002	Anidral Srl
19	<i>Lactobacillus plantarum</i> 501/2 gi	COAKTI V	BCCM LMG	LMG P-21385	31.01.2002	Mofin Srl
20	<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> 501/4 ci		BCCM LMG	LMG P-21388	31.01.2002	Mofin Srl
21	<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> 501/4 li		BCCM LMG	LMG P-21387	15.03.2002	Mofin Srl
22	<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> 501/4 ci		BCCM LMG	LMG P-21388	31.01.2002	Mofin Srl
23	<i>Lactobacillus plantarum</i>		BCCM LMG	LMG P-21389	15.03.2002	Mofin Srl

	501/4 li					
24	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA08	BCCM LMG	LMG P-26144	03.11.2010	Probiotical SpA
25	<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i>	LPC10	BCCM LMG	LMG P-26143	03.11.2010	Probiotical SpA
26	<i>Streptococcus thermophilus</i>	GB1	DSMZ	DSM 16506	18.06.2004	Anidral Srl
27	<i>Streptococcus thermophilus</i>	GB5	DSMZ	DSM 16507	18.06.2004	Anidral Srl
28	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Y02	DSMZ	DSM 16590	20.07.2004	Anidral Srl
29	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Y03	DSMZ	DSM 16591	20.07.2004	Anidral Srl
30	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Y04	DSMZ	DSM 16592	20.07.2004	Anidral Srl
31	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Y05	DSMZ	DSM 16593	20.07.2004	Anidral Srl
32	<i>Bifidobacterium</i> = <i>adolescentis</i> 56	BA 03	DSMZ	DSM 16594	21.07.2004	Anidral Srl
33	<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i>	BA 04	DSMZ	DSM 16595	21.07.2004	Anidral Srl
34	<i>Bifidobacterium breve</i>	BR 04	DSMZ	DSM 16596	21.07.2004	Anidral Srl
35	<i>Bifidobacterium</i> <i>pseudocatemilatum</i>	BP 01	DSMZ	DSM 16597	21.07.2004	Anidral Srl
36	<i>Bifidobacterium</i> <i>pseudocatemilatum</i>	BP 02	DSMZ	DSM 16598	21.07.2004	Anidral Srl
37	<i>Bifidobacterium longum</i>	BL 03	DSMZ	DSM 16603	20.07.2004	Anidral Srl
38	<i>Bifidobacterium breve</i>	BR 03	DSMZ	DSM 16604	20.07.2004	Anidral Srl
39	<i>Lactobacillus casei</i> ssp.	LR 04	DSMZ	DSM 16605	20.07.2004	Anidral Srl

	<i>rhamnosus</i>					
40	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	LDB 01	DSMZ	DSM 16606	20.07.2004	Anidral Srl
41	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	LDB 02	DSMZ	DSM 16607	20.07.2004	Anidral Srl
42	<i>Staphylococcus xylosum</i>	SX 01	DSMZ	DSM 17102	01.02.2005	Anidral Srl
43 = 57	<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i>	BA 02	DSMZ	DSM 17103	01.02.2005	Anidral Srl
44	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LP 07	DSMZ	DSM 17104	01.02.2005	Anidral Srl
45	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO8	DSMZ	DSM 17843	21.12.2005	Anidral Srl
46	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO9	DSMZ	DSM 17844	21.12.2005	Anidral Srl
47	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO100	DSMZ	DSM 17845	21.12.2005	Anidral Srl
48	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF06	DSMZ	DSM 18295	24.05.2006	Anidral Srl
49	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF07	DSMZ	DSM 18296	24.05.2006	Anidral Srl
50	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF08	DSMZ	DSM 18297	24.05.2006	Anidral Srl
51	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF09	DSMZ	DSM 18298	24.05.2006	Anidral Srl
52	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LGS01	DSMZ	DSM 18299	24.05.2006	Anidral Srl
53	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LGS02	DSMZ	DSM 18300	24.05.2006	Anidral Srl
54	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LGS03	DSMZ	DSM 18301	24.05.2006	Anidral Srl
55	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LGS04	DSMZ	DSM 18302	24.05.2006	Anidral Srl
56 = 57	<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i> EI-3	BA 03	DSMZ	DSM 18350	15.06.2006	Anidral Srl

32	<i>Bifidobacterium</i> <i>catenulatum</i> sp. <i>pseudocatenulatum</i> EI-3I, ID 09-255					
57 = 43	<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i> EI-15	BA 02	DSMZ	DSM 18351	15.06.2006	Anidral Srl
58	<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i> EI-18 <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> EI-18, ID 09-256	BA 05	DSMZ	DSM 18352	15.06.2006	Anidral Srl
59	<i>Bifidobacterium</i> <i>catenulatum</i> EI-20	BC 01	DSMZ	DSM 18353	15.06.2006	Anidral Srl
60	<i>Streptococcus thermophilus</i> FRai	MO1	DSMZ	DSM 18613	13.09.2006	Mofin Srl
61	<i>Streptococcus thermophilus</i> LB2bi	MO2	DSMZ	DSM 18614	13.09.2006	Mofin Srl
62	<i>Streptococcus thermophilus</i> LRci	MO3	DSMZ	DSM 18615	13.09.2006	Mofin Srl
63	<i>Streptococcus thermophilus</i> FP4	MO4	DSMZ	DSM 18616	13.09.2006	Mofin Srl
64	<i>Streptococcus thermophilus</i>	MO5	DSMZ	DSM 18617	13.09.2006	Mofin Srl

ES 2 670 968 T3

	ZZ5F8					
65	<i>Streptococcus thermophilus</i> TEO4	MO6	DSMZ	DSM 18618	13.09.2006	Mofin Srl
66	<i>Streptococcus thermophilus</i> S1ci	MO7	DSMZ	DSM 18619	13.09.2006	Mofin Srl
67	<i>Streptococcus thermophilus</i> 641bi	MO8	DSMZ	DSM 18620	13.09.2006	Mofin Srl
68	<i>Streptococcus thermophilus</i> 277A/1ai	MO9	DSMZ	DSM 18621	13.09.2006	Mofin Srl
69	<i>Streptococcus thermophilus</i> 277A/2ai	MO10	DSMZ	DSM 18622	13.09.2006	Mofin Srl
70	<i>Streptococcus thermophilus</i> IDC11	MO11	DSMZ	DSM 18623	13.09.2006	Mofin Srl
71	<i>Streptococcus thermophilus</i> ML3di	MO14	DSMZ	DSM 18624	13.09.2006	Mofin Srl
72	<i>Streptococcus thermophilus</i> TEO3	MO15	DSMZ	DSM 18625	13.09.2006	Mofin Srl
73	<i>Streptococcus thermophilus</i> G62	GG1	DSMZ	DSM 19057	21.02.2007	Mofin Srl
74	<i>Streptococcus thermophilus</i> G1192	GG2	DSMZ	DSM 19058	21.02.2007	Mofin Srl
75	<i>Streptococcus thermophilus</i> GB18	GG3 MO2	DSMZ	DSM 19059	21.02.2007	Mofin Srl
76	<i>Streptococcus thermophilus</i> CCR21	GG4	DSMZ	DSM 19060	21.02.2007	Mofin Srl
77	<i>Streptococcus thermophilus</i> G92	GG5	DSMZ	DSM 19061	21.02.2007	Mofin Srl
78	<i>Streptococcus thermophilus</i> G69	GG6	DSMZ	DSM 19062	21.02.2007	Mofin Srl
79	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO 10	DSMZ	DSM 19063	21.02.2007	Anidral Srl
80	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO 11	DSMZ	DSM 19064	21.02.2007	Anidral Srl
81	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO 12	DSMZ	DSM 19065	21.02.2007	Anidral Srl
82	<i>Streptococcus thermophilus</i>	YO 13	DSMZ	DSM 19066	21.02.2007	Anidral Srl
83	<i>Weissella</i> ssp. WSP 01	EX	DSMZ	DSM 19067	21.02.2007	Anidral Srl
84	<i>Weissella</i> ssp. WSP 02	EX	DSMZ	DSM 19068	21.02.2007	Anidral Srl
85	<i>Lactobacillus</i> ssp. WSP 03	EX	DSMZ	DSM 19069	21.02.2007	Anidral Srl
86	<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 09	OY	DSMZ	DSM 19070	21.02.2007	Anidral Srl
87	<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 10	OY	DSMZ	DSM 19071	21.02.2007	Anidral Srl
88	<i>Lactococcus lactis</i>	NS 01	DSMZ	DSM 19072	21.02.2007	Anidral Srl
89	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF 10	DSMZ	DSM 19187	20.03.2007	Anidral Srl
90	<i>Lactobacillus fermentum</i>	LF 11	DSMZ	DSM 19188	20.03.2007	Anidral Srl

91	<i>Lactobacillus casei</i> ssp. <i>rhannosus</i>	LR05	DSMZ	DSM 19739	27.09.2007	Anidral Srl
92	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BB01	DSMZ	DSM 19818	30.10.2007	Anidral Srl
93	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LD 01	Lb	DSMZ	DSM 19948	28.11.2007	Anidral Srl
94	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LD 02	Lb	DSMZ	DSM 19949	28.11.2007	Anidral Srl
95	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LD 03	Lb	DSMZ	DSM 19950	28.11.2007	Anidral Srl
96	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LD 04	Lb	DSMZ	DSM 19951	28.11.2007	Anidral Srl
97	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LD 05	Lb	DSMZ	DSM 19952	28.11.2007	Anidral Srl
98	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	B660	DSMZ	DSM 21444	13.05.2008	Probiotical SpA
99	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA02	DSMZ	DSM 21717	06.08.2008	Probiotical SpA
100	<i>Lactobacillus paracasei</i>	LPC 08	DSMZ	DSM 21718	06.08.2008	Probiotical SpA
101	<i>Lactobacillus pentosus</i>	LPS 01	DSMZ	DSM 21980	14.11.2008	Probiotical SpA
102	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	LR 06	DSMZ	DSM 21981	14.11.2008	Probiotical SpA
103	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>delbrueckii</i>	DSMZ 20074	DSMZ	DSM 22106	10.12.2008	Probiotical SpA
104	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LP1	DSMZ	DSM 22107	10.12.2008	Probiotical SpA
105	<i>Lactobacillus salivarius</i>	LS01	DSMZ	DSM 22775	23.07.2009	Probiotical SpA
106	<i>Lactobacillus salivarius</i>	LS03	DSMZ	DSM 22776	23.07.2009	Probiotical SpA
107	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BB01	DSMZ	DSM 22892	28.08.2009	Probiotical SpA
108	<i>Bifidobacterium bifidum</i>		DSMZ	DSM 22893	28.08.2009	Probiotical SpA
109	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BB03	DSMZ	DSM 22894	28.08.2009	Probiotical SpA
110	<i>Bifidobacterium lactis</i>	BS05	DSMZ	DSM 23032	13.10.2009	Probiotical SpA
111	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA 06	DSMZ	DSM 23033	13.10.2009	Probiotical SpA
112	<i>Lactobacillus brevis</i>	LBR01	DSMZ	DSM 23034	13.10.2009	Probiotical SpA
113	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i>	BS06	DSMZ	DSM 23224	12.01.2010	Probiotical SpA
114	<i>Bifidobacterium longum</i>	BL04	DSMZ	DSM 23233	12.01.2010	Probiotical SpA
115	<i>Bifidobacterium longum</i>	BL05	DSMZ	DSM 23234	12.01.2010	Probiotical SpA
116	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	MB 109	DSMZ	DSM 23731	29.06.2010	Probiotical SpA
117	<i>Bifidobacterium breve</i>	MB 113	DSMZ	DSM 23732	29.06.2010	Probiotical SpA
118	<i>Bifidobacterium lactis</i>	MB 2409	DSMZ	DSM 23733	29.06.2010	Probiotical SpA
119	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE01	DSMZ	DSM 23877	05.08.2010	Probiotical SpA
120	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE02	DSMZ	DSM 23878	05.08.2010	Probiotical SpA
121	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE03	DSMZ	DSM 23879	05.08.2010	Probiotical SpA
122	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE04	DSMZ	DSM 23880	05.08.2010	Probiotical SpA
123	<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i>	LPC09	DSMZ	DSM 24243	23.11.2010	Probiotical SpA
124	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA 07	DSMZ	DSM 24303	23.11.2010	Probiotical SpA
125	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BB04	DSMZ	DSM 24437	04.01.2011	Probiotical SpA
126	<i>Lactobacillus crispatus</i>	CRL	DSMZ	DSM 24438	04.01.2011	Probiotical SpA

		1251				
127	<i>Lactobacillus crispatus</i>	CRL 1266	DSMZ	DSM 24439	04.01.2011	Probiotical SpA
128	<i>Lactobacillus paracasei</i>	CRL 1289	DSMZ	DSM 24440	04.01.2011	Probiotical SpA
129	<i>Lactobacillus salivarius</i>	CRL 1328	DSMZ	DSM 24441	04.01.2011	Probiotical SpA
130	<i>Lactobacillus gasseri</i>	CRL 1259	DSMZ	DSM 24512	25.01.2011	Probiotical SpA
131	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	CRL 1294	DSMZ	DSM 24513	25.01.2011	Probiotical SpA
132	<i>Lactobacillus salivarius</i>	LS04	DSMZ	DSM 24618	02.03.2011	Probiotical SpA
133	<i>Lactobacillus crispatus</i>	LCR01	DSMZ	DSM 24619	02.03.2011	Probiotical SpA
134	<i>Lactobacillus crispatus</i>	LCR02	DSMZ	DSM 24620	02.03.2011	Probiotical SpA
135	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LA09	DSMZ	DSM 24621	02.03.2011	Probiotical SpA
136	<i>Lactobacillus gasseri</i>	LGS05	DSMZ	DSM 24622	02.03.2011	Probiotical SpA
137	<i>Lactobacillus paracasei</i>	LPC11	DSMZ	DSM 24623	02.03.2011	Probiotical SpA
138	<i>Bifidobacterium infantis</i>	BI 02	DSMZ	DSM 24687	29.03.2011	Probiotical SpA
139	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	BB 06	DSMZ	DSM 24688	29.03.2011	Probiotical SpA
140	<i>Bifidobacterium longum</i>	BL 06	DSMZ	DSM 24689	29.03.2011	Probiotical SpA
141	<i>Bifidobacterium lactis</i>	BS 07	DSMZ	DSM 24690	29.03.2011	Probiotical SpA
142	<i>Bifidobacterium longum</i>	PCB133	DSMZ	DSM 24691	29.03.2011	Probiotical SpA
143	<i>Bifidobacterium breve</i>	B632	DSMZ	DSM 24706	07.04.2011	Probiotical SpA
144	<i>Bifidobacterium breve</i>	B2274	DSMZ	DSM 24707	07.04.2011	Probiotical SpA
145	<i>Bifidobacterium breve</i>	B7840	DSMZ	DSM 24708	07.04.2011	Probiotical SpA
146	<i>Bifidobacterium longum</i>	B1975	DSMZ	DSM 24709	07.04.2011	Probiotical SpA
147	<i>Lactobacillus salivarius</i>	DLV1	DSMZ	DSM 25138	02.09.2011	Probiotical SpA
148	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE05	DSMZ	DSM 25139	02.09.2011	Probiotical SpA
149	<i>Lactobacillus reuteri</i>	LRE06	DSMZ	DSM 25140	02.09.2011	Probiotical SpA
150	<i>Lactobacillus reuteri</i>	RC 14	DSMZ	DSM 25141	02.09.2011	Probiotical SpA
151	<i>Streptococcus thermophilus</i>	ST 10	DSMZ	DSM 25246	19.09.2011	Probiotical SpA
152	<i>Streptococcus thermophilus</i>	ST 11	DSMZ	DSM 25247	19.09.2011	Probiotical SpA
153	<i>Streptococcus thermophilus</i>	ST 12	DSMZ	DSM 25282	20.10.2011	Probiotical SpA
154	<i>Lactobacillus salivarius</i>	DLV8	DSMZ	DSM 25545	12.01.2012	Probiotical SpA
155	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 07	DSMZ	DSM 25669	16.02.2012	Probiotical SpA
156	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 08	DSMZ	DSM 25670	16.02.2012	Probiotical SpA
157	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 09	DSMZ	DSM 25671	16.02.2012	Probiotical SpA
158	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 10	DSMZ	DSM 25672	16.02.2012	Probiotical SpA
159	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 11	DSMZ	DSM 25673	16.02.2012	Probiotical SpA
160	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 12	DSMZ	DSM 25674	16.02.2012	Probiotical SpA
161	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 13	DSMZ	DSM 25675	16.02.2012	Probiotical SpA
162	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 14	DSMZ	DSM 25676	16.02.2012	Probiotical SpA
163	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 15	DSMZ	DSM 25677	16.02.2012	Probiotical SpA

164	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 16	DSMZ	DSM 25678	16.02.2012	Probiotal SpA
165	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 17	DSMZ	DSM 25679	16.02.2012	Probiotal SpA
166	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	DLLJO 01	DSMZ	DSM 25680	16.02.2012	Probiotal SpA
167	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	DLLR 07	DSMZ	DSM 25681	16.02.2012	Probiotal SpA
168	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	DLLR 08	DSMZ	DSM 25682	16.02.2012	Probiotal SpA
169	<i>Lactobacillus reuteri</i>	DLLRE 07	DSMZ	DSM 25683	16.02.2012	Probiotal SpA
170	<i>Lactobacillus reuteri</i>	DLLRE 08	DSMZ	DSM 25684	16.02.2012	Probiotal SpA
171	<i>Lactobacillus reuteri</i>	DLLRE 09	DSMZ	DSM 25685	16.02.2012	Probiotal SpA
172	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 18	DSMZ	DSM 25708	24.02.2012	Probiotal SpA
173	<i>Bifidobacterium infantis</i>	BI 03	DSMZ	DSM 25709	24.02.2012	Probiotal SpA
174	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LP 09	DSMZ	DSM 25710	24.02.2012	Probiotal SpA
175	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 19	DSMZ	DSM 25717	01.03.2012	Probiotal SpA
176	<i>Bifidobacterium longum</i>	DLBL 20	DSMZ	DSM 25718	01.03.2012	Probiotal SpA

En un aspecto, la composición comprende cepas seleccionadas de las enumeradas en la tabla 2.

5

Tabla 2

Cepa	Número de depósito	Patógeno antagonizado	Propiedades de cepa
<i>Lactobacillus pentosus</i> LPS 01	DSM 21980	<i>Escherichia coli</i> , <i>coliformi</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 01	LMG P-21021	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 02	LMG P-21020	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 03 (véase la tabla 1)	LMG P-21022	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 04 (véase la tabla 1)	LMG P-21023	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus pentosus</i> LPS 01	DSM 21980	Productor de bacteriocinas y peróxido de hidrógeno	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 5	CNCM I- 789	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 10	DSM 19187	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i>	Probiotical S.p.A.

		<i>Candida glabrata</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , Salmonella, <i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 09	DSM 18298	<i>Candida albicans</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 11	DSM 19188	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida parapsilosis</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactococcus lactis</i> NS 01	DSM 19072	<i>Bacillus brevis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Listeria</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus salivarius</i> LS04	DSM 24618	<i>Candida</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>faecium</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus crispatus</i> LCR01	DSM 24619	Fuerte productor de peróxido de hidrógeno / inhibición de amplio espectro / no específica	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus crispatus</i> LCR02	DSM 24620	Fuerte productor de peróxido de hidrógeno / inhibición de amplio espectro / no específica	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA09	DSM 24621	<i>Candida</i> por coagregación	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus gasseri</i>	DSM 24622	Fuerte productor de	Probiotical

LGS05		ácido láctico / inhibición de amplio espectro / no específica	S.p.A.
<i>Lactobacillus paracasei</i> LPC11	DSM 24623	<i>Staphylococcus aureus</i>  Fuerte productor de peróxido de hidrógeno / inhibición de amplio espectro / no específica	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR 06	DSM 21981	<i>Candida krusei</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus reuteri</i>	DSM 17938	<i>Escherichia coli</i> ,	BioGaia
<i>Lactobacillus reuteri</i>	PTA ATCC 6475	otros coliformes <i>Helicobacter pylori</i> ,	BioGaia
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 01	DSM 23877	<i>Listeria monocytogenes</i> ,	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 02	DSM 23878	<i>Salmonella typhimurium</i> ,	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 03	DSM 23879	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Shigella</i> <i>spp</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> ,	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 04	DSM 23880	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Tripanosoma cruzi</i> , <i>Eimeria tenella</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Lactobacillus reuteri</i>	ATCC 5730		BIOGAIA
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>ssp. delbrueckii</i> DSMZ 20074	DSM 22106	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella</i>	Probiotical S.p.A.

			<i>pneumoniae,</i> <i>Escherichia coli</i>	
<i>Bifidobacterium longum</i> PCB 133	DSM 24691		<i>Campylobacter jejuni</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Bifidobacterium longum</i> BL06	DSM 24689		<i>Campylobacter jejuni</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Bifidobacterium longum</i> B1975	DSM 24709			Probiotical S.p.A.
<i>Bifidobacterium breve</i> B2274	DSM 24707		<i>Klebsiella oxytoca,</i> <i>Enterobacter</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Bifidobacterium breve</i> B632	DSM 24706		<i>cloacae, Klebsiella</i> <i>pneumoniae,</i>	Probiotical S.p.A.
<i>Bifidobacterium breve</i> B7840	DSM 24708		<i>Escherichia coli</i>	Probiotical S.p.A.

5 Las cepas en la tabla 2 se sometieron a prueba individualmente con el fin de identificar el patógeno que son capaces de antagonizar (inhibiendo el crecimiento o reduciendo el número de una o más especies/géneros microbianos perjudiciales o patógenos), tal como se muestra en la columna 3 de la tabla 2.

La tabla 2 muestra que las bacterias son capaces de producir peróxido de hidrógeno o al menos una bacteriocina con una actividad inhibidora sobre una o más especies/géneros microbianos perjudiciales o patógenos.

10 Todas las cepas descritas y/o reivindicadas en la presente solicitud de patente se han depositado según el Tratado de Budapest y están disponibles para el público, a petición, por la autoridad de depósito competente.

15 Las composiciones de la presente invención tienen aplicación válida para su uso tanto en el tratamiento de sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica como en el tratamiento de una úlcera provocada por una deficiencia en los mecanismos protectores de la mucosa (por ejemplo, reducción de la secreción o de la capacidad de respuesta a prostaglandina E, como en el caso de la ingesta de aspirina u otros AINE) o una infección por *H. pylori*. Dicho de otro modo, la composición de la presente invención también tiene aplicación en sujetos a los que se les prescriben IBP/otros fármacos antiácidos aunque no tengan hiperacidez gástrica, sino más bien una  
20 lesión de la mucosa gástrica y/o duodenal resultante de una razón alterada entre la acidez gástrica y los mecanismos protectores de la mucosa.

La composición para su uso según la invención comprende al menos cuatro cepas seleccionadas del grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en:

- 25 1. *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980
2. *Lactobacillus plantarum* LP01 LMG P-21021
3. *Lactobacillus plantarum* LP02 LMG P-21020
- 30 4. *Lactobacillus plantarum* LP03 LMG P-21022
5. *Lactobacillus plantarum* LP04 LMG P-21023
- 35 6. *Lactobacillus rhamnosus* LR06 DSM 21981
7. *Lactobacillus delbrueckii* LDD 01 (MB386) DSM 20074
- 40 8. *Bifidobacterium longum* B1975 DSM 24709
9. *Bifidobacterium breve* B2274 DSM 24707
10. *Bifidobacterium breve* B632 DSM 24706
- 45 11. *Bifidobacterium breve* B7840 DSM 24708

12. *Bifidobacterium longum* PCB 133 DSM 24691

13. *Bifidobacterium longum* BL06 DSM 24689

5 En otra realización preferida, la composición para su uso según la presente invención comprende al menos cuatro cepas seleccionadas de las indicadas anteriormente como 1 a 13, en asociación con la cepa *Lactobacillus fermentum* LF 09 DSM 18298 y/o la cepa *Lactococcus lactis* NS 01 DSM 19072.

10 En otra realización preferida, la composición para su uso según la presente invención comprende al menos cuatro cepas, seleccionadas de las indicadas anteriormente como 1 a 13, en asociación con al menos una cepa seleccionada del grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en:

a. *Lactobacillus reuteri* LRE 01 DSM 23877

15 b. *Lactobacillus reuteri* LRE 02 DSM 23878

c. *Lactobacillus reuteri* LRE 03 DSM 23879

20 d. *Lactobacillus reuteri* LRE 04 DSM 23880.

En la composición de la presente invención, la mezcla de cepas bacterianas está presente en una cantidad comprendida entre el 0,5 y el 20 % en peso, en relación con el peso total de la composición, preferiblemente entre el 2,5 y el 8 %.

25 En una realización preferida, la composición puede comprender además al menos una fibra prebiótica y/o hidratos de carbono con acción bifidogénica.

La fibra prebiótica que tiene aplicación en la composición de la presente invención es una fibra que debe usarse por las cepas bacterianas presentes en la composición, pero no por los patógenos que se pretende antagonizar.

30 Si el patógeno que va a antagonizarse pertenece al género *Candida*, tienen aplicación válida fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS), puesto que dichas fibras no se utilizan por *Candida*. Mientras tanto, los gluco-oligosacáridos (GOS $\alpha$ ) son capaces de inhibir directamente *E. coli* por medio de varios metabolitos.

35 Por tanto, la fibra prebiótica puede seleccionarse, dependiendo de las circunstancias y el patógeno que va a antagonizarse, de: inulina, fructo-oligosacáridos (FOS), galacto y trans-galacto-oligosacáridos (GOS y TOS), gluco-oligosacáridos (GOS $\alpha$ ), xilo-oligosacáridos (XOS), oligosacáridos de quitosano (COS), oligosacáridos de soja (SOS), isomalto-oligosacáridos (IMOS), almidón resistente, pectina, *Psyllium*, arabinogalactanos, glucomananos, galactomananos, xilanos, lactosacarosa, lactulosa, lactitol y diversos otros tipos de gomas, goma arábiga, algarroba, fibra de avena o de bambú, fibras de cítricos y, en general, fibras que contienen una parte soluble y una insoluble, en una razón variable entre sí.

45 En una realización preferida de la invención, la composición comprende al menos una fibra prebiótica seleccionada de las mencionadas anteriormente y/o mezclas adecuadas de las mismas en cualquier porcentaje relativo.

La cantidad de las fibras prebióticas y/o los hidratos de carbono que tienen una acción bifidogénica, si están presentes en la composición, está comprendida entre el 0 y el 60 % en peso, preferiblemente entre el 5 y el 45 % e incluso más preferiblemente entre el 10 y el 30 %, en relación con el peso total de la composición. En este caso, la composición o el suplemento tiene actividad simbiótica y propiedades funcionales.

50 Además, la composición puede comprender además otros principios activos y/o componentes, tales como vitaminas, minerales, péptidos bioactivos, sustancias que tienen actividad antioxidante, hipocolesterolemiante, hipoglucemiante, antiinflamatoria o antiedulcorante en una cantidad en peso comprendida generalmente entre el 0,001 % y el 20 % en peso, preferiblemente entre el 0,01 % y el 5 %, dependiendo en cualquier caso del tipo de componente activo y la dosis diaria recomendada del mismo, si se define, en relación con el peso total de la composición.

La composición alimenticia de la presente invención, por ejemplo una composición simbiótica, o un suplemento o una composición farmacéutica, se prepara usando técnicas y equipos conocidos por un experto en la técnica.

60 En una realización preferida, la composición contiene bacterias en una concentración comprendida entre  $1 \times 10^6$  y  $1 \times 10^{11}$  UFC/g de mezcla, preferiblemente entre  $1 \times 10^8$  y  $1 \times 10^{10}$  UFC/g de mezcla.

En una realización preferida, la composición contiene bacterias en una concentración comprendida entre  $1 \times 10^6$  y  $1 \times 10^{11}$  UFC/dosis, preferiblemente entre  $1 \times 10^8$  y  $1 \times 10^{10}$  UFC/dosis.

65 La dosis puede estar comprendida entre 0,2 y 10 g; por ejemplo es de 0,25 g, 1 g, 3 g, 5 g o 7 g.

Las bacterias probióticas usadas en la presente invención pueden estar en forma sólida, en particular en polvo, polvo deshidratado o forma liofilizada.

5 Todas las composiciones de la presente invención se preparan según técnicas conocidas por un experto en la técnica y usando equipos conocidos.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende además un fármaco para reducir o tratar hiperacidez gástrica.

10 En una realización preferida, dicho fármaco se selecciona del grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en:

- 15 – inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>, preferiblemente cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina;
- prostaglandinas, preferiblemente misoprostol;
- protectores de la mucosa gástrica, preferiblemente sales de bismuto o sucralfato;
- 20 – antagonistas muscarínicos o agentes parasimpaticolíticos, preferiblemente pirenzepina o pipenzolato;
- antiácidos, preferiblemente bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio;
- 25 – inhibidores de la bomba de protones, preferiblemente lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

Preferiblemente, dicho fármaco se selecciona del grupo que comprende o, alternativamente, consiste en:

- 30 – inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>, preferiblemente cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina;
- antagonistas muscarínicos o agentes parasimpaticolíticos, preferiblemente pirenzepina o pipenzolato;
- antiácidos, preferiblemente bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio;
- 35 – inhibidores de la bomba de protones, preferiblemente seleccionados del grupo que comprende lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

Incluso más preferiblemente, dicho fármaco se selecciona del grupo que comprende o, alternativamente, consiste en:

- 40 – inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>, preferiblemente cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina;
- inhibidores de la bomba de protones, preferiblemente seleccionados del grupo que comprende lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

45 En una realización preferida, la composición para su uso según la presente invención es una composición farmacéutica que comprende las bacterias expuestas anteriormente, estando dichas bacterias en asociación con un fármaco indicado para reducir o tratar hiperacidez gástrica, tal como se especificó anteriormente. De manera ventajosa, el fármaco es un inhibidor de la bomba de protones seleccionado del grupo que comprende lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol. Tanto las bacterias como el fármaco están íntimamente presentes en la misma composición.

50 Por ejemplo, las bacterias y el fármaco están presentes conjuntamente en un comprimido, una pastilla para chupar o un granulado en una forma farmacéutica adecuada para administración oral.

55 Es esencial que las bacterias y el fármaco se administren simultáneamente y actúen simultáneamente, puesto que es necesario restaurar el efecto barrera eliminado por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) gracias a la acción de las bacterias probióticas de la presente invención, que producen bacteriocinas y son capaces de colonizar el estómago gracias al hecho de que los inhibidores de la bomba de protones han elevado el pH hasta un valor de aproximadamente 4,5-5,0.

60 En otra realización preferida, la composición para su uso según la presente invención está en forma de un producto sanitario. En este caso, las bacterias están presentes en una composición adecuada para administración oral, tal como, por ejemplo, un comprimido, una pastilla para chupar o un granulado y, por separado, el fármaco indicado para reducir o tratar hiperacidez gástrica, tal como se especificó anteriormente, se presenta en otra composición

65

adecuada para administración oral. De manera ventajosa, el fármaco es un inhibidor de la bomba de protones seleccionado del grupo que comprende lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

5 Por tanto, por ejemplo, se administran dos comprimidos, uno que contiene las bacterias y el otro que contiene el fármaco.

En cualquier caso, los dos comprimidos deben administrarse simultáneamente, dado que es necesario que las bacterias actúen simultáneamente con los inhibidores de la bomba de protones.

10 También en el caso de un producto sanitario, es esencial que las bacterias y el fármaco se administren en un corto espacio de tiempo entre sí, puesto que es necesario restaurar el efecto barrera eliminado por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) gracias a la acción de las bacterias, que producen bacteriocinas y son capaces de colonizar el intestino gracias al hecho de que los inhibidores de la bomba de protones han elevado el pH hasta un valor de aproximadamente 4,5-5,0.

15 El solicitante ha encontrado que las bacterias seleccionadas y enumeradas en la tabla 1 o la tabla 2 o en las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente son capaces de colonizar el estómago a un valor de pH de alrededor de 5 de tal modo que restauran el efecto barrera reducido o eliminado por la elevación del valor de pH que resulta de la acción de los fármacos indicados para reducir o tratar hiperacidez gástrica, tales como, por ejemplo, un fármaco inhibidor de la bomba de protones seleccionado del grupo que comprende lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.

20 En una realización preferida, la composición que contiene las cepas bacterianas probióticas de la presente invención, siendo capaces dichas cepas de producir bacteriocinas específicas, también es un adyuvante útil para tratamientos que tienen como objetivo eliminar definitivamente *Helicobacter pylori* y evitar recurrencias de la misma.

25 Por tanto, el contenido de la presente invención es una composición que comprende al menos una cepa de bacterias enumerada anteriormente, para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de infecciones, enfermedades o trastornos provocados por la presencia de *Helicobacter pylori*, en particular en el tratamiento preventivo y/o curativo de recaídas de infecciones provocadas por *Helicobacter pylori*.

30 En el sentido más amplio del término, los antibióticos se definen como especies moleculares que se producen por un organismo y son activos contra el crecimiento de otros organismos. En la práctica, sin embargo, los antibióticos se consideran generalmente metabolitos secundarios que son activos a bajas concentraciones en el bloqueo del crecimiento de microorganismos. Los productos secundarios del metabolismo tales como ácidos orgánicos, amoníaco y peróxido de hidrógeno no deben incluirse en la categoría de antibióticos.

35 Los antibióticos son moléculas, también moléculas peptídicas (penicilina), producidas por sistemas multienzimáticos cuya biosíntesis no se ve bloqueada por inhibidores de la síntesis de proteínas. Las bacteriocinas, por otro lado, son productos de síntesis ribosómica.

40 Las bacteriocinas son moléculas peptídicas sintetizadas por ribosomas que también pueden asociarse con lípidos o hidratos de carbono. Aunque algunas bacteriocinas producidas por bacterias grampositivas (*Lactobacillus*, *Lactococcus*) presentan espectros de inhibición limitados a algunas cepas pertenecientes a las mismas especies que el microorganismo productor, la mayoría de ellas muestran un amplio espectro de acción contra diversas especies bacterianas, tanto grampositivas como gramnegativas. La presente clasificación de bacteriocinas se basa tanto en su naturaleza química como en su espectro de acción.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica o alimenticia o un complemento que comprende cuatro cepas seleccionadas del grupo que consiste en:
- 5
1. *Lactobacillus pentosus* LPS01 DSM 21980
  2. *Lactobacillus plantarum* LP01 LMG P-21021
  - 10 3. *Lactobacillus plantarum* LP02 LMG P-21020
  4. *Lactobacillus plantarum* LP03 LMG P-21022
  - 15 5. *Lactobacillus plantarum* LP04 LMG P-21023
  6. *Lactobacillus rhamnosus* LR06 DSM 21981
  7. *Lactobacillus delbrueckii* LDD 01 (MB386) DSMZ 20074 DSM 22106
  - 20 8. *Bifidobacterium longum* B1975 DSM 24709
  9. *Bifidobacterium breve* B2274 DSM 24707
  - 25 10. *Bifidobacterium breve* B632 DSM 24706
  11. *Bifidobacterium breve* B7840 DSM 24708
  12. *Bifidobacterium longum* PCB 133 DSM 24691
  - 30 13. *Bifidobacterium longum* BL06 DSM 24689,
- que son capaces de colonizar el estómago a un valor de pH comprendido entre 4,5 y 5 y de producir bacteriocinas y/o peróxido de hidrógeno, para su uso en el tratamiento de sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica, en la que dicha composición farmacéutica o alimenticia o dicho complemento es capaz de restaurar la función de barrera gástrica.
- 35
2. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 1, en los que la composición farmacéutica o alimenticia o el complemento comprende cuatro cepas seleccionadas de las indicadas en la reivindicación 1, en asociación con la cepa *Lactobacillus fermentum* LF 09 DSM 18298 y/o la cepa *Lactococcus lactis* NS 01 DSM 19072.
  - 40
  3. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 1, en los que dicha composición comprende cuatro cepas seleccionadas de las indicadas en la reivindicación 1, en asociación con al menos una cepa seleccionada del grupo que consiste en:
  - 45
    - a. *Lactobacillus reuteri* LRE 01 DSM 23877
    - b. *Lactobacillus reuteri* LRE 02 DSM 23878
    - 50 c. *Lactobacillus reuteri* LRE 03 DSM 23879
    - d. *Lactobacillus reuteri* LRE 04 DSM 23880.  4. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 1, en los que dichos fármacos se seleccionan del grupo que consiste en:
  - 55
    - inhibidores de los receptores H2;
    - prostaglandinas;
    - 60 - protectores de la mucosa gástrica;
    - antagonistas muscarínicos o agentes parasimpaticolíticos;
    - 65 - antiácidos; e

- inhibidores de la bomba de protones.
- 5. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 1, en los que dichos fármacos se seleccionan del grupo que consiste en:
  - 5 - cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina;
  - misoprostol;
  - 10 - sales de bismuto o sucralfato;
  - pirenzepina o pipenzolato;
  - 15 - bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio; y
  - lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.
- 6. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según las reivindicaciones 4 o 5, en los que dichos fármacos se seleccionan del grupo que consiste en:
  - 20 - inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>;
  - antagonistas muscarínicos o agentes parasimpaticolíticos;
  - 25 - antiácidos; e
  - inhibidores de la bomba de protones.
- 7. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 6, en los que dichos fármacos se seleccionan del grupo que consiste en:
  - 30 - cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina;
  - 35 - pirenzepina o pipenzolato;
  - bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio;
  - lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.
- 8. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según la reivindicación 7, en los que dichos fármacos se seleccionan del grupo que consiste en:
  - 40 - cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina; y
  - 45 - lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol y omeprazol.
- 9. Composición farmacéutica o alimenticia o complemento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que dicha composición se usa en el tratamiento de sujetos que toman fármacos para reducir o tratar dispepsia, úlcera gastroduodenal, úlcera gástrica, úlcera péptica, úlcera duodenal, gastritis provocada por *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- 10. Composición farmacéutica que comprende al menos una cepa bacteriana según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un fármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 4-9 para su uso en el tratamiento de sujetos que toman fármacos para reducir o tratar hiperacidez gástrica, dispepsia, úlcera gastroduodenal, úlcera gástrica, úlcera péptica, úlcera duodenal, gastritis provocada por *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- 11. Composición para su uso según la reivindicación 10, en la que dichas cepas bacterianas y dicho fármaco están presentes conjuntamente en una forma farmacéutica para uso oral.
- 12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de infecciones, enfermedades o trastornos provocados por la presencia de *Helicobacter pylori*, preferiblemente en el tratamiento preventivo y/o curativo de recaídas de infecciones provocadas por *Helicobacter pylori*.

65